Aus der Klinik für Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. T. Volk

---

# Überwachung standardisierter Desfluran-Remifentanil-Anästhesien mittels EEG und akustisch evozierter Potenziale

- Multizenterstudie -

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin***
**der Medizinischen Fakultät**
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2010

vorgelegt von:
Christian Oßwald
geb. am: 05.06.1977 in Essen

# INHALTSVERZEICHNIS


| | | |
|---|---|---|
| **1** | **ZUSAMMENFASSUNG** | 4 |
| **1.1** | **Summary** | 6 |
| **2** | **EINLEITUNG** | 8 |
| **2.1** | **Grundlagen der Hirnstrommessung** | 10 |
| **2.2** | **Der A-2000 BIS-Monitor (Version XP)** | 13 |
| **2.2.1** | **Digitale Transformation von EEG-Signalen** | 13 |
| **2.2.2** | **Fast-Fourier-Transformation (FFT)** | 13 |
| **2.2.3** | **Monoparameter** | 15 |
| **2.2.4** | **Der Index des BIS-Monitors** | 16 |
| **2.2.5** | **Benutzung des BIS-Monitors** | 17 |
| **2.2.6** | **Validierungsuntersuchungen zum BIS-Monitor** | 19 |
| **2.3** | **Der A-line AEP-Monitor (Version 1.4)** | 20 |
| **2.3.1** | **Sensorisch evozierte Potenziale** | 20 |
| **2.3.2** | **Akustisch evozierte Potenziale** | 20 |
| **2.3.3** | **Der Index des A-line AEP-Monitors** | 23 |
| **2.3.4** | **Benutzung des A-line AEP-Monitors** | 24 |
| **2.3.5** | **Validierungsuntersuchungen zum A-line AEP-Monitor** | 25 |
| **2.4** | **Desfluran** | 26 |
| **2.4.1** | **Struktur** | 26 |
| **2.4.2** | **Pharmakodynamik** | 27 |
| **2.4.3** | **Pharmakokinetik** | 28 |
| **2.4.4** | **Vergleich mit anderen volatilen Anästhetika** | 29 |
| **2.5** | **Remifentanil** | 32 |
| **2.5.1** | **Struktur** | 32 |
| **2.5.2** | **Pharmakodynamik** | 33 |
| **2.5.3** | **Pharmakokinetik** | 33 |
| **2.6** | **Fragestellung** | 34 |

| | | |
|---|---|---|
| **3** | **MATERIAL & METHODIK** | 36 |
| **3.1** | **Ein- und Ausschlusskriterien** | 36 |
| **3.2** | **Versuchsdurchführung** | 37 |
| **3.2.1** | **Vorbereitung und Einleitung** | 37 |
| **3.2.2** | **Aufrechterhaltung** | 38 |
| **3.2.3** | **Ausleitung und postoperative Phase** | 39 |
| **3.3** | **Endpunkte und statistische Analyse** | 40 |
| **4** | **STATISTIK UND ERGEBNISSE** | 42 |
| **4.1** | **Demographische Daten** | 42 |
| **4.2** | **Ergebnisse** | 43 |
| **4.2.1** | **BIS- und AAI- Werte** | 43 |
| **4.2.2** | **Anästhetikakonzentrationen** | 46 |
| **4.2.3** | **Hämodynamik** | 47 |
| **4.2.4** | **Desfluranverbrauch** | 48 |
| **4.2.5** | **Aufwachzeiten** | 49 |
| **5** | **DISKUSSION** | 50 |
| **5.1** | **Einsparungen an Anästhetika** | 50 |
| **5.2** | **Zielwerte** | 53 |
| **5.3** | **Anforderung an einen Narkosetiefemonitor** | 57 |
| **5.4** | **Pharmakologische Aspekte** | 60 |
| **5.5** | **Conclusio** | 61 |
| **6** | **LITERATURVERZEICHNIS** | 62 |
| **7** | **PUBLIKATIONEN** | 72 |
| **8** | **DANKSAGUNG** | 73 |
| **9** | **LEBENSLAUF** | 74 |

# 1 ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Das Überwachen des narkotisierten Patienten unter Verwendung verschiedener Messtechniken gehört seit jeher zu den Hauptaufgaben in der Anästhesiologie. Die Weiterentwicklung der Computertechnik ermöglicht heutzutage nicht nur „online“-Messungen spezieller Vitalparameter, wie zum Beispiel intravasale Druckmessung und Herzzeitvolumenmessung, sie ermöglicht auch die zeitnahe Auswertung des EEG durch komplexe Rechenoperationen und Algorithmen. Dieses neurophysiologische Monitoring (Neuromonitoring) dient zur Abschätzung der Narkosetiefe. Die Hersteller nähern sich dieser Aufgabe auf verschiedene Art und Weise. Der A-2000 BIS-Monitor (Aspect Medical Systems) interpretiert die Frequenzänderung im EEG durch Bispektralanalyse, der A-line AEP-Monitor (Danmeter) interpretiert Veränderung in Latenz und Amplitude akustisch evozierter Potenziale.
Ziel dieser Studie war herauszufinden, inwiefern durch den Einsatz der Monitore eine Verkürzung der Aufwachzeit und eine Verringerung des Anästhetikaverbrauchs bei Allgemeinanästhesien mit Desfluran und Remifentanil im Vergleich zu einer Standardprotokollgruppe zu erreichen ist.

**Methodik:** Nach Befürwortung durch die Ethikkommission und schriftlicher Einverständniserklärung wurden 200 Patienten an vier Zentren in drei Versuchsgruppen eingeteilt. Während einer Operation leichter bis mittlerer Schmerzintensität erhielten sie eine Desfluran-Remifentanil-Narkose, die entweder nach klinischen Parametern oder durch Ansteuern von Zielwerten für den einen oder anderen Monitor gesteuert wurde. Für den BIS galt ein Zielbereich von 50 ± 5 während der Aufrechterhaltung, für den AAI von 30 ± 5. In den letzten 15 Minuten der Operation wurde der Zielbereich auf 60 (BIS) und 45 (AAI) verschoben. Die Messwerte beider Monitore, die Vitalparameter, die Erholungszeit und der Medikamentenverbrauch wurden von einem unabhängigen Untersucher aufgezeichnet.

**Ergebnisse:** Im Vergleich zur Standardgruppe unterschied sich der Narkotikaverbrauch nicht wesentlich. Die benötigten Desflurankonzentrationen waren im Mittel (± SD) 2.9 ± 0.5 Vol% (Standard), 3.3 ± 0.9 Vol% (BIS) und 2.6 ± 0.5 Vol%

(AAI). Die Erholungszeit war ebenfalls in allen Gruppen ähnlich: Augenöffnen 5.6 ± 2.5 min, 5.9 ± 3.4 min, 5.0 ± 3.1 min; Extubation 6.3 ± 2.4 min, 6.6 ± 3.5 min, 5.6 ± 3.0 min; Namen nennen 7.3 ± 2.4 min, 7.6 ± 3.5 min, 7.3 ± 6.6 min.

**Schlussfolgerung:** Eine Reduktion von Aufwachzeit und Narkotikaverbrauch mittels Neuromonitoring bei Desfluran-Remifentanil-Anästhesie war nicht möglich. Hauptgrund hierfür sind die pharmakokinetischen Eigenschaften der verwendeten Anästhetika. Weiterhin muss die Zielbereichdefinition der Hersteller hinterfragt werden. Eine mangelnde Dynamik des AAI im tiefen Narkosebereich macht eine Titration des Anästhetikums schwer möglich.

# Surveillance of Standardised Desflurane-Remifentanil Anaesthesia Using EEG and Auditory Evoked Potentials - A Multicenter Study -

## 1.1 Summary

**Background:** Surveillance of the anesthetized patient by using multiple monitoring techniques has always been one of the major objectives in anaesthesiology. Today the further development in computer technology allows us online-measurement of vital parameters, for example, invasive measurement of blood pressure or cardiac output. It also enables us to do online analysis of the EEG using complex calculations and algorithms. This neurophysiologic monitoring is used to assess the anaesthetic depth. The manufacturers try to achieve this in different ways. The A-2000 BIS-monitor (Aspect Medical Systems) interprets the alteration of the brain wave frequency by bispectral analysis. The A-line AEP-Monitor (Danmeter) analyses the alteration of latency and amplitude of middle-latency auditory evoked potentials.
The intention of our study was to investigate in how far the usage of these monitoring devices may shorten the recovery times and reduce the drug consumption during desflurane-remifentanil anaesthesia, compared to a standard practice protocol.

**Methods:** With institutional review board approval 200 consenting adult patients at four study sites were randomly assigned to three groups. During minor or medium surgery procedures they received a general anaesthesia with desflurane and remifentanil, controlled either solely by clinical parameters, or by titration of the anaesthetic according to target values, using the one or the other monitor device. BIS target values were 50 ± 5 during maintenance of anaesthesia, and 30 ± 5 for AAI. 15 minutes before the end of surgery target values were 60 (BIS) and 45 (AAI). The values measured by monitors, vital parameters, recovery times and drug consumption were recorded by a blinded investigator.

**Results:** Compared to the standard practice group, there was no significant difference concerning drug consumption. The middle desflurane concentrations (± SD) were 2.9 ± 0.5 vol.% (standard), 3.3 ± 0.9 vol.% (BIS) and 2.6 ± 0.5 vol.% (AAI). The recovery times were also similar in all groups: open eyes 5.6 ± 2.5 min, 5.9 ± 3.4 min, 5.0 ± 3.1 min; extubation 6.3 ± 2.4 min, 6.6 ± 3.5 min, 5.6 ± 3.0 min; stating name 7.3 ± 2.4 min, 7.6 ± 3.5 min, 7.3 ± 6.6 min.

**Conclusions:** A reduction of recovery times and drug consumption has not been achieved by using neuromonitoring in desflurane-remifentanil anaesthesia. The main reason for this might be the pharmacokinetic characteristics of the used substances. Furthermore it seems to be necessary to question the definition of target values by the manufacturers. The poor dynamic of the AAI in deep anaesthesia ranges hardly allows a titration of anaesthetics.

# 2 EINLEITUNG

Seit der Einführung der Allgemeinanästhesie in die klinische Medizin Mitte des 19. Jahrhunderts war es bis vor einigen Jahren kaum möglich, die hypnotische Komponente einer Narkose adäquat zu quantifizieren. Zu flache oder zu tiefe Narkoseführung birgt das Risiko vegetativer Reaktionen des Patienten vor allem im Bereich der hämodynamischen Parameter, die gegebenenfalls auch medizinische Interventionen erforderlich machen, welche mit einem suffizienten Monitoring vermieden werden könnten. Ein weiteres Risiko einer zu geringen Narkosetiefe ist ein intraoperatives Erwachen („Awareness“) des Patienten, das eine besonders traumatische Erfahrung und damit eine relevante Anästhesiekomplikation darstellt.

Die Inzidenz intraoperativer Awareness wird in der Literatur mit 0,1 % bis 0,2 % angegeben. Dabei ist zu beachten, dass hier nur Wachheit mit bewusster expliziter Erinnerung erfasst ist [40, 48, 54]. Nimmt man in die Betrachtung die schwierig zu erfassenden Wachzustände mit unbewusster impliziter Erinnerung hinzu, muss man von einer höheren Inzidenz ausgehen.

Die Narkosetiefe wurde und wird auch heute noch ausschließlich mit Hilfe klinischer Zeichen wie Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Schwitzen, Tränenfluss, Pupillenmotorik und Abwehrbewegung des Patienten abgeschätzt. All diese Parameter haben jedoch nur eine begrenzte Aussagekraft bezüglich der hypnotischen Tiefe einer Allgemeinanästhesie.

Die Hämodynamik der Patienten wird zum Teil durch ihre Dauermedikation oder Adjuvantien beeinflusst. Als Beispiel seien hier die Einnahme von ß-Blocker oder Antihypertensiva genannt. Auch technische Kreislaufunterstützung wie durch Herzschrittmacher, intraaortale Ballonpumpen oder extrakorporale Zirkulation können hämodynamische Parameter völlig unabhängig von der Narkosetiefe beeinflussen. Andererseits werden heutzutage auch solche kardiozirkulatorisch erkrankte Patienten anästhesiert, bei welchen man hämodynamische Reaktionen in jeder Art und Weise nach Möglichkeit verhindern will, anstatt diese als Parameter für die Qualität der Hypnose zu benutzen. Ebenso ist es bei einigen Patienten aufgrund einer kardiovaskulären, neurologischen oder endokrinen Begleiterkrankung nahezu unmöglich, die Tiefe der Narkose anhand vegetativer Zeichen zu beurteilen. Beispiele dafür sind Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen, diabetische

Polyneuropathie, Hyperthyreose oder Hypovolämie durch erhebliche Blutverluste polytraumatisierter Unfallopfer.

Die spontane Atemfrequenz spielt in der modernen Anästhesie unter dem Einsatz atemdepressiver Opiate und Muskelrelaxantien oft keine Rolle. Ebenso werden die Pupillomotorik durch Opiate und Abwehrbewegungen durch Muskelrelaxanzien in ihrer Bedeutung verfälscht.

Dazu kommt, dass die drei Pfeiler der Anästhesie, also Hypnose, Analgesie und Muskelrelaxation im modernen Anästhesiekonzept durch unterschiedliche Substanzen erreicht werden. Zu Zeiten, als Narkose mit Hilfe eines Monoanästhetikums wie zum Beispiel Diethyläther durchgeführt wurde, waren sämtliche vegetative und somatische Zeichen mit der Dosierung jenes Medikaments verbunden. Es wurde davon ausgegangen, dass eine Dosissteigerung bis zum Ausbleiben von Abwehrbewegungen oder Kreislaufreaktionen auch eine ausreichende Ausschaltung des Bewusstseins impliziere. In der heutigen Komponentenanästhesie wird die muskuläre Antwort auf chirurgische Stimuli durch Muskelrelaxanzien gehemmt und man geht davon aus, dass vegetative Reaktionen hauptsächlich durch den Schmerzreiz hervorgerufen werden, zu dessen Dämpfung hochpotente Opioide verabreicht werden. Zur Ausschaltung des Bewusstseins werden Hypnotika verwendet, die meist keine analgetische Komponente haben. Ihre Dosierung erfolgt weitgehend nach Körpergewicht oder Alter des Patienten entsprechend studienbasierenden Empfehlungen.

Während das Monitoring der Vitalparameter und der neuromuskulären Blockade über die letzten Jahrzehnte immer mehr ausreifte und intraarterielle Blutdruckmessung, Herzzeitvolumenmessung und Relaxometrie heute zum anästhesiologischen Alltag gehören, blieb die Entwicklung eines „Bewusstseinsmonitorings“ lange Zeit aus. Dabei hatte schon Berger 1929 in seiner ersten Abhandlung zum EEG geschildert, dass sich die Hirnströme narkotisierter Tiere von denen im Wachzustand unterschieden [8].

Zunächst bestand das Problem, diese EEG-Veränderungen unter Narkose zu quantifizieren und zu skalieren. Nachdem aufwendige mathematische Verfahren entwickelt wurden, um dieses zu gewährleisten, fehlte es lange Zeit an technischen Möglichkeiten, diese Verfahren am Narkosearbeitsplatz „online“ durchzuführen. Mittlerweile ist dies möglich geworden, und so bieten einige Hersteller Geräte an, die aus der Ableitung von Hirnströmen eine Abschätzung der Narkosetiefe gewährleisten

sollen. Grundsätzliche Überlegungen beziehen dabei außer prozessierten EEG-Indices auch andere zerebrale Funktionsmessungen wie die Ableitung von evozierten Potenzialen ein.

## 2.1 Grundlagen der Hirnstrommessung

Das Elektroenzephalogramm (EEG) wurde erstmals vom österreichischen Psychiater Hans Berger am Ende der 1920er Jahre beschrieben. Er nutzte es zur Untersuchung des Schlaf-Wach-Rhythmus. Seitdem hat es einen festen Platz in der neurologischen Diagnostik und in der Erforschung des Gehirns.
Das Standard-EEG benötigt 19 Elektroden (7 frontale, 3 zentrale, 4 temporale, 3 parietale und 2 occipitale) welche nach festgelegtem Schema am Cranium platziert werden. Hinzu kommen 2 Referenzelektroden, je rechts und links hinter dem Ohr.
Jede einzelne Elektrode nimmt Potenzialschwankungen auf, welche von den kortikalen Neuronen generiert werden. Diese senkrecht zur Kortex- bzw. Kopfoberfläche verlaufenden Pyramidenzellen erzeugen unter Exzitation einen Dipol. Durch die Depolarisation, den schnellen $Na^+$-Einstrom, bildet sich ein Feldpotenzial negativer Ladung, dem die positive Ladung der momentan nicht depolarisierten Zelloberfläche gegenüber steht (Abb. 2.1).
Jede Elektrode an der Kopfschwarte nimmt die Potenzialschwankungen vieler benachbarter Neurone auf. Dieses Signal wird weiter verstärkt und klassischerweise über einen Schreiber als Stromkurvenverlauf zu Papier gebracht.
Bei der kontinuierlichen Registrierung des EEG während Schlaf- und Wachphasen ist zu erkennen, dass der Stromkurvenverlauf in den einzelnen Phasen hinsichtlich Frequenz und Amplitude deutlich differiert. So konnten den verschiedenen Schlaf- und Wach-Zuständen einzelne Wellenlängen zugeordnet werden (Abb. 2.2).
β-Wellen sind im aktiven Wachzustand bei mentaler Aktivität und Aufmerksamkeit vorherrschend, während α-Wellen im inaktiven Wachzustand bei geschlossen Augen zu erkennen sind. Mit zunehmender Schläfrigkeit nimmt die Frequenz der Hirnstromkurve ab, die Amplituden wachsen an, θ-Wellen bestimmen das Bild. Im Tiefschlaf sind dann δ-Wellen mit großen Amplituden in langsamer Frequenz zu verzeichnen.

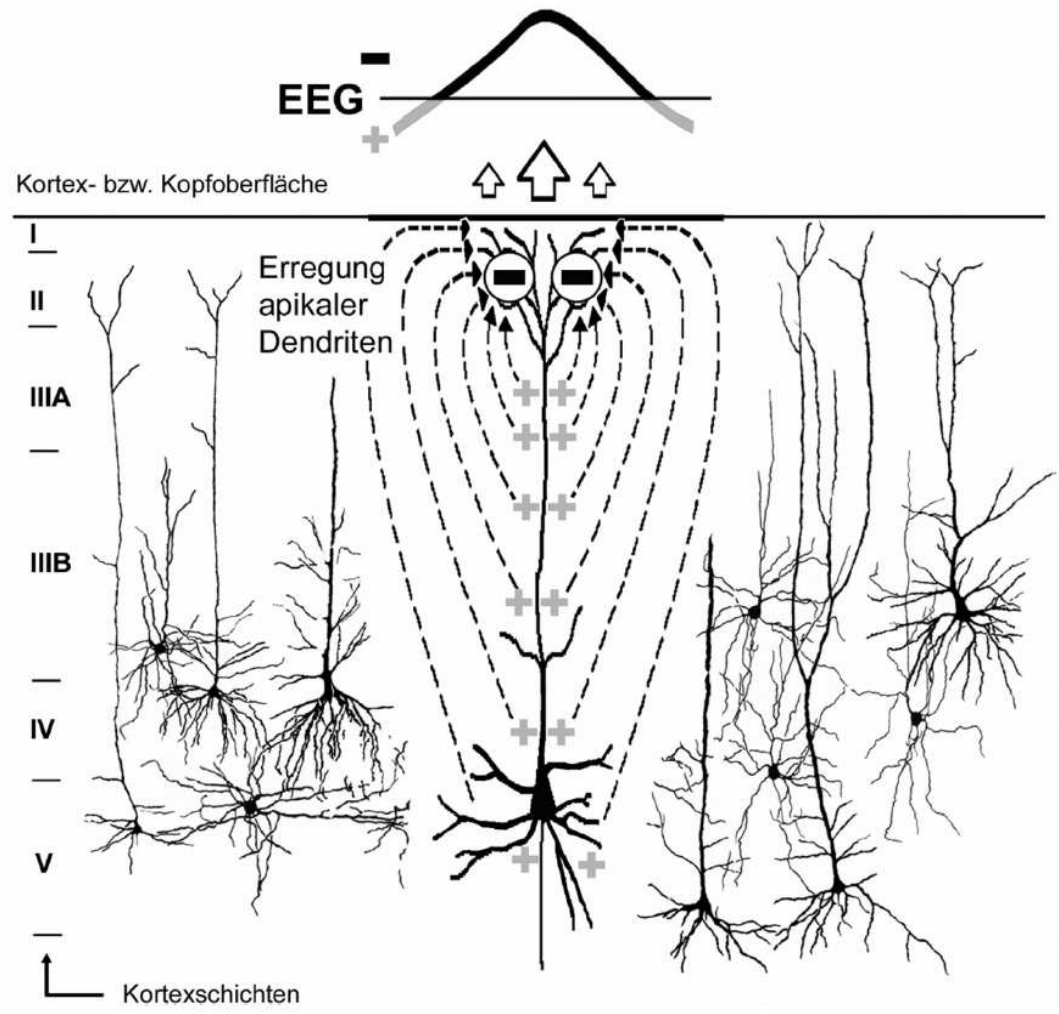


Abb. 2.1: Schematische Darstellung der Exzitation von kortexnahen Pyramidenzellen (aus [60]).

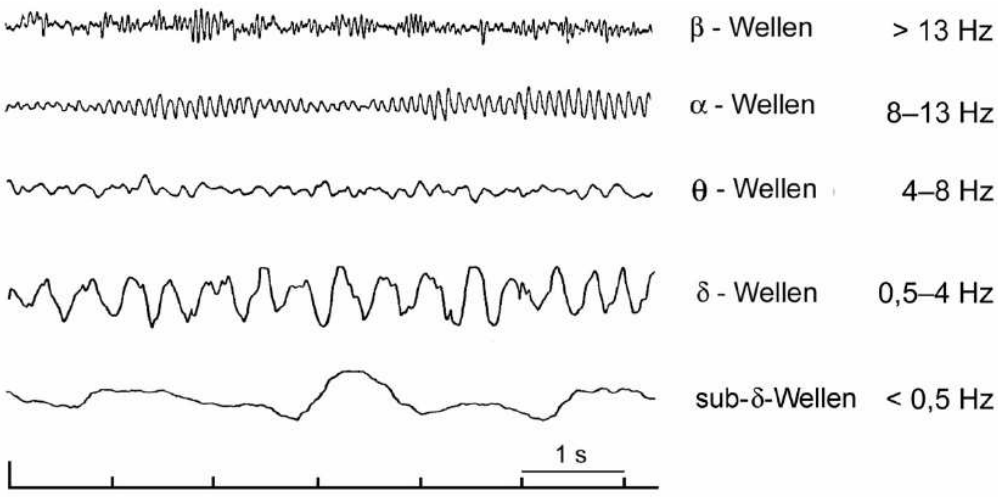


Abb. 2.2: Klassische Einteilung der Wellen nach Frequenz und zugehörige Stromkurve (aus [60]).

Die Veränderungen sind auf eine zunehmende Synchronisation der elektrischen Aktivität zurückzuführen. Thalamische Neurone funktionieren hierbei als Schrittmacher der geordneten Entladungen [43, 60].

Unter Allgemeinanästhesie können mit zunehmender Hypnosetiefe nacheinander diese klassischen Hirnstromkurvenverläufe abgeleitet werden (Abb. 2.3). Bei weiterer Dosissteigerung der Anästhetika kommt es zunehmend zu einer Unterdrückung der hirnelektrischen Aktivität. Das isoelektrische EEG (Nulllinien-EEG) wird zunächst noch von kurzen Aktivitätsphasen durchbrochen. Wegen des Wechsels von supprimierter Aktivität und spontan durchbrechenden Entladungen wird dies als Burst-Suppression-Muster bezeichnet. Beim Ausbleiben der „Bursts“ bei zunehmendem Anästhetikaeffekt liegt letztlich ein Nulllinien-EEG vor. Man spricht von „kortikaler Stille“ oder „cortical silence“. Wenngleich man in diesem sehr tiefen Narkosestadium mit erheblicher Kreislaufinstabilität rechnen muss, ist dieser Zustand vollständig reversibel.

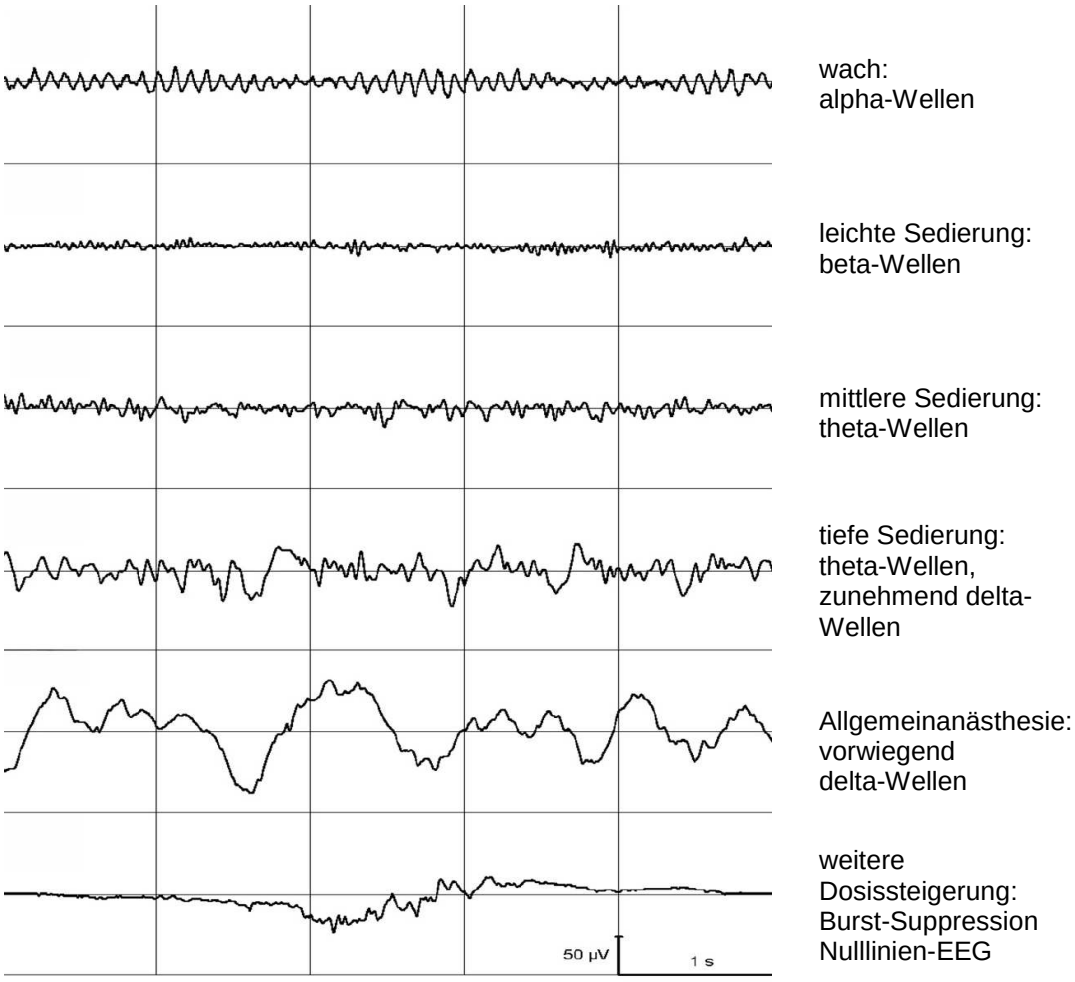


Abb. 2.3: Typischer Verlauf des Roh-EEG bei zunehmender Hypnosetiefe (mod. nach [59]).

## 2.2 Der A-2000 BIS-Monitor (Version XP)

### 2.2.1 Digitale Transformation von EEG-Signalen

Wenngleich die oben genannten EEG-Muster verschiedenen Vigilanzstadien grob zugeteilt werden können, so ist der Übergang dieser Stadien fließend. Das spontane EEG ist dabei eine Überlagerung von Wellen vieler Frequenzbereiche, deren Anteile in Abhängigkeit des Bewusstseinszustandes variieren. Dies gilt sowohl für den normalen Schlaf, als auch für verschiedene Narkosetiefen, was schon Berger bei Patienten unter Chloroformnarkose nachweisen konnte [9]. Die Erfassung des Vigilanzstatus allein durch Betrachtung des Spontan-EEG erfordert dabei den geschulten Blick eines erfahrenen Untersuchers, wäre aber auch dann nicht wirklich objektivierbar. Dies ist wohl der Hauptgrund, warum die Hirnstrommessung lange Zeit nicht praktikabel genug war, um sie im Klinikalltag zur Abschätzung der Narkosetiefe zu verwenden.
Durch den Fortschritt in der Computertechnik wurde es mittlerweile möglich, aus dem digitalisierten EEG sogenannte Monoparameter zu bestimmen, die mit einem einzelnen Zahlenwert Aufschluss über die Frequenzzusammensetzung der Hirnstromkurve geben. Die wichtigsten Rechenoperationen des in dieser Untersuchung verwendeten A-2000 BIS-Monitors werden hier vorgestellt:

### 2.2.2 Fast-Fourier-Transformation (FFT)

Die EEG-Analyse mittels FFT wird auch als Spektralanalyse bezeichnet. Ihr Resultat ist das Leistungsspektrum, synonym Powerspektrum des EEG. Sie geht davon aus, dass jede innerhalb einer EEG-Epoche (hier 5 s) auftretende Wellenform in einzelne, verschieden frequente Sinus- und Kosinusschwingungen zu zerlegen ist (Abb.2.4).
So wird analysiert, wie hoch die Übereinstimmung der gemessenen Welle mit Sinusschwingungen bekannter Wellenlänge (z.B. des α-Spektrums) ist. Dieser Vorgang wird Korrelationsanalyse genannt und für alle entscheidenden Wellenlängen wiederholt. Das Ergebnis wird als Kovarianz bezeichnet. Aus Frequenz und Amplitude lässt sich weiterhin die Energie der Wellen bestimmen. Nach abgeschlossener Analyse kann man somit sagen, welche Wellenlänge wieviel Anteil an der Gesamtleistung hat. Dies lässt sich als absolute Zahl ($\mu V^2$) oder relativ in

Bezug zur Gesamtaktivität in Prozent ausdrücken. Im Schaubild lassen sich Frequenz und Leistung gegeneinander auftragen (Abb. 2.5).

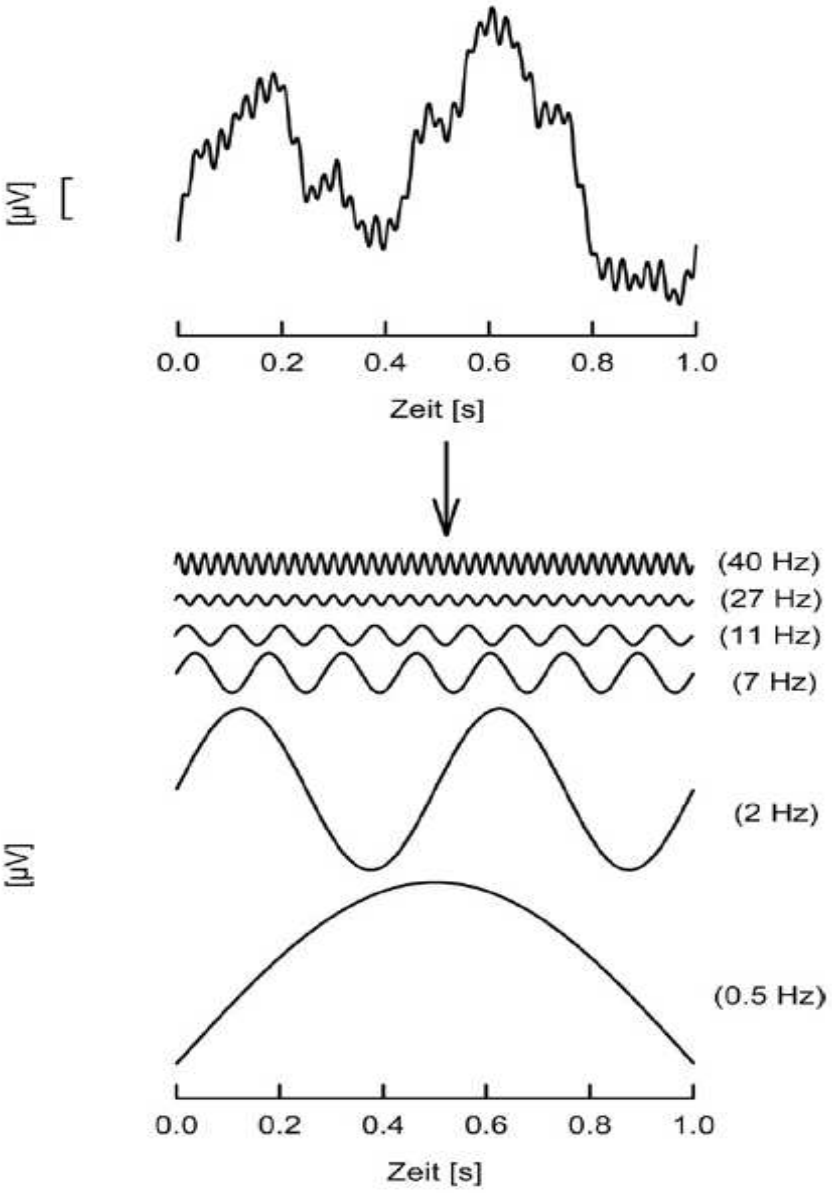


Abb. 2.4: Schematische Zerlegung einer EEG-Epoche in Sinus- und Kosinus-schwingungen (aus [49]).

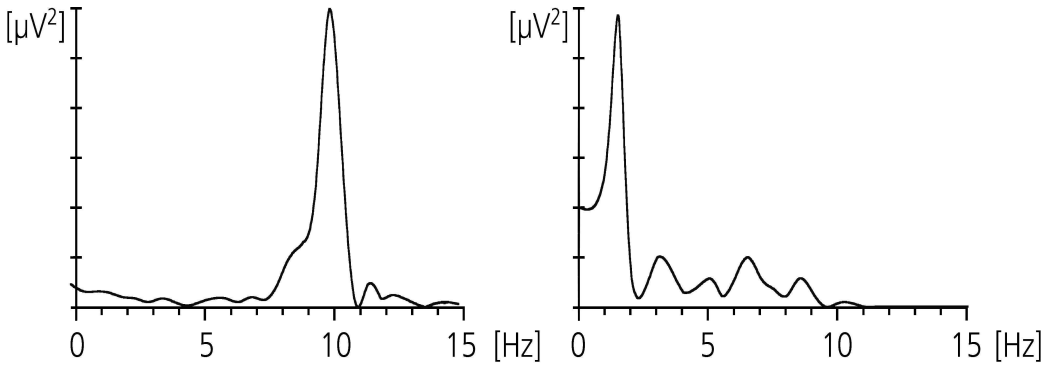


Abb. 2.5: Powerspektrum im Wachzustand (links) und unter Anästhesie (rechts) (mod nach [12]).

### 2.2.3 Monoparameter

Aus der Berechnung des Leistungsspektrums lassen sich nun folgende Monoparameter herleiten, welche zu Beginn der 1980er Jahre auch für die klinische Narkoseführung Verwendung fanden:
Die Medianfreqenz teilt das Leistungsspektrum so, dass ober- und unterhalb je 50% der elektrischen Aktivität liegen. Während beim Wachen die Medianfrequenz bei ungefähr 12 Hz liegt, wurde für chirurgische Eingriffe ein Wert von 2-3 Hz empfohlen [53]. Die spektrale Eckfrequenz SEF90 oder SEF95 ist diejenige Frequenz, unter der 90% bzw. 95% der Gesamtaktivität liegen. Hier wurde ein Zielwert von 8-12 Hz empfohlen, wobei sie beim Wachen bei ca. 24 Hz liegt [22]. Die Peakfrequenz schließlich ist die Frequenz, welche die höchste Leistung im Leistungspektrum aufweist. Beim Wachen liegt diese um 12 Hz, beim anästhesierten Patienten bei etwa 1 Hz.
Eine weitere Möglichkeit ist umgekehrt, die Leistungsanteile einer Frequenzgruppe relativ zur Gesamtleistung anzugeben. So zum Beispiel die „relative-ß-ratio“ oder die „Delta-Power“.
So einfach und praktikabel sich diese Monoparameter auch darstellen, haben sie jedoch auch ihre Limitierungen. Während ein Narkosetiefeindex idealerweise mit zunehmender Anästhetikakonzentration linear absinken sollte, kann zu Beginn der Narkose ein Anstieg dieser Parameter beobachtet werden. Dieser entspricht den anfänglichen Exzitationen, die nach dem Guedel-Schema dem Stadium II entsprechen.
Wesentlich bedeutungsvoller ist der paradoxe Anstieg der Frequenzparameter beim Auftreten von Burst-Suppression-Mustern, welche in sehr tiefer Narkose zu beobachten sind. Hierbei wird die kortikale Aktivität nahezu vollständig unterdrückt (supprimiert), mit Ausnahme einiger hochfrequenter Entladungen (Bursts). Der darunter auftretende, paradoxe Anstieg der SEF könnte den Anästhesisten dazu verleiten, die schon zu tiefe Narkose weiter zu vertiefen (Abb. 2.6) [13].

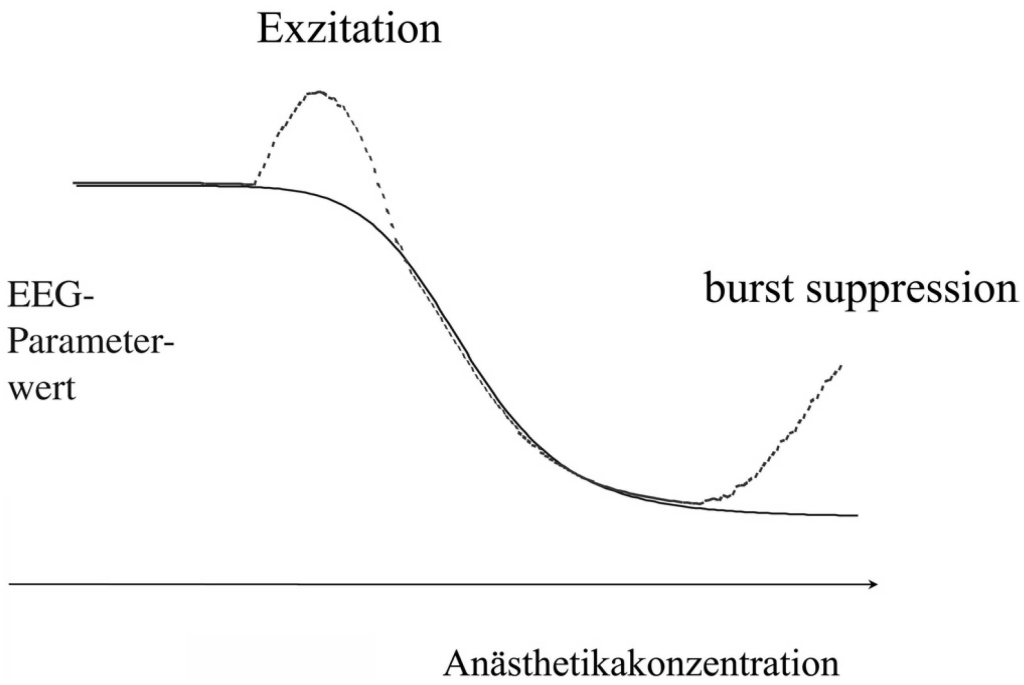


Abb. 2.6: Schematische Darstellung des erwarteten Hypnoseverlaufs (durchgezogene Linie) und des paradoxen Anstiegs der aus dem Powerspektrum allein abgeleiteten EEG-Parameter (gestrichelte Linie) wie SEF95 oder Medianfrequenz (aus [13]).

### 2.2.4 Der Index des BIS-Monitors

BIS steht für „bispectral index scale“. Der BIS-Monitor ist ein automatisches Narkose-EEG-Interpretationssystem, das aus verschiedenen Subparametern einen dimensionslosen Index zwischen 99 (wach) und 0 (keine Hirnaktivität) berechnet. Durch die Verwendung mehrerer Subparameter ist es dem Hersteller gelungen, die Abnahme der Hirnaktivität unter Narkose nahezu linear darzustellen. Wenngleich der genaue Algorithmus ein Firmengeheimnis bleibt, so ist doch gewiss, dass er aus drei Hauptkomponenten besteht:

1) Bispektralanalyse
2) Relative ß-Ratio
3) Burst-Suppression-Ratio

Während die oben genannten Monoparameter nur aufgrund der Analyse des Leistungsspektrums erhoben werden, berücksichtigt die Bispektralanalyse auch das Phasenspektrum. Hierbei wird analysiert, inwieweit eine Kopplung der Phasenwinkel

eines Frequenzpaars besteht. Die Frequenzen werden hierbei über mehrere EEG-Epochen betrachtet. Gleicht sich die errechnete Phasenbeziehung zweier Frequenzen über mehrere Epochen, so ergibt eine Mittelung über diese Epochen einen Bispektralwert größer Null. Zufällige Phasenbeziehungen hingegen heben sich nach einer Mittelung über mehrere Epochen auf. Der Wert des Bispektrums integriert so die Information aus der Analyse des Leistungsspektrums mit der Phasenkopplung.
Um die Minderung der Vigilanz in leichter Sedierung zu erfassen, wird die „Relative ß-Ratio“ eingerechnet. Durch eine vermehrte Gewichtung dieses Parameters in den höheren BIS-Index-Werten gelingt es, dass die bei Narkoseeinleitung auftretenden Exzitationen nicht zu einem Anstieg des Index führen.
Die Burst-Suppression-Ratio (BSR) geht vermehrt in die Berechnung des BIS-Index in den tiefen Narkosestadien ein. Nach Bruhn et al. wird die BSR ab einem Wert von 40% zum alleinigen Einflussfaktor auf den BIS-Wert [11].

### 2.2.5 Benutzung des BIS-Monitors

Der BIS-Monitor ist sowohl als Kompaktmonitor, als auch als Einschubmodul für die meisten Narkose-Monitorsysteme auf dem Markt. Für diese Studie wurde das Stand-alone-Gerät benutzt.
Auf dem Display werden der BIS-Index, sowie eine Trendkurve angezeigt. Weitere, wahlweise zusätzlich angezeigte Parameter sind das Roh-EEG, ein Balkendiagramm zur Quantifizierung der Muskelaktivität (EMG), sowie die (Burst-)Suppression-Ratio (SR). Ein weiteres Balkendiagramm wertet die Qualität des Eingangssignals (SQI: Signal-Quality-Index) (Abb. 2.7)
Über ein Kabel mit spezieller Schnittstelle kann die passende Einmal-Klebeelektrode mit dem Monitor verbunden werden. Dieser „BIS-Sensor“ verfügt über zwei Mess- und eine Referenzelektroden, welche median und paramedian auf der Stirn, sowie auf der haarlosen Schläfe, vorzugsweise über der dominanten Hirnhälfte angebracht werden. Eine zusätzliche Elektrode über der Augenbraue nimmt die EMG-Aktivität auf (Abb 2.8).

Abb. 2.7: Display des BIS-Monitors [12]

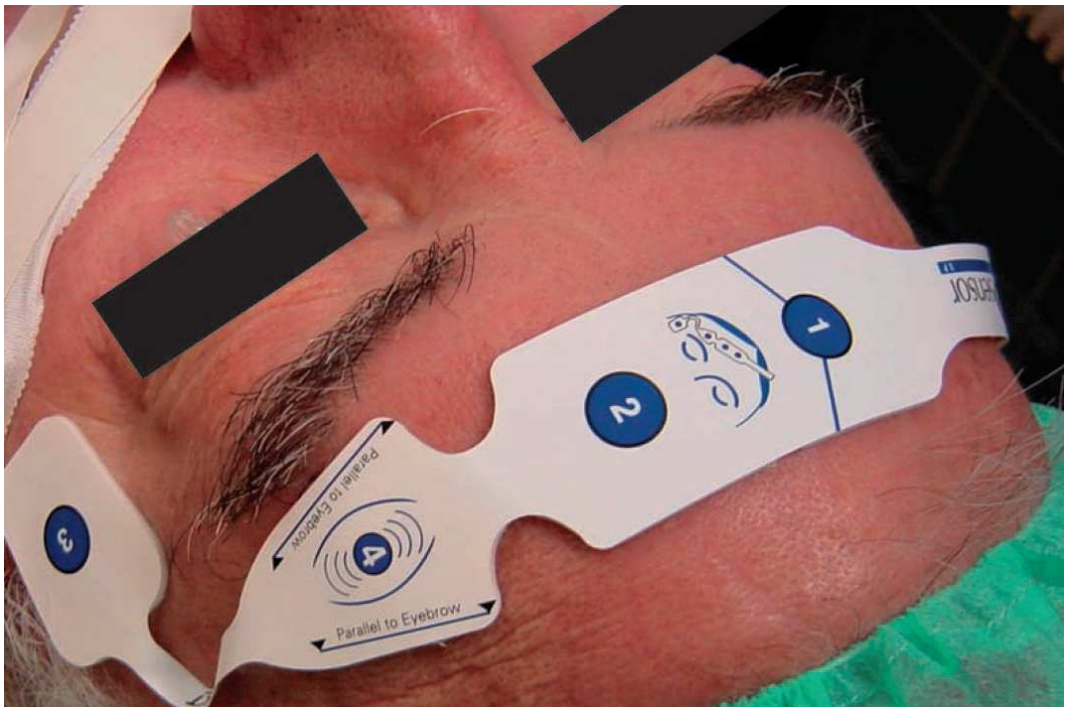


Abb. 2.8: Elektrodenkonfiguration zur Messung des BIS [12]

Nach Anschluss der Elektroden führt das System einen automatischen Signalqualitätstest durch. Die Impedanz wird für jede Elektrode einzeln geprüft. Erst dann startet das Gerät mit der Analyse des EEG.
Der angezeigte BIS-Wert ist, nach Herstellerempfehlung [4], wie folgt zu werten:

| | |
|---|---|
| 99 – 85 | Wachheit / Erinnerung intakt |
| 85 – 65 | Sedierung |
| 60 – 40 | Allgemeinanästhesie |
| 30 – 0 | Zunehmend Burst-Suppression-EEG |

### 2.2.6 Validierungsuntersuchungen zum BIS-Monitor

Zahlreiche Studien konnten belegen, dass der BIS-Index die Tiefe der Sedierung bzw. der Anästhesie widerspiegelt. Hierzu wurden Korrelationen zwischen dem BIS-Index und Sedations-Skalen wie zum Beispiel der OAA/S (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale), endtidalen Narkosegaskonzentrationen oder Plasmakonzentrationen diverser intravenöser Anästhetika untersucht.
So fanden Katoh et al. eine Vorhersagewahrscheinlichkeit von $P_K$ = 0,966 für den BIS in Bezug auf die klinisch mittels OAA/S quantifizierte Narkosetiefe bei variierenden Konzentrationen an Sevofluran [27]. Olofsen et al. und Kreuer et al. konnten mit Hilfe der Bispektralanalyse PK/PD-Modelle erstellen, welche eine Aussage über den zeitlichen Verlauf des Konzentrationsausgleiches zwischen Verteilungs- und Effektkompartiment zulassen [42,32]. Billard et al. belegten den Effekt von Midazolam und Propofol auf den BIS-Index [10]. Eine Studie von Iselin-Chaves et al. zeigte, dass unter Propofolnarkose BIS-Anstiege auf schmerzhafte Stimuli durch Vertiefung der Propofolsedierung oder zusätzliche Gabe von Opioiden abgeschwächt werden konnten [25].
Die Korrelation zwischen BIS-Index und kognitiver Leistung erfassten Leslie et al. [35]. Sie untersuchten die Erinnerungsfähigkeit bei steigender Propofolkonzentration unter BIS-Monitoring. Es konnte eine signifikante Korrelation sowohl zwischen Propofolkonzentration und BIS-Index, als auch zwischen der Erinnerungsfähigkeit und BIS-Index gezeigt werden.
Alkire konnte mit Hilfe der Positronen-Emmisions-Tomographie belegen, das eine Korrelation zwischen dem zerebralen Glukosemetabolismus als Zeichen der

Hirnaktivität, dem BIS-Index und der Konzentration an Isofluran oder Propofol besteht [1].

## 2.3 Der A-line AEP-Monitor (Version 1.4)

### 2.3.1 Sensorisch evozierte Potenziale

Wenngleich die räumliche Auflösung des EEG recht gering ist (im cm-Bereich), gelingt es hiermit immerhin, Orte pathologischer Hirnströme, wie zum Beispiel die Foki epileptischer Krampfpotenziale, grob einzelnen Hirnregionen zuzuordnen. Außerdem sind bestimmten kortikalen Verarbeitungsmechanismen einzelne Regionen der Hirnrinde zuzuordnen. Das Herausfiltern der Antwort auf einen sensorischen Reiz (z.B. akustisch, visuell, somatosensibel) gegenüber der Hintergrundaktivität gelingt nur bei periodischer Wiederholung des Reizes und mathematischer Herausmittelung aller nicht periodischen Stromaktivität und resultiert in der Aufzeichnung sog. evozierter Potenziale. Man erhält dabei eine Kurve mehrerer positiver und negativer Ausschläge, die in zeitlich definiertem Abstand aufeinander folgen und quasi den Weg des Reizes durch die verschiedenen neuronalen Schaltstellen des Gehirns widerspiegeln. Der Nomenklatur nach werden positive Wellen als P und negative Wellen als N bezeichnet, gefolgt von einer Zahl, die der Latenz dieser Welle auf den auslösenden Reiz in Millisekunden entspricht.

### 2.3.2 Akustisch evozierte Potenziale

Die hirnelektrische Antwort auf einen akustischen Reiz wird als akustisch evoziertes Potenzial (AEP) bezeichnet. Der periodisch wiederkehrende Reiz ist hierbei ein Klicklaut oder ein Sinuston, der über einen Kopfhörer, in der Regel mit einem Schalldruckpegel von 70 dB, vermittelt wird. Zur Ableitung der hirnelektrischen Aktivität wird eine aktive Elektrode über Temporallappen oder Mastoid sowie eine Referenzelektrode über der Stirnmitte benötigt.
In der medizinischen Diagnostik werden AEP verwendet, um aufsteigende Bahnen auf Integrität zu prüfen und die Signaltransduktion der betroffenen Areale zu erfassen. Man erhält hierbei eine objektive Evaluierung der Hörbahn und kann (z.B.

beim Akustikusneurinom) Seitendifferenzen in Latenz und Amplitude der Welle aufdecken.

Der potenzielle Vorteil gegenüber einem Spontan-EEG besteht darin, dass Informationen über die Signaltransduktion peripherer, spinaler, subkortikaler und kortikaler Strukturen gewonnen werden können. Die Reizantwort auf ein akustisches Signal ist in der Amplitude um mehrere Zehntel geringer als das Spontan-EEG. Über Mittelungsverfahren wird die Antwortkurve vom Hintergrundrauschen des EEG getrennt und zur Darstellung gebracht. Auf einer Zeitachse in ms werden die Amplituden (sog. Peaks) in µV aufgetragen.

Der Wellenverlauf wird in drei Abschnitte geteilt. Es werden nach zeitlicher Abfolge frühe (FAEP), mittlere (MAEP) und späte (SAEP) Komponenten unterschieden. Abweichend von der Nomenklatur mit Polarität und Latenz wird für die einzelnen Peaks der AEP meist eine traditionelle Benennung angewandt (Tab.2.1). Die positiven und negativen Peaks der Potenzialkomponenten können den verschiedenen Stationen der Transduktion des Signals zugeordnet werden.

Die frühen Komponenten entstehen im Nervus cochlearis und im Hirnstamm (Cochleariskerne, Pons, Mittelhirn). Die FAEP haben eine hohe interindividuelle Konstanz und werden durch Anästhetika kaum beeinflusst. Zur Abschätzung der Narkosetiefe sind sie daher nicht gut geeignet. Allerdings kann die Integrität des Hirnstamms hiermit auch in Narkose neurologisch beurteilt werden, was bei neurochirurgischen Eingriffen in der hinteren Schädelgrube von Nutzen ist. Die Potenziale mittlerer Latenz (10 – 50 ms) (MAEP) spiegeln Eingang und Verarbeitung des akustischen Signals im primär auditiven Kortex des Temporallappens wider. Es konnte gezeigt werden, dass steigende Anästhetikakonzentrationen zu einer Zunahme der Latenzen und Abnahme der Amplituden der MAEP-Peaks führen (Abb. 2.9) [23, 57, 52, 36]. Somit scheinen MAEP geeignet, die Narkosetiefe zu beschreiben.

| | FAEP | | | | | | | MAEP | | | | | SAEP | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Polarität und Latenz | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 | P6 | P7 | N10 | P12 | N16 | P25 | N36 | P50 | N100 | P200 | N250 | P300 |
| Traditionell | I | II | III | IV | V | VI | VII | N0 | P0 | Na | Pa | Nb | Pb/1 | N1 | P2 | N2 | P3 |

Tab.2.1: Nomenklatur der AEP

Die späten Komponenten (SAEP) können nicht anatomischen Strukturen zugeordnet werden. Sie stehen am ehesten für bewusste Wahrnehmung und Weiterverarbeitung.
Sie fehlen zwar bei anästhesierten Patienten, aber ebenso im Wachzustand bei Unaufmerksamkeit. Zur Narkosetiefemessung können sie daher nicht herangezogen werden [50].

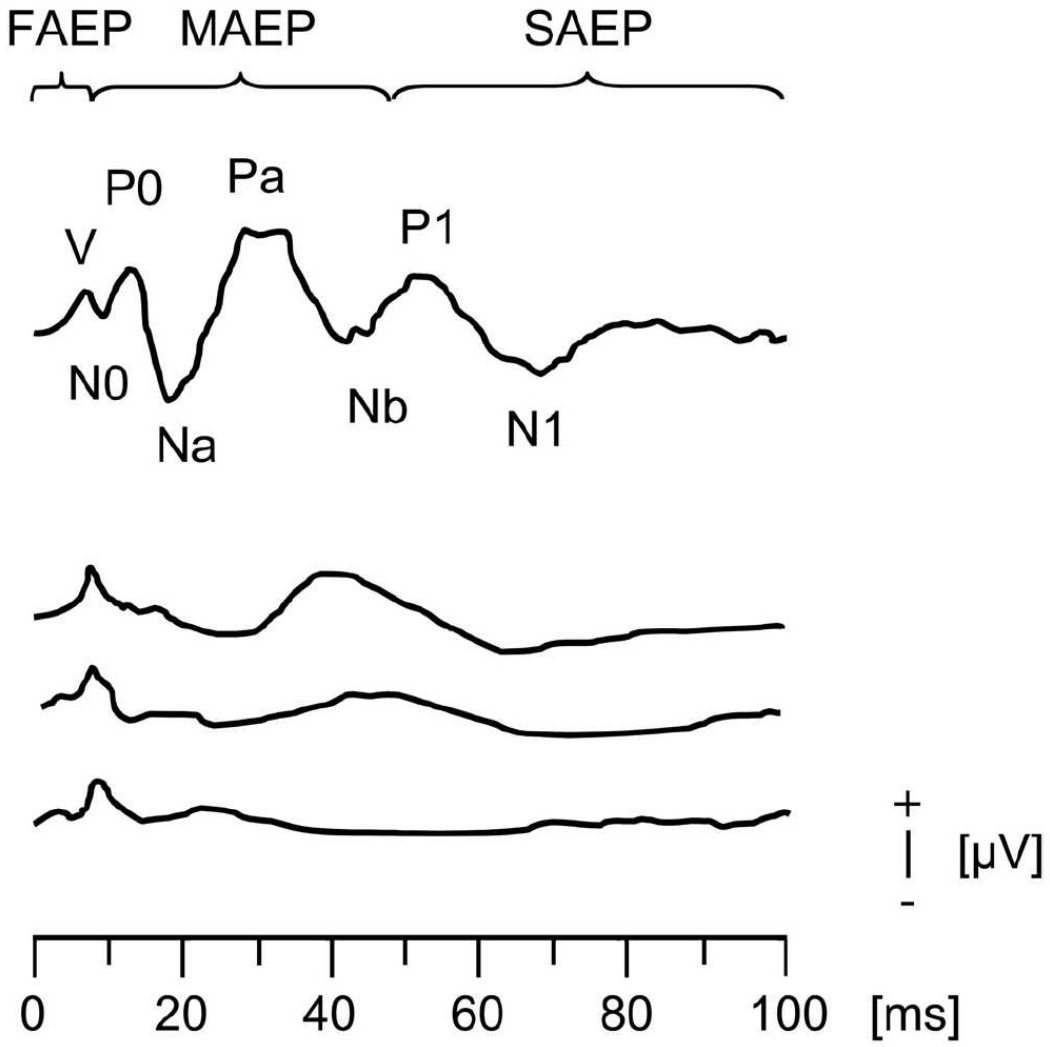


Abb. 2.9: Akustisch evozierte Potenziale. Einteilung, Benennung der Amplituden (obere Kurve) und Veränderung bei zunehmender Narkosetiefe (untere Kurven) [50].

### 2.3.3 Der Index des A-line AEP-Monitors

Der AEP-Monitor erstellt ebenfalls einen dimensionslosen Index zwischen 100 und 0, den AAI. Dies steht für A-line ARX-Index. ARX steht für „autoregressives Modell mit exogenem Input“, welches die Bezeichnung für das Mittelungsverfahren ist, welches bei der Herausfilterung des „EEG-Rauschens“ verwendet wird:
Das rauschgefilterte Signal ist umso genauer, desto mehr EEG-Segmente (Sweeps) zur Mittelung herangezogen wurden. Auf der anderen Seite bewirkt die Mittelung einer größeren Anzahl von Zyklen auch eine verlängerte Latenz der angezeigten Indexwerte. Würden beispielsweise 1000 Sweeps gemittelt, dauerte es 2 bis 3 Minuten, ein AEP zu generieren. Die Lösung bildet der gleitende Mittelwert (moving time average, MTA). Kontinuierlich wird mit Ablauf jedes aktuellen Sweeps dieses in die betrachtete Reihe eingefügt und das Älteste der zuletzt verwendeten Reihe aus der Rechnung entfernt.
Das zweite Problem besteht darin, dass das über viele Sweeps ermittelte AEP zwar sehr genau ist, dafür allerdings nur ein über diese Zeitspanne gemitteltes AEP repräsentiert. Schnelle Änderungen im Stromkurvenverlauf können daher so nicht ausreichend erfasst werden. Eine plötzliche Änderung des Signals um 100% würde nach der Mittelung über 1000 Sweeps gerade einmal eine Änderung von nur 1‰ ausmachen. Dies wäre nur zu vermeiden, würde man das AEP aus einer kleinen Anzahl Sweeps extrahieren.
Der AEP-Monitor errechnet zwei AEP. Eines über 15 Sweeps und eines über 256. Diese dienen als Input der ARX. Dabei handelt es sich um eine Korrelationsanalyse der beiden Signale. Es werden Wellenanteile ermittelt, die sich in beiden Kurven wieder finden. So kann eine Änderung des ungenaueren, jedoch schnelleren $AEP_{15}$ auf das $AEP_{256}$ übertragen werden. Es wird das $AEP_{ARX}$ gebildet. Dieses ist zwar ein konstruierter, nicht physiologischer Parameter, vereint jedoch die Vorteile der Aktualität eines über kurze Zeit gemittelten AEP mit der Stabilität und Rauschfreiheit eines über einen langen Zeitraum gemittelten AEP [51].

### 2.3.4 Benutzung des A-line AEP-Monitors

Der A-line AEP-Monitor wurde von der Firma Danmeter, Odense, Dänemark hergestellt. Vertrieben wurde er von der Firma Alaris, was dem Monitor zuletzt auch den neuen Namen Alaris AEP-Monitor gab. Es handelt sich um ein Kompaktgerät. Das Display zeigt das ermittelte ARX-AEP sowohl als Kurve als auch als Zahlenwert an. Außerdem werden eine Trendkurve und ein Burst-Suppression-Indikator (BS%) angezeigt. Letzterer gibt den Anteil isoelektrischer Aktivität während der letzten 30 Sekunden an (Abb. 2.10).

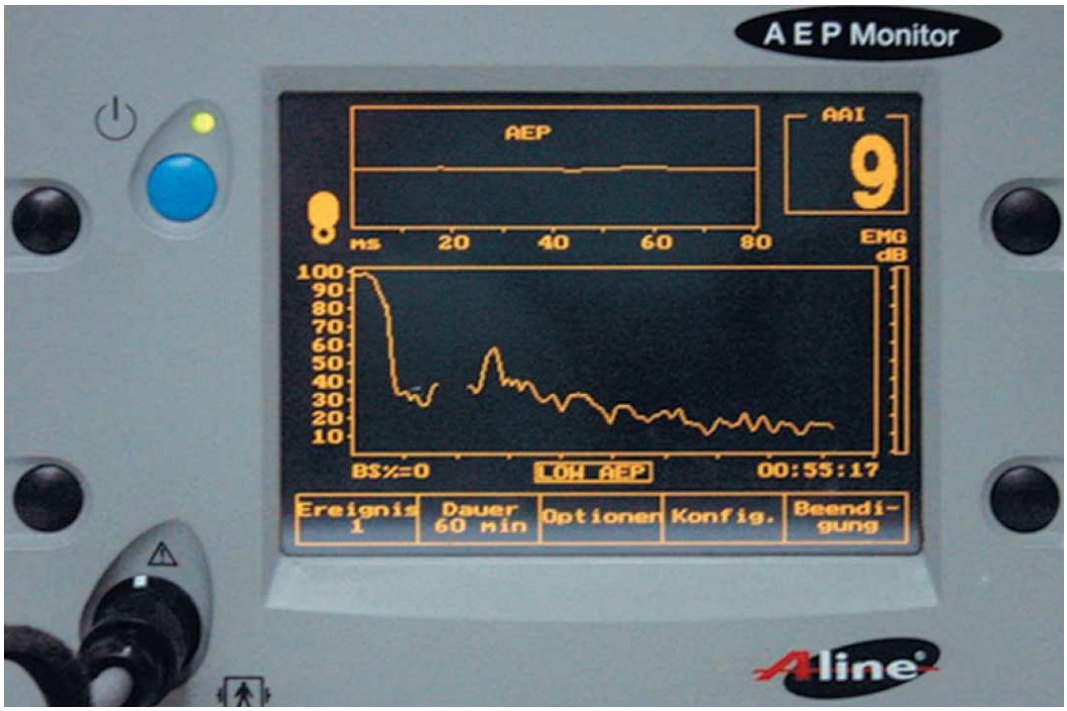


Abb. 2.10: Display des AEP-Monitors [12]

Zur Einspielung der akustischen Signale wird ein handelsüblicher Kopfhörer verwendet. Über diesen werden bilaterale Klicks von 2 ms Dauer mit einem Schalldruckpegel von 70 dB ausgegeben.

Von den drei Elektroden werden zwei auf der Stirn und eine am Mastoid befestigt (Abb. 2.11).

Um die Impedanz möglichst niedrig zu halten, sollte die Haut, beispielsweise mit einem Alkoholtupfer, von Fett befreit werden. Mit einem Stück geeignetem Schmirgelpapier wird ein leichtes Peeling durchgeführt. Die Impedanz sollte unter 5 kΩ betragen. Bei mehr als 10 kΩ wird die Analyse des EEG eingestellt.

Der Hersteller empfiehlt folgende AAI-Zielwerte [14]:

| | |
|---|---|
| 100 – 60 | Wachheit |
| 60 – 40 | Sedierung |
| 40 – 30 | oberflächliche Anästhesie |
| 30 – 0 | Allgemeinanästhesie |

Abb. 2.11: Elektrodenkonfiguration und Kopfhörer zur Messung des AAI [12]

### 2.3.5 Validierungsuntersuchungen zum A-line AEP-Monitor

Mehrere Studien konnten zeigen, dass mittels AAI eine verlässliche Unterscheidung zwischen wachen und bewusstlosen Patienten möglich ist. So fanden Litvan et al. eine Vorhersagewahrscheinlichkeit von $P_K = 0,93$ für die Differenzierung wach versus anästhesiert bei Propofolnarkosen [37]. Es konnten signifikante Unterschiede der AAI-Werte zwischen dem oberen (5 bis 3 Pkt.) und dem unteren Bereich (0 bis 2 Pkt.) der modifizierten OAA/S-Skala gefunden werden. Eine weitere Studie von Litvan konnte dies auch für Sevoflurannarkosen nachweisen [36]. In einer Studie von Ge et al. wurde neben Propofol auch Midazolam verwendet [20]. Auch hier konnte eine signifikante Korrelation zur OAA/S belegt werden. Struys et al. konnten bei Propofolnarkosen einen Anstieg des AAI unter schmerzhaften Stimuli nachweisen

[56], was die Erfassungsmöglichkeit für „Weckreize“ belegt. Studien, welche die Linearität des AAI bei steigender Anästhetikadosierung untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass keine Korrelation zwischen dem AAI und endtidalen Sevoflurankonzentrationen vorlagen [2, 31].

## 2.4 Desfluran

### 2.4.1 Struktur

Desfluran ist ein ausschließlich mit Fluor halogenierter Methylethylether. Seine Strukturformel lautet CF2H-O-CFH-CF3. Das asymmetrische Molekül der Masse 168 D unterscheidet sich von seinem Vorläufer Isofluran lediglich durch den Ersatz eines Chloratoms durch ein weiteres Fluoratom. Die physikochemischen Eigenschaften differieren dadurch erheblich. Das Molekül ist leichter, die Flüssigkeit besitzt ein geringeres spezifisches Gewicht und hat einen Siedepunkt von nur 22,8℃. Dies macht eine besondere Verdampfertechnik erforderlich, bei der der Vapor eine konstante Temperatur aufrechterhalten muss.
Die Substanz ist chemisch nahezu innert, reagiert nicht mit Metall, ultraviolettem Licht oder Atemkalk und ist nicht brennbar oder explosiv. Die Eigenschaften im Überblick und im Vergleich zu anderen volatilen Anästhetika sind Tabelle 2.2 zu entnehmen [33].

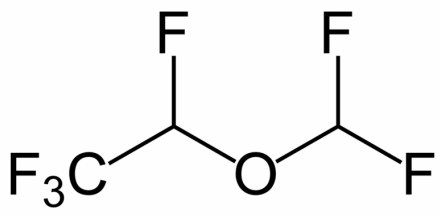


Abb. 2.12: Strukturformel Desfluran

| | Desfluran | Isofluran | Sevofluran |
|---|---|---|---|
| Molekulargewicht [D] | 168 | 184,5 | 200,06 |
| Siedepunkt [℃] | 22,8 | 48,5 | 58,5 |
| Dampfdruck bei 20℃ [mmHg] | 664 | 238 | 160 |
| Blut/Gas-Verteilungskoeffizient | 0,42 | 1,4 | 0,69 |

Tab. 2.2: Physikochemische Eigenschaften volatiler Anästhetika (Mod. nach [33])

### 2.4.2 Pharmakodynamik

Die minimale alveoläre Konzentration, bei der 50% der Patienten auf einen supramaximalen Reiz nicht mehr mit einer Abwehrbewegung reagieren (MAC50), ist für Desfluran wesentlich höher als bei anderen volatilen Anästhetika. Seine narkotische Potenz ist somit geringer. Dies ist durch seine im Vergleich geringere Lipophilie zu erklären. Der MAC-Wert ist altersabhängig, die Empfindlichkeit nimmt mit steigendem Alter zu. Für eine Allgemeinanästhesie benötigen Erwachsene eine minimale alveoläre Konzentration von etwa 6 Vol.%. In balancierter Narkose in Kombination mit Lachgas oder Opioiden sinkt der MAC50 auf etwa 3 Vol.%.

Mit steigender Aufnahme ins Gehirn kommt es nach einem kurzen Exzitationsstadium zum Bewusstseinsverlust. Ein weiterer Anstieg der Narkosegaskonzentration führt zu zunehmender spinaler und supraspinaler Reflexunterdrückung sowie zu einer Abnahme der hirnelektrischen Aktivität bis hin zu Burst-Suppression-Mustern.

Auch auf das kardiovaskuläre System hat Desfluran zumeist unerwünschten Einfluss. Die Herzfrequenz steigt, eine Vasodilatation führt zur Abnahme des peripheren Widerstands, der arterielle Blutdruck sinkt. Dosisabhängig hat Desfluran eine gering negativ inotrope Wirkung auf das Myokard. Beim Herzgesunden bleibt das Herzzeitvolumen beinahe konstant. Eine Sensibilisierung des Herzmuskels für die arrhythmogene Wirkung von Katecholaminen ist viermal geringer ausgeprägt als bei Halothan. Bei der Narkoseeinleitung kann es jedoch bei schneller Anflutung in hoher Konzentration zu einer Sympatikusaktivierung mit Blutdruckanstieg und Tachykardie kommen.

Desfluran bewirkt eine dosisabhängige Atemdepression. Die Atmung wird zunächst flacher, die Totraumventilation nimmt zu. Die Kompensation durch eine erhöhte Atemfrequenz ist schnell erschöpft, das Atemminutenvolumen fällt bis hin zur Apnoe. Desfluran wirkt atemwegsreizend, was sich in gesteigerter Sekretion, Husten, Atemanhalten und sogar Laryngospasmus äußern kann. Eine Narkoseeinleitung per inhalationem ist daher kontraindiziert.
Die Hirndurchblutung nimmt bei sinkendem Stoffwechselbedarf der Neurone zu, die portale Leberdurchblutung nimmt geringfügig ab. Die arterielle Leberdurchblutung, sowie die Nierendurchblutung bleiben konstant. Die Stoffwechselleistung dieser Organe bleibt unbeeinflusst [33].

### 2.4.3 Pharmakokinetik

Desfluran ist das am schnellsten an- und abflutende Narkosegas. Für die schnelle Aufnahme ins Blut ist die geringe Löslichkeit von Desfluran verantwortlich. Sein Blut/Gas-Verteilungskoeffizient ist 0,42. Dies bedeutet, dass nur eine geringe Menge Gasmoleküle ins Blut diffundieren müssen, um den Blutpartialdruck dem der Gasphase in den Alveolen anzupassen. Ein niedriger Gehirn/Blut-Verteilungskoeffizient sorgt zudem für eine rasche, durchblutungsabhänginge Aufnahme ins Gehirn.
Ein geringeres Herzzeitvolumen verzögert zwar die Aufnahme ins Zielorgan, erhöht allerdings im Ausgleich die Diffusionszeit an der Alveole. Dort erhöht ein hohes Atemminutenvolumen die Aufnahme, welche außerdem von den Diffusionsvariablen Diffusionsstrecke und –fläche abhängig ist.
Über die Dauer der Narkose verteilen sich die Desfluranmoleküle entsprechend den verschiedenen Gewebekoeffizienten im Körper. Eine dominierende Anreicherung findet im Fettgewebe (Fett / Blut = 27) statt. Diese ist jedoch um 30 – 50 % geringer als bei Isofluran, Sevofluran und Halothan.
Die Elimination geschieht fast vollständig über die Lunge und ist ebenfalls von oben genannten Faktoren abhängig. Nur 0,02 % werden hepatisch metabolisiert. Die Fluorbelastung ist vernachlässigbar gering, es werden nur geringe Mengen des Abbauproduktes Trifluoressigsäure im Urin gefunden.
Die Eliminationsdauer ist weitgehend unabhängig von der Narkosedauer. Dies ist wiederum mit der geringen Löslichkeit und der geringeren Aufnahme in die Gewebe

zu erklären. Die Menge des in Muskel- und Fettgewebe gespeicherten Narkosegases, welche mit der Muskel- und Fettmasse des Patienten korreliert, hat jedoch einen Einfluss auf die Elimination. Adipöse Patienten werden nach ausreichend langer Aufsättigungszeit später wach [33].

### 2.4.4 Vergleich mit anderen volatilen Anästhetika

Im Vergleich von Desfluran mit den anderen heute gebräuchlichen volatilen Anästhetika Sevofluran und Isofluran sind die pharmakodynamischen Differenzen gering. Deutliche Unterschiede sind vorwiegend in der Pharmakokinetik zu finden. Desfluran hat eine deutlich höhere An- und Abflutungsgeschwindigkeit als Sevofluran oder Isofluran. Im Gegensatz zu den anderen volatilen Anästhetika ändert sich die Auswaschzeit mit der Dauer der vorangegangenen Aufsättigung kaum (Abb.2.13).

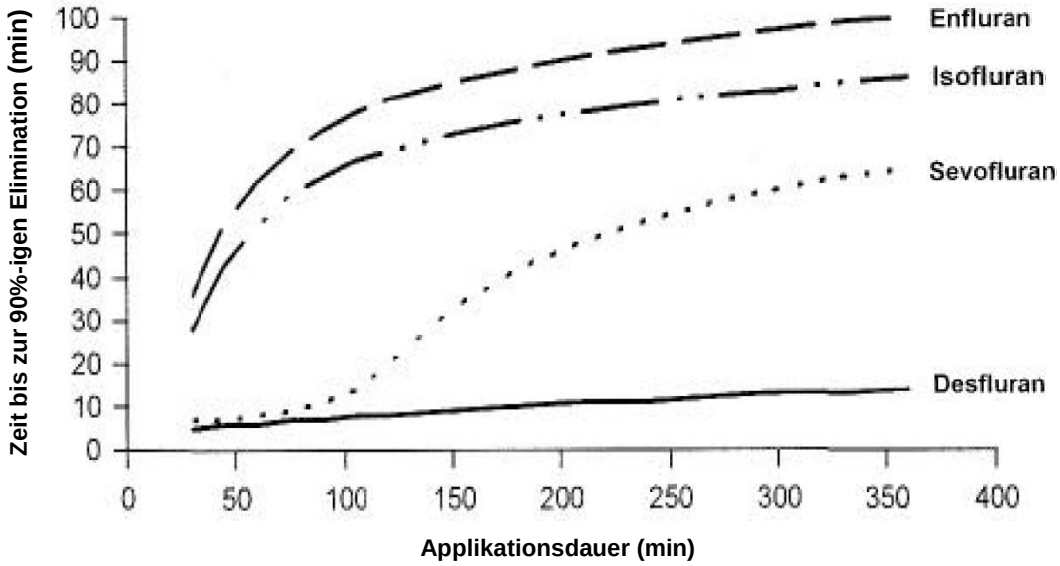


Abb 2.13: Kontextsensitive Halbwertszeit verschiedener Inhalationsanästhetika (Mod. nach [6])

Der Grund hierfür ist die geringe Löslichkeit von Desfluran (s.o.). Den Vergleich der Löslichkeiten verschiedener volatiler Anästhetika zeigt Tab 2.3.
Für die quantitative Erfassung des zeitlichen Aspekts der pharmakokinetischen Unterschiede ist die einfache Betrachtung der Löslichkeitskoeffizienten jedoch nicht ausreichend.

| Verteilungskoeffizienten | Isofluran | Sevofluran | Desfluran |
|---|---|---|---|
| Blut / Gas | 1,40 | 0,65 | 0,45 |
| Gehirn / Blut | 1,57 | 1,69 | 1,22 |
| Herz / Blut | 1,57 | 1,69 | 1,22 |
| Leber / Blut | 1,86 | 2,00 | 1,49 |
| Nieren / Blut | 1,00 | 1,20 | 0,89 |
| Muskel / Blut | 2,57 | 2,62 | 1,73 |
| Fett / Blut | 50,00 | 52,00 | 29,00 |

Tab. 2.3: Gewebeverteilungskoeffizienten der gebräuchlichen volatilen Anästhetika [32]

Die klinisch beobachteten Unterschiede bei Wirkungseintritt und Wirkungsdauer entsprechen der zeitlichen Verzögerung zwischen Konzentrationsveränderungen im zentralen Verteilungskompartiment (Plasma) und der resultierenden Konzentrationsänderung im Wirkortkompartiment (Effektkompartiment). Diese Verzögerung wird als Hysterese bezeichnet und wird durch eine zeitliche Konstante, den $k_{e0}$-Wert (Plasma-Effektkompartiment-Äquilibrierungsraten-Konstante), charakterisiert. Der $k_{e0}$-Wert verhält sich umgekehrt proportional zur Hysterese. Je größer der Wert, desto geringer die Verzögerung zum Konzentrationsgleichgewicht.
Anschaulich wird dieser Sachverhalt bei der Betrachtung eines Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Modells (PK/PD-Modell), wie es auch zur Bestimmung der $k_{e0}$-Werte von Pharmaka angewand wird:
Die Wirkstoffkonzentration im Verteilungskompartiment wird gegen den pharmakodynamischen Effekt aufgetragen, welcher stellvertretend für die nicht in situ messbare Effektkompartimentkonzentration steht. Im Falle volatiler Anästhetika entspricht die Plasmakonzentration der endtidalen Konzentration. Der Effekt kann in diesem Fall mithilfe von EEG-Parametern quantifiziert werden. Nach steigernder Narkosegaszufuhr und anschließender Abflutung erhält man eine bauchige Dosis-Wirkungskurve (Hystereseschleife), deren Fläche proportional zur Hysterese ist (Abb. 2.14 li.).

Durch mathematische Minimierung der Fläche unter der Kurve erhält man den $k_{eo}$-Wert. Verrechnet man den $k_{e0}$-Wert mit der gemessenen endtidalen Wirkstoffkonzentration, so kollabiert die Hystereseschleife (Abb 2.14 re.).

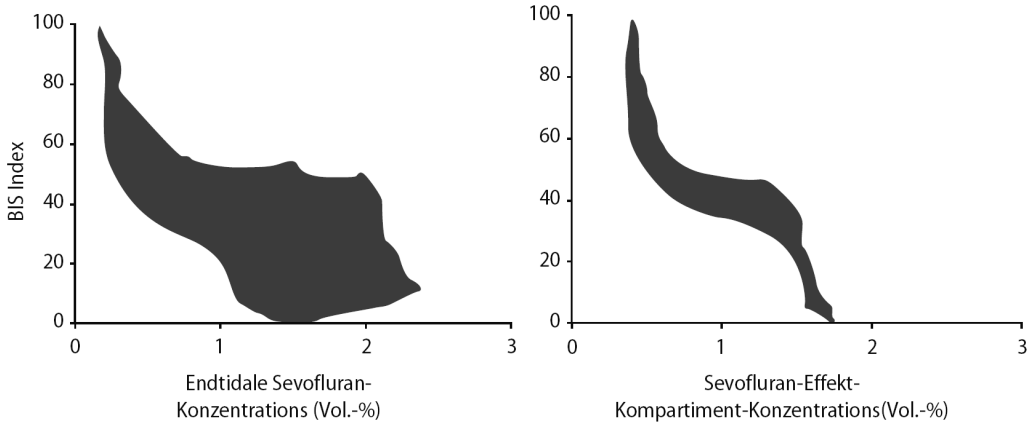


Abb.: 2.14: Hystereseschleife für Sevofluran vor (li.) und nach Einrechnen des $k_{eo}$-Wertes (re.) (Mod nach [32])

Über eine derartige Versuchsanordnung fanden Kreuer et al. in einer Studienreihe die $k_{e0}$-Werte der gebräuchlichsten volatilen Anästhetika [32]. Der Wirkeffekt wurde mithilfe zweier Narkosemonitore gemessen, die ihre Indices nach verschiedenen Algorithmen berechnen, dem BIS-Monitor und dem Narcotrend-Monitor. Wie in der Tabelle zu sehen ist, unterschieden sich die ermittelten $k_{e0}$-Werte in Abhängigkeit vom verwendeten Monitorsystem. Beiden Messreihen ist jedoch gemeinsam, dass die Werte für Desfluran deutlich höher sind, als die der beiden anderen Gase, die sich annähernd glichen.

| | BIS | Narcotrend |
|---|---|---|
| Isofluran | 0,20 | 0,22 |
| Sevofluran | 0,24 | 0,29 |
| Desfluran | 0,54 | 0,41 |

Tab 2.4: $k_{e0}$ -Werte diverser volatiler Anästhetika [32]

Hierdurch ist quantitativ zu belegen, dass der Konzentrationsausgleich zwischen dem zentralen Kompartiment und dem Effektkompartiment bei Desfluran am schnellsten von statten geht und somit kürzere An- und Abflutzeiten resultieren.

## 2.5 Remifentanil

### 2.5.1 Struktur

Remifentanil ist ein Opioidanalgetikum aus der Gruppe der 4-Anilinopiperidin-Derivate, zu der auch Fentanyl, Sufentanil und Alfentanil gehören. Nach chemischer Nomenklatur ist Remifentanil 3-[4-Methoxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl)-phenylamino]-1-piperidin]-Propansäuremethylester-Hydrochlorid, seine Summenformel lautet $C_{20}H_{28}N_2O_5$ HCl. Das Molekulargewicht beträgt 412,9 Dalton. Da Remifentanil kein chirales Zentrum besitzt, existieren keine Enantiomere. Die strukturelle Besonderheit besteht in einer Propionsäure-Methylester-Bindung am Stickstoffatom im Piperidinring. Diese Esterbindung ist einer Hydrolyse gut zugänglich und kann so durch unspezifische Blut- und Gewebsesterasen, unabhängig von der Stoffwechselaktivität metabolisierender Organe wie Leber und Niere, gespalten werden [34].

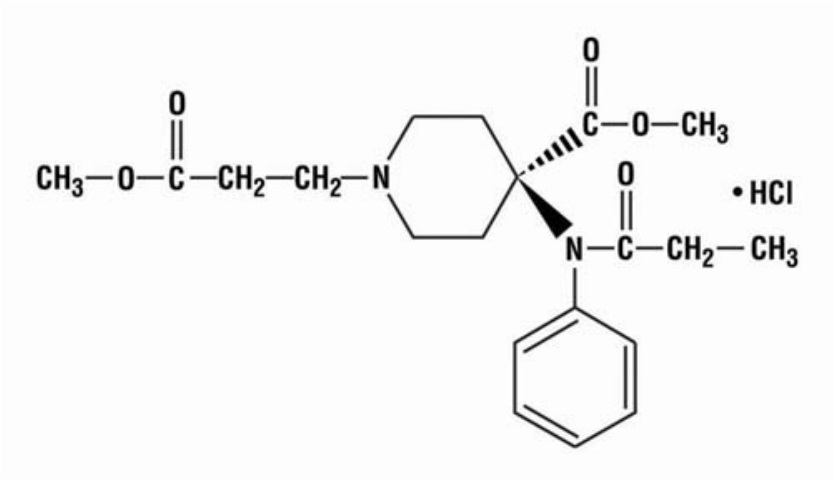


Abb. 2.15: Struktur Remifentanil

### 2.5.2 Pharmakodynamik

Remifentanil ist ein selektiver μ-Rezeptoragonist. Somit bewirkt es eine dosisabhängige supraspinale Analgesie, einhergehend mit den opioidtypischen Nebenwirkungen Atemdepression, Miosis, Bradykardie, Nausea und Vomitus, Thoraxrigidität und Verminderung der Darmtätigkeit. Der Wirkungseintritt erfolgt rasch nach intravenöser Injektion. Im Vergleich zu Morphin hat es eine etwa 100-fache analgetische Potenz, vergleichbar mit der von Fentanyl. Die Wirkung hält 3 bis 10 Minuten an [34].

### 2.5.3 Pharmakokinetik

Nach intravenöser Injektion wird Remifentanil zu 70% an Plasmaproteine gebunden. Es reichert sich rasch in schnell perfundiertem Gewebe an (Verteilung ins 2. Kompartiment). Die Verteilungs-Halbwertszeit $t_{½}α$ wird mit 0,94 bis 1,96 Minuten angegeben. Aufgrund seiner geringen Lipophilie erfolgt die Verteilung ins zweite Kompartiment zügig, der Spiegel im Fettgewebe bleibt sehr niedrig (3. Kompartiment). Die dominante Eliminations-Halbwertszeit $t_{½}β$ aus dem Plasma beträgt 5,3 bis 14,4 Minuten, die terminale Halbwertszeit $t_{½}γ$ wird mit 25 bis 137 Minuten angegeben [15].
Der schnelle Wirkverlust von Remifentanil ist auf seinen besonderen Eliminationsweg zurückzuführen. Im Gegensatz zu anderen 4-Anilinopiperidin-Opioiden, deren Abbau und Inaktivierung in der Leber einer Sättigungskinetik unterliegen, wird Remifentanil zu 98 % von ubiquitär vorhandenen Blut- und Gewebsesterasen durch Hydrolyse enzymatisch gespalten. Dieses unterliegt nicht einer Sättigungskinetik. Daher geschieht die Verstoffwechselung unabhängig vom Kontext der Menge und Dauer der Applikation in konstant kurzer Halbwertszeit. Die kontextsensitiven Halbwertszeiten anderer hochpotenter Opioide hingegen steigen mit zunehmender Infusionsdauer, was den Ergebnissen einer Arbeit von Egan et al. zu entnehmen ist, bei der die Plasmakonzentrationen der verwendeten Opioide zu verschiedenen Zeitpunkten nach verschieden langer vorheriger Infusion gemessen wurden (Abb. 3.6) [15].
Nur etwa 2% des Remifentanils werden durch N-Dealkylierung biotransformiert. Der Hauptmetabolit der Esterhydrolyse, GI-90291 wird unverändert renal eliminiert. Seine

Halbwertszeit beträgt 88 bis 140 Minuten. Somit kumuliert er bei kontinuierlicher Gabe, im „steady-state“, bis auf das 12-fache der Remifentanil-Plasmakonzentration. Da seine Wirkung auf den µ-Rezeptor jedoch um das 300- bis 4600-fache schwächer ist, ist diese Kumulation klinisch zu vernachlässigen.

Die klinische Wirkungsdauer von Remifentanil ist daher bei Leber- oder Niereninsuffizienten nicht unterschiedlich von der bei Gesunden. Die Wirkstärke kann jedoch, auch bedingt durch den Allgemeinzustand leber- oder niereninsuffizienter Patienten, erhöht sein [34,58].

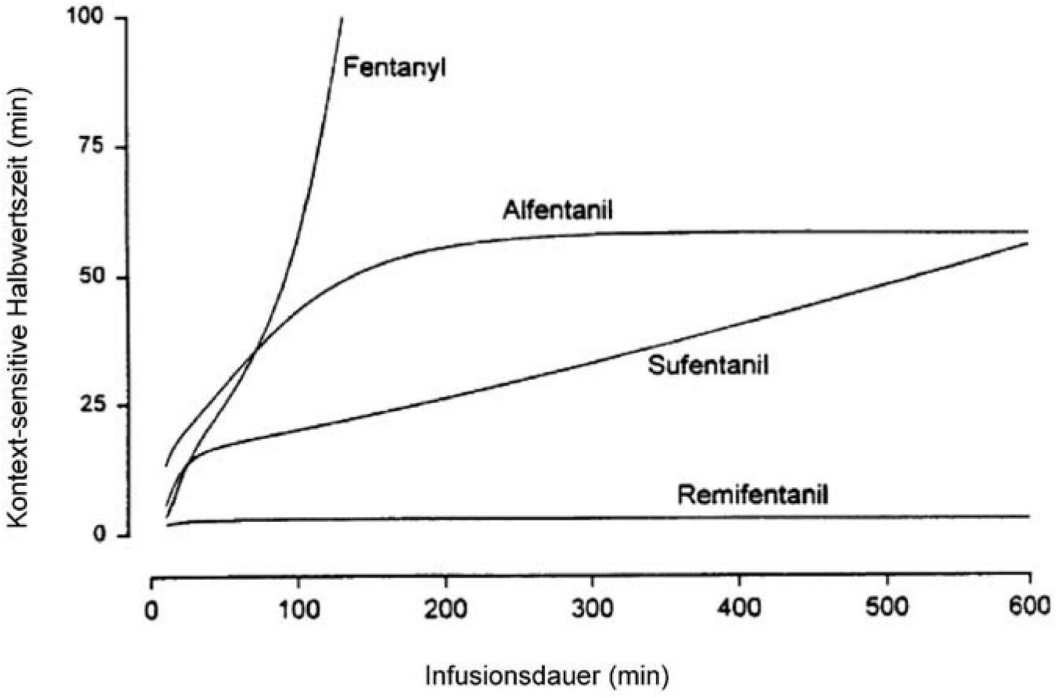


Abb. 3.6: Kontextsensitve Halbwertszeit verschiedener Opioide (Mod. nach [16])

## 2.6 Fragestellung

Die hier vorliegende, klinische Studie soll den Nutzen des intraoperativen Neuromonitorings testen. Dazu wurden zwei verschiedene Monitorsysteme miteinander verglichen, welche sich dem Problem der Messung der Narkosetiefe auf unterschiedliche Weise nähern. Zum einen der A-2000 BIS-Monitor (Version XP) von Aspect Medical Systems, Inc. (Norwood, USA), der mit Hilfe eines komplexen Algorithmus die Signale des Roh-EEG zu einem Index umwandelt, zum anderen der A-line AEP-Monitor (Version 1.4) von Danmeter (Odense, Dänemark), welcher die

Latenz und Amplitude akustisch evozierter Potenziale verwertet, um ebenfalls einen Index zu erstellen.
Im Rahmen einer standardisierten Allgemeinanästhesie mit Desfluran und Remifentanil bei leichten und mittelschweren chirurgischen Eingriffen wurde folgenden konkreten Fragestellungen nachgegangen:

1.) Führt der Einsatz der Neuromonitore durch die Vermeidung von Überdosierung zu einer Einsparung von Anästhetika und zur Verkürzung der Aufwachzeiten?
2.) Kann durch individuell abgestimmte Anästhetikazufuhr eine Stabilisierung der intraoperativen Hämodynamik erreicht werden?
3.) Lassen sich durch eine bedarfsadaptierte, monitorkontrollierte Abflachung der Narkose zum Operationsende die Aufwachzeiten wesentlich verkürzen?

# 3 MATERIAL & METHODIK

Die vorliegende Untersuchung erfolgte mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes und mit schriftlichem Einverständnis der Patienten. Sie wurde bei 200 männlichen und weiblichen Patienten der ASA-Risikogruppen I, II und III durchgeführt, die sich einer elektiven Operation geringer oder mittlerer Schmerzintensität unterziehen mussten. Die Studie wurde multizentrisch durchgeführt. In den Universitätskliniken Homburg/Saar, Frankfurt/M, Hamburg-Eppendorf und Bonn wurden Patienten entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen. Dabei wurden gynäkologische, urologische, orthopädische und allgemeinchirurgische Operationen überwacht.
Die Studie wurde mit Hilfe finanzieller Unterstützung der Baxter Deutschland GmbH durchgeführt.

## 3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 80 Jahren, die sich Eingriffen mit einer geplanten Operationsdauer von 1-2 Stunden und von leichter bis mittlerer Schmerzintensität unterziehen mussten.

Zu den Ausschlusskriterien gehörten:
- kardiale, pulmonale und neurologische Vorerkrankungen
- Einschränkung der metabolischen Funktion von Leber oder Niere
- aktuelle Behandlung mit Opioiden oder psychoaktiven Pharmaka
- Hypersensibilität gegenüber Opioiden
- Opioidmissbrauch in der Anamnese
- klinisch relevante Schwerhörigkeit

## 3.2 Versuchsdurchführung

### 3.2.1 Vorbereitung und Einleitung

Im Rahmen des Prämedikationsgespräches wurden die Patienten über das Studienvorhaben aufgeklärt, sowie Fragen zu Vor- und Nachteilen und eventuellen Risiken beantwortet. Zur Teilnahme an der Studie willigten die Patienten schriftlich ein.

Jeder Patient erhielt am Morgen der Operation 7,5 mg Midazolam per os als Prämedikation. Bei den in Homburg durchgeführten Narkosen wurde der Desfluran-Vapor mittels einer digitalen Präzisionswaage mit einer Genauigkeit von 0,1 g (Kern 470; Kern & Sohn, Balingen, Deutschland) vor der Narkoseeinleitung gewogen.

Der Patient wurde per Los einer der drei Versuchsgruppen zugeordnet.

Nach Ankunft des Patienten im Einleitungsraum wurde zunächst das Standardmonitoring, bestehend aus EKG-Ableitung, oszillatorischer Blutdruck-messung und Pulsoxymetrie angelegt. Vor jeglicher weiteren Stimulierung wurden die Vitalparameter gemessen und mit den Werten des Vortages verglichen. Die jeweils niedrigeren Werte wurden für die spätere Versuchsdurchführung als Ausgangswerte festgelegt. Erst im Anschluss wurde ein peripherer venöser Zugang gelegt. Die Infusion von 4 ml/kg einer Vollelektrolylösung sollte das präoperative Flüssigkeitsdefizit ausgleichen. Vor der Anlage der Elektroden zur Hirnstrommessung wurden die entsprechenden Hautpartien mit einem alkoholgetränkten Tupfer entfettet und im Anschluss mit einem Schmirgelpapier etwas aufgeraut und von Hautschuppen befreit, um die Impedanz zu optimieren. Nachdem der Kopfhörer mit den Klicks aufgesetzt wurde und die Monitorsysteme einen Ausgangswert anzeigten, wurden nochmals die Vitalparameter notiert. Danach wurde den Patienten mittels einer Spritzenpumpe über 4 Minuten 0,4 µg/kg/min Remifentanil appliziert. Zeitgleich wurde eine Präoxygenierung mit 100% $O_2$ durchgeführt. Die Narkose wurde mit 2 mg/kg Propofol eingeleitet. Führte diese Dosierung nicht zum Bewusstseinsverlust, wurden bis zum Verlust des Lidreflexes alle 10 Sekunden weitere 10 mg Boli Propofol injiziert. Nach Testung der Möglichkeit einer Maskenbeatmung erhielt der Patient 0,1 mg/kg Cis-Atracurium zur Muskelrelaxation. Mit Ablauf der Anschlagzeit von 3 Minuten wurde die endotracheale Intubation durchgeführt. Nach erfolgter Intubation wurde die

Infusionsrate für Remifentanil auf 0,2 µg/kg/min reduziert. Der Frischgasflow wurde auf 1,5 l/min eines Luft/Sauerstoffgemischs reduziert und eine Desflurankonzentration von endtidal 3 Vol% angestrebt. Das Atemminutenvolumen wurde dem Bedarf des Patienten angepasst, sodass der endtidale Kohlendioxidpartialdruck bei 35 mmHg lag.
Die Vitalparameter und die Messwerte der beiden Neuromonitore wurden mit Beginn der Remifentanilinfusion, zum Zeitpunkt des Propofolbolus, des Lidreflexverlustes, minütlich bis zur Intubation sowie eine Minute danach notiert. Bis zum Hautschnitt wurden alle Werte dann alle 5 Minuten aufgezeichnet.

### 3.2.2 Aufrechterhaltung

Die Aufrechterhaltung der Narkose differierte bei den drei Patientengruppen. Die Dosierung der Anästhetika und Analgetika erfolgte entweder nach klinischer Beurteilung oder gestützt auf die Messung einer der beiden Monitore.
Interveniert wurde gruppenspezifisch nach festgelegtem Algorithmus bei unzureichender Anästhesietiefe, definiert durch einen Blutdruckanstieg um mehr als 25 % des Ausgangswertes, Tachykardie von mehr als 90 Schlägen pro Minute oder somatischen Reaktionen wie Bewegungen, Grimassieren, Husten, Tränenfluss oder Augenöffnen. Ebenso interveniert wurde bei zu „tiefer“ Anästhesie, definiert durch Blutdruckabfall von mehr als 25 % des Ausgangswertes oder Bradykardie von unter 45 Schlägen pro Minute. Abgesehen vom gruppenspezifischen Interventionsalgorithmus bezüglich der Anästhetikadosierung wurde Hypotonie zusätzlich mit rascher Zufuhr von 250ml Vollelektrolytlösung und/oder 0,3 ml Akrinor® (Vasopressor; 100mg Cafedrin + 5mg Theodrenalin / ml) behandelt. Bradykarde Patienten erhielten 0,5 mg Atropin.

**Gruppe 1**

Bei dieser Gruppe wurde die Narkose nach klinischen Gesichtspunkten geführt.
AEP- und BIS-Monitor wurden durch ein Tuch verdeckt, so dass der narkoseführende Anästhesist nicht auf ihre Werte zugreifen konnte. Die Werte wurden gemeinsam mit den hämodynamischen Parametern vom Untersucher alle 5 Minuten verdeckt notiert. Bei unzureichender Narkosetiefe, wie oben definiert, wurde zunächst die Desflurankonzentration um 0,5 Vol% erhöht, reichte dies nicht, wurde

die Infusionsrate des Remifentanils um 0,05 µg/kg/min gesteigert. Diese Maßnahmen wurden alternierend durchgeführt, bis nach den beschriebenen klinischen Gesichtspunkten eine ausreichende Narkosetiefe vorlag.
Im umgekehrten Fall einer zu tiefen Narkose wurden ebenfalls abwechselnd zunächst die Desfluranzufuhr um 0,5 Vol% reduziert, danach die Remifentanilinfusion um 0,05 µg/kg/min gesenkt. Eine Mindestzufuhr von 2 Vol% Desfluran und 0,1 µg/kg/min Remifentanil durfte dabei nicht unterschritten werden.

**Gruppe 2**

Der BIS-Monitor stand in dieser Gruppe dem narkoseführenden Anästhesisten zur Steuerung der Narkosetiefe zur Verfügung. Der AEP-Monitor wurde verdeckt, die Werte beider Monitore sowie die Vitalparameter wurden alle 5 Minuten notiert. Die Desflurandosierung erfolgte orientiert an einem BIS-Zielwert von 50. Gab es bei dieser definierten Narkosetiefe trotzdem klinische Zeichen einer unzureichenden Narkosetiefe, wurde die Remifentanilinfusion in Schritten von 0,05 µg/kg/min gesteigert, im umgekehrten Fall entsprechend gesenkt. Abweichungen vom BIS-Zielwert wurden mittels Anpassung der Desfluranzufuhr korrigiert.
15 Minuten vor dem Ende der OP wurde die Desflurankonzentration soweit reduziert, dass der BIS-Monitor einen Wert von 60 anzeigte.

**Gruppe 3**

Hier wurde die Narkose mittels AEP-Monitor gesteuert, der BIS-Monitor wurde verdeckt. Die Werte beider Monitore und die Vitalparameter wurden ebenfalls alle 5 Minuten notiert. Es wurde ein AEP-Zielwert von 25 angestrebt. Das Interventionsschema war identisch mit dem in Gruppe 2.
15 Minuten vor Ende der Operation wurde die Desfluranzufuhr bis zu einem AEP-Wert von 40 reduziert.

### 3.2.3 Ausleitung und postoperative Phase

20 Minuten vor Operationsende erhielten alle Patienten 25 mg/kg Metamizol als Kurzinfusion. Mit dem Abschluss der Hautnaht wurde die Remifentanilzufuhr gestoppt, der Desfluran-Vapor geschlossen und der Frischgasfluss auf 10 l/min erhöht. Die Einstellung der maschinellen Beatmung wurde bis zum Erwachen des

Patienten belassen, die Erhebung der Messwerte wurde bis dahin minütlich fortgeführt. Die Zeitpunkte des Augenöffnens, der Extubation und der Orientiertheit (festgemacht an der Fähigkeit, den eigenen Namen zu nennen), sowie der Verlegung in den Aufwachraum wurden zusammen mit den anderen Messwerten notiert. Im Aufwachraum wurden die Vitalparameter alle 10 Minuten bis zur Verlegung auf die Bettenstation aufgezeichnet. Zur postoperativen Schmerztherapie wurde Piritramid nach Bedarf appliziert.

Der Desfluran-Vapor wurde erneut gewogen, um den Verbrauch des Hypnotikums zu ermitteln.

Die Patienten wurden am 1. und 3. postoperativen Tag visitiert, und bezüglich ihrer Zufriedenheit mit der Narkose befragt, um insbesondere eventuelle Awareness-Erlebnisse während der Narkose zu erfassen.

## 3.3 Endpunkte und statistische Analyse

Als vorrangiger Endpunkt der Studie wurde die Zeitspanne vom Ende der Narkotikazufuhr bis zum spontanen Augenöffnen festgelegt. Weiterhin wurden die demographischen Daten, die Narkosedauer, die endtidalen Desfluran-konzentrationen, die Aufwachraumzeit und der Remifentanilverbrauch statistisch erfasst. Dabei wurden kategoriale Daten durch den Chi-Quadrat-Test, bzw. Fisher's-Exact-Test, numerische normalverteilte Daten mittels Varianzanalyse mit dem Student-Newman-Keuls-Test für multiple Vergleiche und nicht normalverteilte Daten mittels Kruskal-Wallis-Rangsummentest ausgewertet. Alle Tests waren zweiseitig mit einem definierten Signifikanzniveau von $p<0,05$. Die Daten werden als Mittelwert mit Standardabweichung (standard deviation, SD) und Median angegeben.

Die Berechnungen wurden unter Verwendung der Kalkulationssoftware SigmaStat 2.03 und SigmaPlot 2000 (beide SPSS GmbH, Erkrath, Deutschland) durchgeführt.

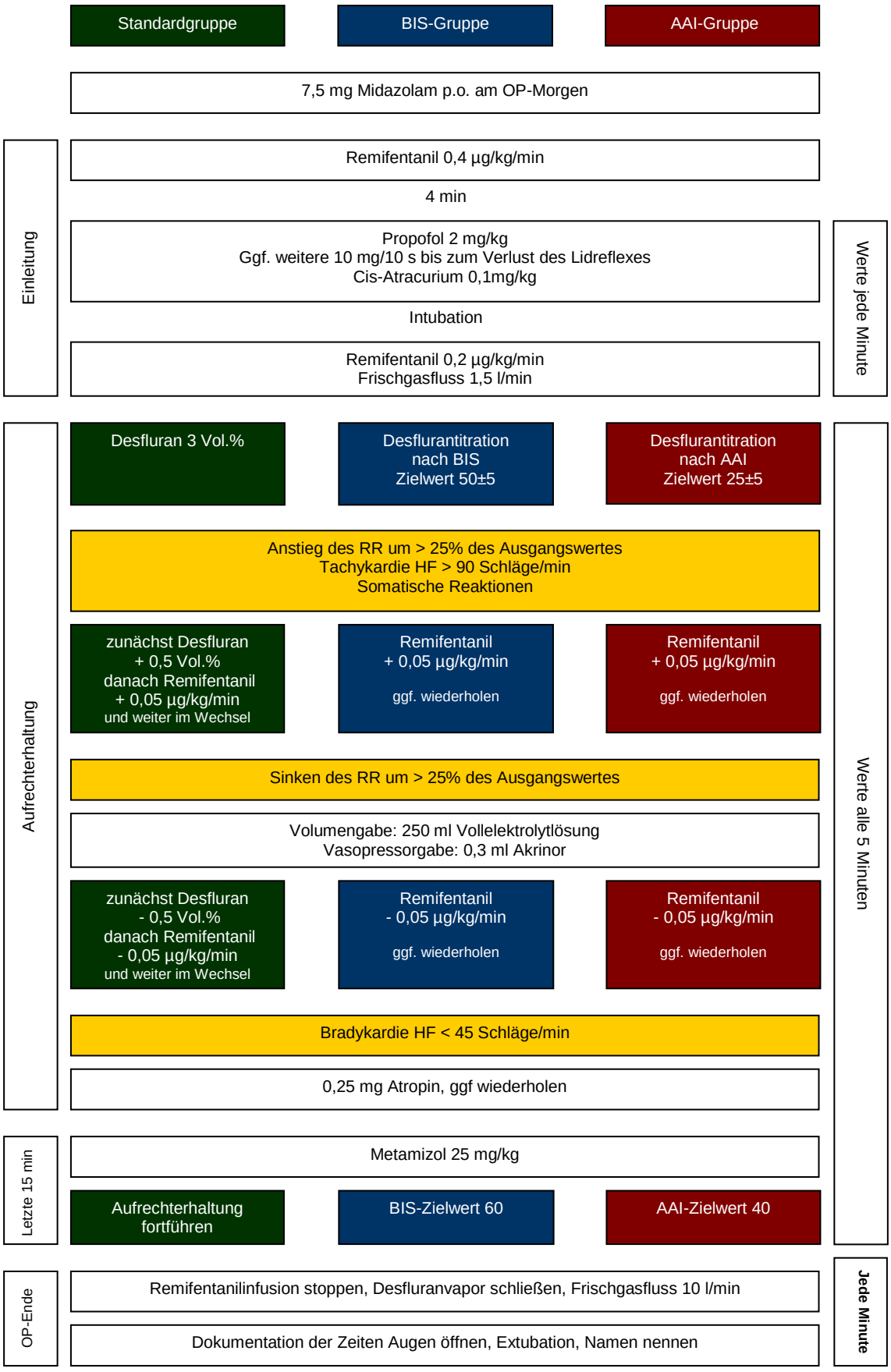


Abb. 3.1: Studienablauf als Schaubild

# 4 STATISTIK UND ERGEBNISSE

## 4.1 Demographische Daten

Von den 200 Patienten wurden je 71 der Kontroll- und der BIS-Gruppe und 58 der AAI-Gruppe zugelost. Die demographischen und operativen Daten sowie die Inzidenzen wichtiger Komplikationen (PONV, Awareness etc.) sind in den Tabellen 4.1 und 4.2 dargestellt. Die drei Gruppen unterschieden sich bezüglich Alter, Körpergröße, Gewicht, ASA-Klassifikation und Anästhesiedauer nicht signifikant.

| | **Standard** | **BIS** | **AAI** |
|---|---|---|---|
| Anzahl Patienten (n) | 71 | 71 | 58 |
| Alter [Lj.] | 48,6 ± 14,5 | 46,3 ± 13,0 | 47,8 ± 14,1 |
| Körpergröße [cm] | 168,1 ± 12,9 | 170,8 ± 15,2 | 171,4 ± 10,2 |
| Gewicht [kg] | 77,7 ± 17,8 | 76,1 ± 19,0 | 76,2 ± 14,5 |
| ASA I / II / III (n) | 22 / 45 / 4 | 32 / 38 / 1 | 23 / 34 / 1 |
| Anästhesiedauer [min] | 120,4 ± 55,4 | 122,2 ± 62,2 | 117,1 ± 48,5 |

Tab 4.1: Demographische Daten (Mittelwert ± SD)

| | **Standard** | **BIS** | **AAI** |
|---|---|---|---|
| Gynäkologie | 38 | 35 | 41 |
| Orthopädie | 26 | 34 | 43 |
| Urologie | 32 | 17 | 12 |
| Allgemeinchirurgie | 4 | 14 | 4 |
| Awareness | 0 | 0 | 0 |
| intraoperatives Träumen | 6 | 10 | 10 |
| PONV | 14 | 8 | 14 |

Tab. 4.2: Verteilung auf operative Fachrichtungen, Ergebnisse der Patientenbefragung postoperativ

## 4.2 Ergebnisse

### 4.2.1 BIS- und AAI- Werte

Die Monitorwerte wurden abhängig ihrer Zugehörigkeit zu den Versuchsgruppen ausgewertet und verglichen (Abb 4.1 u. 4.2). Während sich die Werte der Standardgruppe mit denen der BIS-Gruppe nahezu gleich verhielten, waren sie in der AAI-Gruppe signifikant höher.

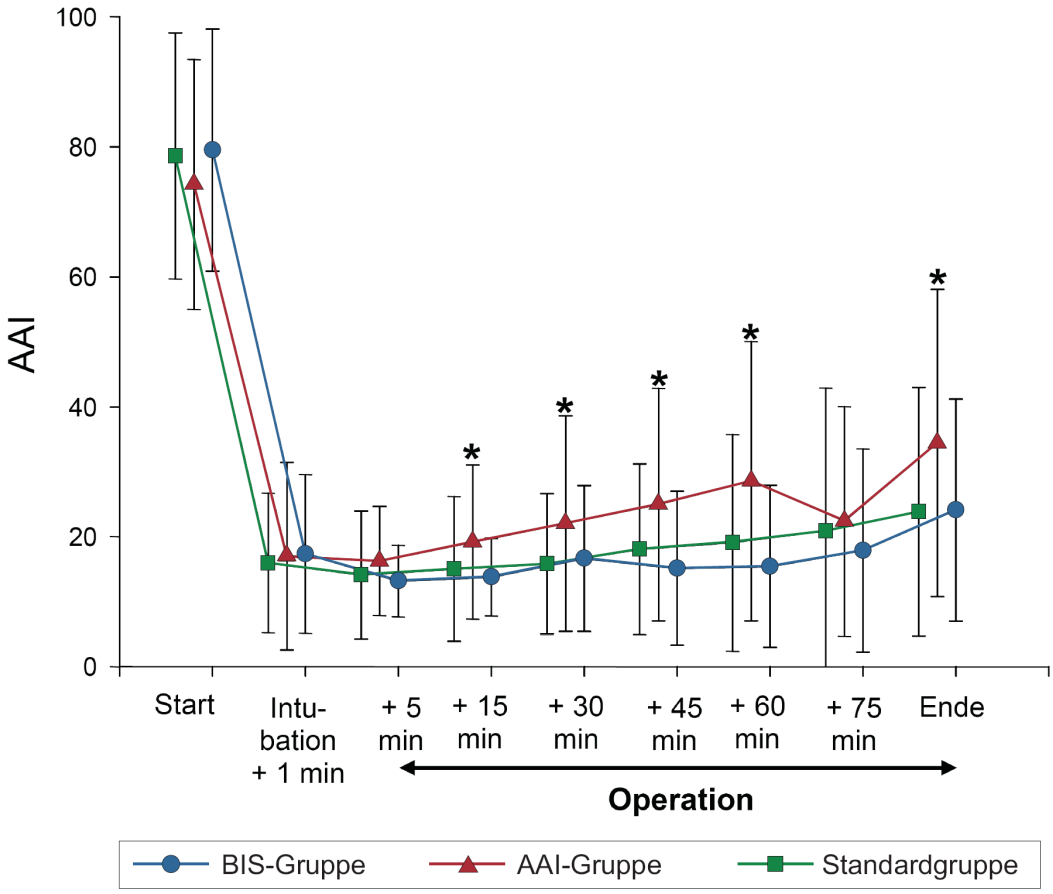


Abb. 4.1: AAI-Werte in den Versuchsgruppen im zeitlichen Verlauf

* : $p < 0,05$ für AAI Gruppe vs. BIS- und Standardgruppe

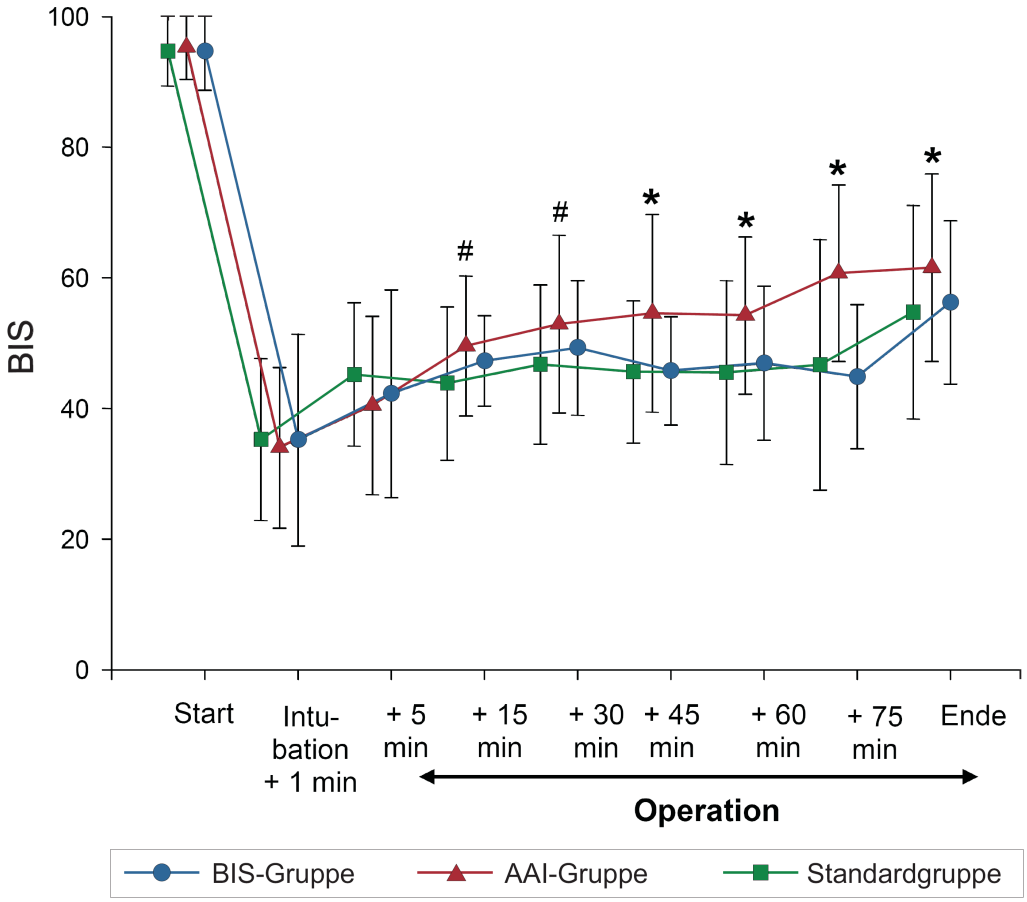


Abb. 4.2: BIS-Werte in den Versuchsgruppen im zeitlichen Verlauf

# : $p < 0,05$ für AAI Gruppe vs. Standardgruppe

* : $p < 0,05$ für AAI Gruppe vs. BIS- und Standardgruppe

Eine weitere Auswertung zeigt, über welchen anteiligen Zeitraum die gemessenen Werte den Zielwerten entsprachen (Abb.4.3). Der angestrebte BIS-Wert zwischen 45 und 55 wurde über 61% der Anästhesiezeit erreicht. 23% der Zeit war der Wert niedriger, ohne dabei einen Wert von 35 zu unterschreiten. Höher als 55 war der Wert über 16% der Zeit.

Der angestrebte AAI-Wert zwischen 25 und 35 wurde hingegen nur über 16% der Zeit erreicht. Zumeist (74%) lag er unter 25, nur 11% der Zeit lag er über 35.

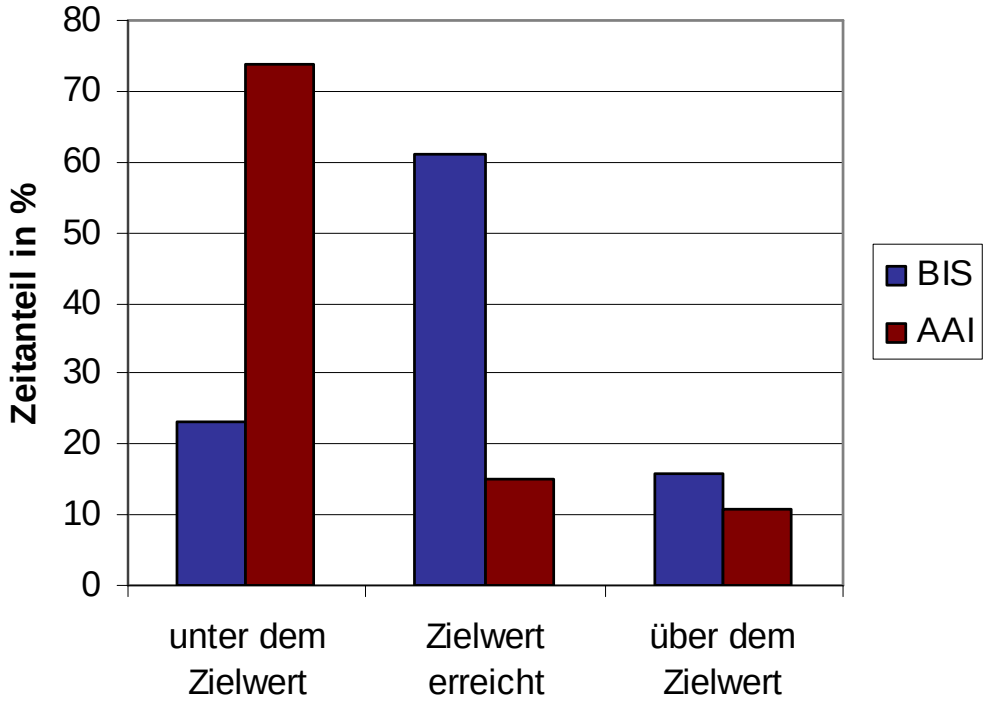


Abb. 4.3: Zielwertreue

### 4.2.2 Anästhetikakonzentrationen

Die endtidalen Desflurankonzentrationen waren in der AAI-Gruppe zu einigen Zeitpunkten signifikant niedriger als in den anderen beiden Gruppen (Abb. 4.4). So wurde für die AAI-Gruppe ein durchschnittlicher Wert von 2,6 (± 0,5) Vol.% errechnet. In der BIS-Gruppe lag er bei 3,3 (± 0,9) Vol.%, in der Standardgruppe bei 2,9 (± 0,5).

Die durchschnittlichen Infusionsraten von Remifentanil waren in allen drei Gruppen nahezu identisch (AAI 0,22 ± 0,06 µg/kg/min; BIS 0,22 ± 0,05 µg/kg/min; Standard 0,23 ± 0,07 µg/kg/min).

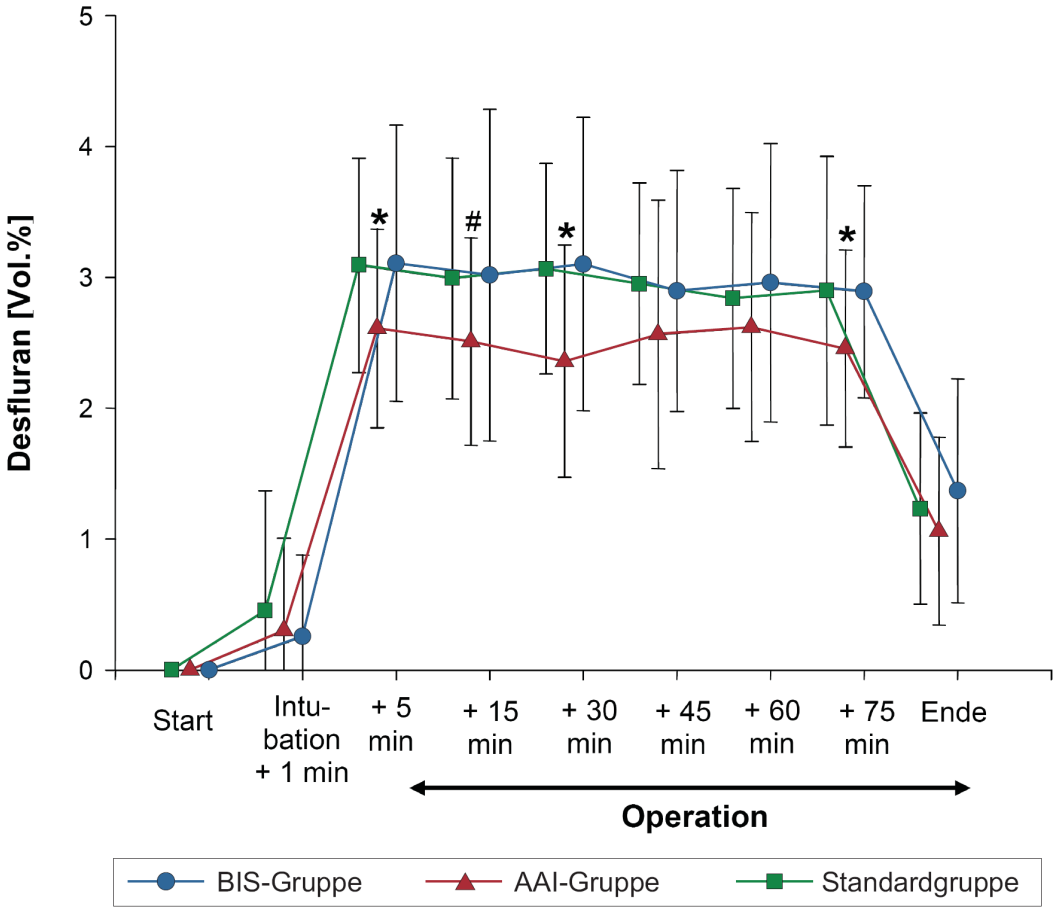


Abb 4.4: Endtidale Desflurankonzentrationen in den Versuchsgruppen

# : $p < 0,05$ für AAI Gruppe vs. Standardgruppe

* : $p < 0,05$ für AAI Gruppe vs. BIS- und Standardgruppe

### 4.2.3 Hämodynamik

Der mittlere arterielle Blutdruck war, bezogen auf verschiedene Schlüsselzeitpunkte, in den drei Gruppen vergleichbar (Abb.4.5). In der AAI-Gruppe war seltener eine Intervention mit einem Vasopressor notwendig. 19,0% der Patienten bekamen Akrinor®, wohingegen in der BIS-Gruppe 31,0% und in der Standardgruppe 28,2% der Patienten einen Vasopressor brauchten.

Eine Intervention bei Bradykardie war in der AAI-Gruppe ebenfalls am seltensten notwendig. Nur 10,3% der Patienten erhielten Atropin. In der BIS-Gruppe und in der Standardgruppe wurden je 21,1 % der Patienten Atropin appliziert.

Die Unterschiede in Akrinor®- und Atropinbedarf waren jedoch in keinem Vergleich zwischen den Gruppen signifikant.

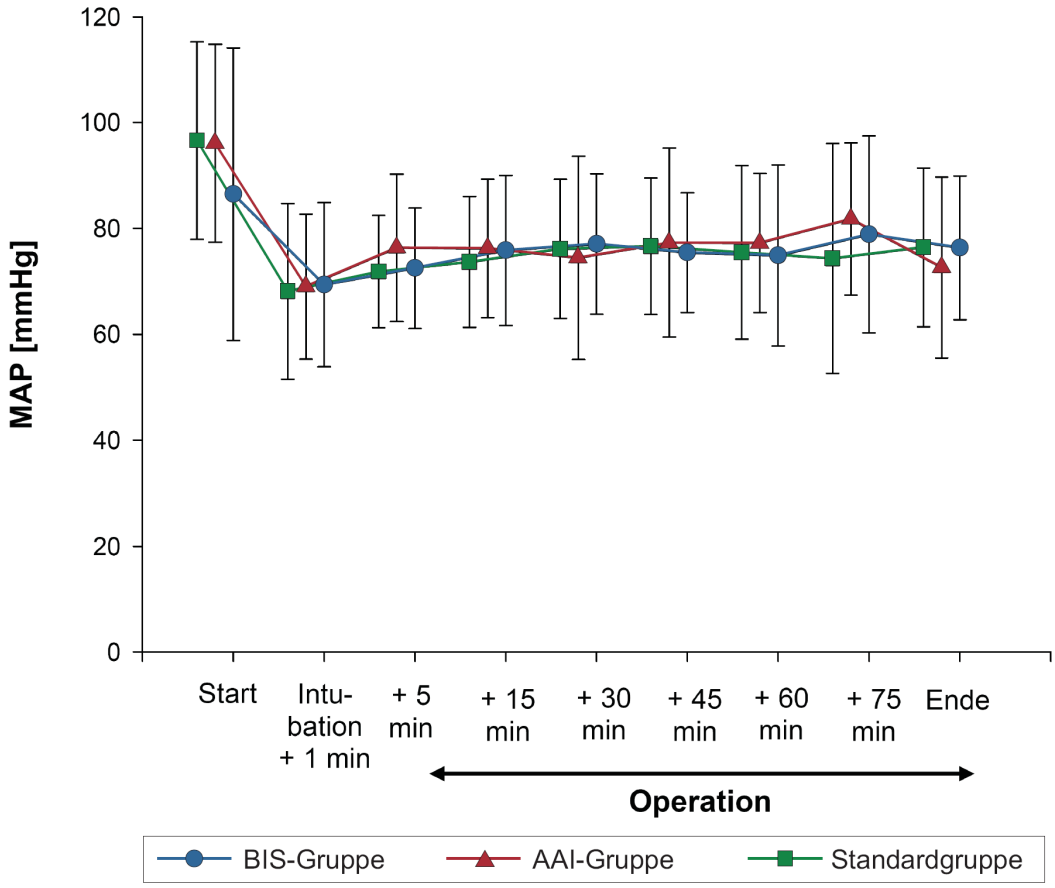


Abb. 4.5: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) in den Versuchsgruppen im Zeitverlauf

### 4.2.4 Desfluranverbrauch

Der nur in Homburg ermittelte mediane Desfluranverbrauch (g/min) war in der AAI-Gruppe niedriger als in den anderen beiden Gruppen, unterschied sich aber nicht signifikant von der Kontrollgruppe (p=0,075). Pro Minute wurden in der AAI-Gruppe 0,465 g Desfluran verbraucht, in der BIS-Gruppe waren es 0,540 g und in der Standardgruppe 0.519 g (Abb.4.6).

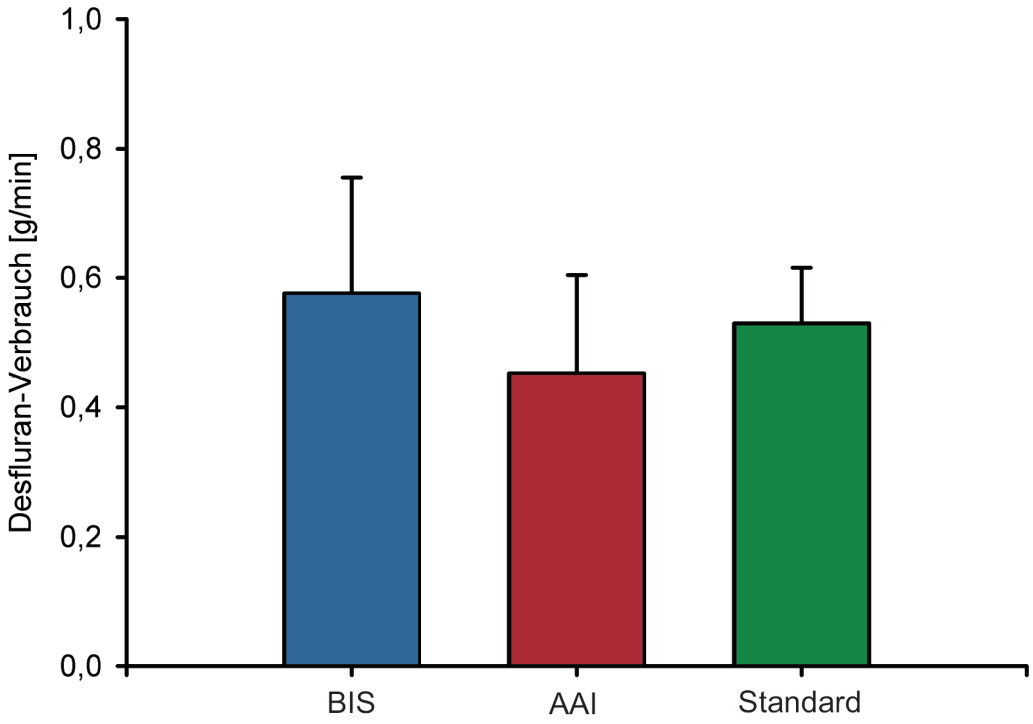


Abb. 4.6: Medianer Desfluranverbrauch

### 4.2.5 Aufwachzeiten

Die Aufwachzeiten unterschieden sich in den drei Gruppen nicht signifikant. So öffneten die Patienten aller drei Versuchsgruppen nach 5 bis 6 Minuten die Augen (5,6 ± 2,5 min Standard / 5,9 ± 3,4 min BIS / 5,0 ± 3,1 min AAI). Im Mittel konnten die Patienten aller drei Gruppen zügig innerhalb der nächsten Minute extubiert werden (6,3 ± 2,4 min Standard / 6,6 ± 3,5 min BIS / 5,6 ± 3,0 min AAI) und erlangten rasch ihre Orientierung zurück, sodass sie nach 7 bis 8 Minuten ihren eigenen Namen nennen konnten (7,3 ± 2,4 min Standard / 7,6 ± 3,5 min BIS / 7,3 ± 6,6 min AAI). Innerhalb von 10 bis 12 Minuten waren die Patienten in den Aufwachraum verlegt, wo die durchschnittliche Betreuungszeit in allen Gruppen bei ca. 30 Minuten lag.

| | **Standard [min]** | **BIS [min]** | **AAI [min]** |
|---|---|---|---|
| Augen öffnen | 5,6 ± 2,5 | 5,9 ± 3,4 | 5,0 ± 3,1 |
| Extubation | 6,3 ± 2,4 | 6,6 ± 3,5 | 5,6 ± 3,0 |
| Namen nennen | 7,3 ± 2,4 | 7,6 ± 3,5 | 7,3 ± 6,6 |
| Ankunft AWR | 11,6 ± 6,2 | 12,1 ± 6,4 | 10,6 ± 6,5 |
| Entlassung AWR | 29,7 ± 12,7 | 31,9 ± 15,8 | 30,0 ± 16,2 |

Tab. 4.3: Erholungszeiten (Mittelwert ± SD)

# 5 DISKUSSION

In dieser Multizenterstudie wurde die Narkoseführung einer Desfluran-Remifentanil-Anästhesie mit Hilfe zweier Neuromonitore, dem A-2000 BIS-Monitor (XP) und dem A-line AEP-Monitor (1.4), mit einer standardisierten Narkoseführung ohne Neuromonitoring verglichen. Die Endpunkte der Studie sollten den klinischen Nutzen der Narkotikatitration durch EEG-basierende Anästhesietiefemessung evaluieren.

## 5.1 Einsparungen an Anästhetika

Die Ergebnisse zeigen, dass die Titration von Desfluran unter Verwendung der Monitorsysteme nicht zu einer signifikanten Einsparung an Desfluran oder Remifentanil führte und dass die Kürze der Erholungsphase nicht signifikant beeinflusst wurde.
Dieses Ergebnis entspricht zunächst nicht der Studienhypothese, da einige bisherige Studien das Einsparpotenzial und den günstigen Einfluss auf das Aufwachverhalten durch Einsatz von BIS- oder AEP-Monitoren nachweisen konnten:

Eine groß angelegte Studie von Johannsen et al. untersuchte den Einfluß von BIS-Monitoring auf das Aufwachverhalten und den Anästhetikaverbrauch bei Allgemeinanästhesien innerhalb eines traumatologischen Operationstraktes [26]. 1552 Patienten, deren Operationen mindestens 1 Stunde dauerten, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Narkoseführung erfolgte nach einem Entscheidungsalgorithmus, der das Erreichen der BIS-Zielwerte durch Veränderung der Anästhetikadosierung ermöglichen sollte. Eine zweite Patientengruppe wurde ohne BIS-Monitor narkotisiert. Diese Kontrollgruppe wurde in der Auswertung der gesammten BIS-Gruppe gegenübergestellt, aber auch Subgruppen, die sich durch die Höhe der gemessenen BIS-Werte unterschieden.
In dieser Studie konnte eine Verkürzung der Zeit von OP-Ende bis zur Extubation um 2,1 Minuten und eine 15 Minuten frühere Entlassung aus dem Aufwachraum erreicht werden, wenn während der Aufrechterhaltung ein BIS-Wert von 50 bis 65 eingehalten wurde. Der Verbrauch an volatilen Anästhetika verringerte sich zwar, ging aber mit einem erhöhten, postoperativem Schmerzmittelverbrauch einher.

Song et al. untersuchten den Anästhetikaverbrauch und die Erholungszeit bei 60 ambulanten Patientinnen, welche sich einer geplanten laparoskopischen Tubenligatur unterzogen [55]. Hierbei wurden Sevofluran oder Desfluran mit Fentanyl und Lachgas kombiniert und die Narkose entweder BIS-kontrolliert oder mit verdecktem Monitor geführt.
Es konnten Narkosegaseinsparungen von 30 % bis 38 % erreicht werden. In der BIS-Gruppe war die Zeit bis zur ersten verbalen Antwort der Patientinnen um 30 % bis 55 % kürzer.

In einer Multizenterstudie von Gan et al. erhielten 302 Patienten in 4 Zentren eine Propofol-Alfentanil-Lachgas-Anästhesie [19]. Die Narkose wurde mittels BIS-Messung oder nach klinischen Gesichtspunkten gesteuert.
In der BIS-Gruppe wurde weniger Propofol verbraucht (gemittelte Infusionsrate 116 vs. 134 µg/kg/min), die Patienten wurden früher extubiert (7,25 min vs. 11,22 min), waren bei Ankunft im Aufwachraum häufiger orientiert (43 % vs. 25 %) und konnten im Mittel eher auf eine Bettenstation verlegt werden (31,7 min vs. 37,8 min).

Auch bei pädiatrischen Patienten konnte ein günstiger Effekt von BIS-Monitoring auf Narkotikaverbrauch und Erholungszeiten festgestellt werden. Bannister et al. untersuchten dieses bei Patienten zwischen 0 und 3 Jahren, die wegen einer Leistenhernie operiert wurden, und 3- bis 18-jährigen, welche eine Tonsillektomie erhielten [7]. Alle 202 Patienten erhielten eine Sevofluran-Lachgas-Anästhesie, die Kinder zum Bruchlückenverschluß erhielten zusätzlich eine Kaudalanästhesie.
Bei den tonsillektomierten 3- bis 18-jährigen konnte durch BIS-Monitoring die Sevoflurankonzentration von durchschnittlich 2,4 % auf 1,8 % gesenkt werden. Die Erholungszeit war um 25 % bis 40 % kürzer. Während in der Hernien-Gruppe bei den ½- bis 3-jährigen weder eine Senkung der Sevoflurankonzentration, noch eine verkürzte Erholungszeit festgestellt werden konnte, profitierten doch die Säuglinge bis zu einem Alter von 6 Monaten. Die Sevoflurankonzentration konnte hier von 2,0% auf 0,9 % gesenkt werden. Eine Verkürzung der Erholungszeit konnte hier ebenfalls nicht festgestellt werden.

Ebenfalls bei Sevofluran-Anästhesien erhoben Pavlin et al. ihre Daten [44]. BIS gesteuerte Narkosen konnten hier mit 13 % geringerer endtidaler Gaskonzentration

durchgeführt werden. Die Erholungszeit konnte bei den männlichen Patienten um 11% verkürzt werden, während es bei den weiblichen Patienten zu keiner Verkürzung kam.

Für totale intravenöse Anästhesien mit Propofol und Remifentanil verglichen Kreuer et al. den Narkotikaverbrauch und das Aufwachverhalten bei BIS- und Narcotrend-Monitor gesteuerten Narkosen [28]. Im Vergleich zu einer Standardgruppe zeigten beide Narkosetiefemonitore einen gleichwertig günstigen Effekt. Durch Verwendung des BIS-Monitors wurde der mittlere Propofolverbrauch von 6,8 mg/kg/h auf 4,8 mg/kg/h gesenkt. Die Patienten öffneten ihre Augen deutlich früher (3,5 min vs. 9,8 min) und wurden eher extubiert (4,1 min vs. 9,7 min).

So eindeutig wie für den BIS-Monitor ist die Datenlage für den AEP-Monitor nicht. Die Literatur bietet widersprüchliche Ergebnisse zum Nutzen des A-line-Monitors.

30 Patienten, welche für eine Wirbelsäulenoperation mit Desfluran anästhesiert wurden, teilten Määttänen et al. in zwei Gruppen [39]. In der einen wurde Desfluran nach AEP titriert, in der anderen Gruppe nach klinischen Kriterien wie Blutdruck, Herzfrequenz, Schweiß- und Tränenfluss. Gegenüber der Kontrollgruppe ließ sich der Desfluranverbrauch in der AEP-Gruppe um 29 % senken und die Patienten wurden deutlich früher extubiert.

Recart et al. untersuchten den Einfluss von AEP-Monitoring bei 70 allgemeinchirurgischen Patienten [46]. In dieser Studie konnte für die AEP-gesteuerte Narkoseführung im Vergleich zur Kontrollgruppe eine 26 %-ige Einsparung an Desfluran festgestellt werden. Ebenso sank der Fentanylverbrauch von durchschnittlich 390 µg auf 270 µg. Die Patienten wurden durchschnittlich über eine halbe Stunde eher aus dem Aufwachraum entlassen (60 min vs. 98 min).

Dem entgegen steht eine Studie von Assareh et al. [5]. Hier wurde eine Sevofluran-Lachgas-Anästhesie für Kniearthroskopien an 60 Patienten mit und ohne AEP-Monitoring durchgeführt. Eine zusätzliche Variable war die Menge an Fentanyl zur Narkoseeinleitung. Zwar konnte eine inverse Beziehung zwischen Fentanyl- und

Sevofluranverbrauch festgestellt werden, ein Einfluss des Monitorsystems auf Sevoflurankonzentrationen oder Aufwachdauer konnte jedoch nicht belegt werden.

Abschließend sei noch eine Studie von Recart et al. erwähnt, in der BIS- und AEP-gesteuerte Narkosen verglichen und als gleichwertig befunden wurden [45]. 90 Patienten, welche einer laparoskopischen, allgemeinchirurgischen Operation unterzogen wurden, erhielten eine auf Desfluran basierende Anästhesie. Die mittelere endtidale Desflurankonzentration war in den Monitorgruppen signifikant niedriger (3,8 % mit AEP/ 3,9 % mit BIS/ 4,7 % ohne Monitor). Durchschnittliche Zeiten bis zum Öffnen der Augen, zur Extubation oder zur Orientierung waren in den Monitorgruppen kürzer. Eine signifikante Verkürzung konnte jedoch nur für die Zeit bis zur Extubation festgestellt werden (6 min BIS- / AEP-Gruppe, 11 min Standardgruppe).

Die in zahlreichen Studien belegten Einsparmöglichkeiten für Anästhetika ließen sich in unserer Studie nicht reproduzieren. Hierfür gibt es einige mögliche Erklärungen.

## 5.2 Zielwerte

Erwartungsgemäß kann man von einer Reduktion von Narkotikaverbrauch und Aufwachzeit am ehesten dann ausgehen, wenn die Monitorwerte in der Kontrollgruppe aufgrund unbeabsichtigt tiefer Narkoseführung deutlich niedriger sind, als in den Monitorgruppen.
Wie aus den Schaubildern (Abb. 4.1 und 4.2) hervorgeht, ist eine signifikante Differenz der Monitorwerte zur Kontrollgruppe nur bei den AEP-gesteuerten Narkosen zu verzeichnen. In dieser Gruppe war der Desfluranverbrauch zu einigen Zeitpunkten auch signifikant niedriger. Hingegen gab es keine signifikante Differenz zwischen der BIS-Gruppe und der Standardgruppe. Der durchschnittliche BIS-Wert lag in der BIS-Gruppe bei 45 ± 9, in der Standardgruppe bei 47 ± 14.
Eine mögliche Erklärung hierfür wäre ein Effekt, der als „learning contamination“ bezeichnet wird [47]. Er beschreibt die Möglichkeit, dass die narkoseführenden Anästhesisten aufgrund der gesammelten Erfahrung mit dem Neuromonitor automatisch auch die Kontrollgruppen-Narkosen weniger tief führten. Die Erfahrung, dass auch weniger Narkosegas als sonst üblich laut Monitor ausreicht, eine

ausreichend tiefe Narkose aufrechtzuerhalten, könnte dazu verleiten, in nicht monitorkontrollierten Anästhesien die Gaskonzentration denen der Monitorgruppe anzupassen.
In der bereits erwähnten Studie von Song et al. lag der mittlere BIS-Wert in der Kontrollgruppe bei 44 ± 11 [55]. In der AEP-BIS-Vergleichsstudie von Recart et al. lag der BIS-Wert in der Standardgruppe bei 40 ± 11 [46]. In beiden Studien wurde die Narkose mit Desfluran aufrechterhalten.
In einer bisher nicht erwähnten Studie von Luginbühl et al., in der Einsparungen an Narkotika und eine Verkürzung der Aufwachzeit bei Verwendung des BIS-Monitors sowohl für Desfluran- als auch für Propofolnarkosen belegt wurden, lag der BIS-Wert in der monitorverblindeten Gruppe bei 45 ± 9 [38].
Diese Werte korrelieren gut mit dem BIS-Wert von 47 ± 14 in unserer Kontrollgruppe. Daher lässt sich ein potentieller Untersucher-Fehler in unserer Studie weitestgehend ausschließen.

Eine weitere mögliche Erklärung für die mangelnde Einsparung in unserer Studie könnten Differenzen zu anderen Studien in der Wahl und Einhaltung der Zielwerte für die monitorgesteuerten Narkosen sein.
In den oben angeführten Studien lagen die durchschnittlich erreichten BIS-Werte der BIS-Gruppen bei 46 [38], 49 [46] und 60 [55], während in unserer BIS-Gruppe der BIS-Wert bei gemittelt 45 ± 9 lag. Dabei fällt auf, dass die Höhe der Desfluraneinsparung, nämlich 9 % [38], 17 % [46] und 30 % [55], mit den mittleren BIS-Werten korreliert.
In einer Metaanalyse, die 14 Studien mit insgesamt 2582 Patienten mit Desflurannarkosen einschloss, konnten Ellerkmann et al. eine Korrelation zwischen der Differenz der mittleren Monitorwerte von BIS- und Standardgruppen und den Desfluraneinsparungen feststellen (r=0.7) [17]. Für jeden Punkt BIS-Differenz zwischen Monitor- und Standardgruppe konnten demnach etwa 2% im Verbrauch des volatilen Anästhetikums eingespart werden. Die mittleren BIS-Werte der Standardgruppen lagen insgesamt bei 43,6 ± 3,2, die der BIS-Gruppen bei 49,9 ± 5,4.
Der durchschnittliche BIS-Wert der BIS-Gruppe war hingegen in unserer Studie niedriger als in der Standardgruppe. Zudem betrug die Differenz nur 2 BIS-Punkte.

Somit ist es nicht verwunderlich, dass in unserer Studie keine signifikante Desfluraneinsparung zu verzeichnen ist.

Bei Betrachtung der Schaubilder (Abb. 4.1 und 4.2) fällt zudem auf, dass in der AEP-Gruppe die BIS-Werte wesentlich höher waren als in der BIS-Gruppe. Vice versa lagen die AEP-Werte in der BIS-Gruppe niedriger als in der AEP-Gruppe. Ebenso ist in Abb.4.3 zu sehen, dass die häufige Zielwerttreue der BIS-Werte mit einem noch häufiger zu niedrigen AEP-Wert einherging. Dieses Problem zeigte sich auch in anderen Studien:

Alvarez et al. untersuchten den Effekt von BIS- und AAI-Monitoring im Vergleich zu einer Standardgruppe bei 35 Kindern, welche bei einer Sevoflurananästhesie zusätzlich einen Peniswurzelblock oder eine Kaudalanästhesie erhielten [3]. Auch hier war der AAI mit einem Mittelwert von 19 ± 2 in der BIS-Gruppe niedriger als in der AAI-Gruppe mit 22 ± 4 (p=0.04).

Bei einer Studie von Oei-Lim et al. wurde versucht eine Propofol-Sedierung mittels TCI-Pumpe bei ophtalmologischen Eingriffen durch Einsatz von AAI- oder BIS-Monitoring zu optimieren [41]. Davon abgesehen, dass das Neuromonitoring keine Verbesserung der operativen Bedingungen erbrachte, konnte festgestellt werden, dass der AAI über 58% der Zeit nicht in dem für die Sedierung entsprechenden Zielbereich von 35 bis 60 gehalten werden konnte. Der BIS-Index dagegen war nur über 7% des beobachteten Zeitraums außerhalb seines Zielbereichs (70 bis 90).

Die Schwierigkeit, den AAI innerhalb seines Zielbereichs zu halten und die in den Vergleichsgruppen häufig zu niedrigen AAI-Werte erklären zum einen den zu einigen Zeitpunkten signifikant niedrigeren Gasverbrauch in der AEP-Gruppe, zum anderen auch, dass in der AEP-Gruppe seltener die Gabe eines Vasopressors notwendig war. Es spiegelt jedoch nicht zwingend das Sparpotenzial der Verwendung des AEP-Monitors wider. Es ist zu vermuten, dass sich die vom Hersteller empfohlenen Indexwerte nicht entsprechen. Die vom Hersteller angegebene AAI-Zielbereiche [14] scheinen einer geringeren Narkose-/Sedierungstiefe zu entsprechen, als die herstellerempfohlenen BIS-Zielbereiche [4]. Einige Studien bestätigen diese These.

In der BIS-AEP-Vergleichsstudie von Recart et al. entsprach ein durchschnittlicher BIS-Wert von 49 einem durchschnittlichen AAI-Wert von 16 [45].
In einer weiteren BIS-AEP-Vergleichsstudie untersuchten Kreuer et al. die Vorhersagemöglichkeit der Monitore für die Zustände „Wach“ und „Bewusstlos“ bei einer TIVA mit Propofol und Remifentanil [29]. Die Propofolinfusionsrate wurde schrittweise verändert um fest definierte BIS-Zielwerte (30, 40, 50, 60) zu erreichen. An den BIS-Zielpunkten wurden sowohl AAI, als auch Effektkompartiment-konzentrationen notiert.
Einem BIS-Wert von 50 entsprach hierbei ein AAI von 28, ein BIS-Wert von 60 entsprach einem AAI von 40.

Auch wenn in der Studie von Kreuer BIS- und AAI-Werte mit unseren Zielwerten korrespondieren, zeigt doch die Studie von Recart die hohe Variablität des AAI bei annähernd gleichen BIS-Werten (AAI 16 bei BIS 49 [45] ; AAI 28 bei BIS 50 [29]) und die Tendenz des AAI, in den tieferen Bereich abzufallen.

Der in unserer Studie vorwiegend zu niedrige AAI zeigt außerdem, dass selbst durch ein Senken der Desflurankonzentration bis zum festgelegten Grenzbereich von 2 Vol.% ein Erreichen des AEP-Zielwertes nicht immer möglich war.
Möglicherweise wäre eine signifikante Desfluraneinsparung zu verzeichnen gewesen, hätte es keine definierte Untergrenze für die einzuhaltende Gaskonzentration gegeben. Zweifelsohne wäre die Anästhesietiefe weiter in Richtung Sedierung abgeflacht mit einem korrespondierend erhöhten Awareness-Risiko. Erfahrungsgemäß an klinischen Zeichen abzusehen, aber auch durch die Schwankungen der Indices der Monitore zu beobachten, steigt und fällt die Narkosetiefe mit der Intensität der chirurgischen Stimuli.

Eine AEP-BIS-Vergleichsstudie bestätigte dies. Struys et al. verglichen BIS, AAI, die errechnete Propofol-Effektkompartiment-Konzentration sowie hämodynamische Parameter mit verschiedenen Sedierungs-Scores [56]. Hierbei korrelierte der BIS am besten mit der Propofolkonzentration, gefolgt vom AAI. Hämodynamische Parameter korrelierten kaum mit dem Sedierungslevel laut Score. Außerdem wurden die Patienten während verschiedener Anästhesietiefen schmerzhaften Stimuli

ausgesetzt. Keiner der Werte konnte eine Reaktion auf den Stimulus vorhersagen. BIS und AEP stiegen aber in Folge auf den Stimulus an.

Eine zu flache Narkose bietet nicht die Gewähr, einen plötzlichen chirurgischen Stimulus zu dämpfen. In der Folge könnte der Patient erwachen oder hämodynamisch entgleisen. Dies bestätigend war in unserer Studie der einzige Fall von unbewussten Abwehrbewegungen während einer AEP-gesteuerten Narkose aufgetreten.

### 5.3 Anforderung an einen Narkosetiefemonitor

Die Diskrepanz in der Korrespondenz der beiden Monitorsysteme zeigt nicht nur die Schwierigkeit, einen geeigneten Zielbereich festzulegen. Es zeigt auch die Schwierigkeiten, zwei Narkosetiefemonitore zu vergleichen, die auf der Analyse unterschiedlicher neurophysiologischer Parameter basieren. Es stellt sich die Frage, ob durch die Analyseverfahren und Indexerstellung der Monitore wirklich die narkoserelevanten Unterschiede in den Hirnströmen detektiert werden können.
In Hinblick auf die Erfassung von Wachzuständen in Narkose ist von Bedeutung, ob die Systeme den Unterschied zwischen wach und anästhesiert sicher erkennen können. Mehrere Studien befassten sich mit diesem Thema. Die Ergebnisse differieren deutlich.

Glass et al. anästhesierten 72 Probanden mit Isofluran, Propofol oder Midazolam [21]. Zu verschieden Zeitpunkten, zu denen vorbestimmte Narkotikakonzentrationen erreicht wurden, wurden BIS-Werte registriert, Blutproben zur Analyse der tatsächlichen Anästhetikakonzentrationen gewonnen und die Wachheit klinisch, mithilfe der „Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale“ (OAA/S) quantifiziert.
Die Autoren konnten zeigen, dass der BIS-Wert besser mit der OAA/S korreliert (r=0,883), als die gemessene Propofolkonzentration. Ähnlich gute Korrelation mit der OAA/S konnten die gemessenen Konzentrationen von Midazolam und Isofluran erreichen. Den Bewusstseinsverlust konnte der BIS-Monitor mit einer Wahrscheinlichkeit ($P_K$) von 0,885 bis 0,976 vorhersagen. Bei einem BIS-Wert von

67 verloren 50 % der Probanden das Bewusstsein, bei einem BIS von 50 waren es 95 %.

Die Arbeitsgruppe um Kreuer führte mehrere Vergleichsstudien zur Erfassung des Übergangs von wach zu bewusstlos mit BIS und AEP durch [31]. Für eine Studie wurden Desflurannarkosen mittels BIS und AEP überwacht. Die 20 Patienten zur radikalen Prostatektomie erhielten zusätzlich eine Epiduralanästhesie, um Opioideffekte auf das EEG auszuschließen.
Zum Zeitpunkt des Augenöffnens lag der mittlere AEP-Wert bei 47 ± 20, der mittlere BIS-Wert bei 77 ± 14. Damit konnte eine Vorhersagewahrscheinlichkeit ($P_K$) von 0,81 für AEP und 0,89 für BIS errechnet werden. Die errechnete Desfluran-Effekt-Kompartiment-Konzentration erreichte hier einen Wert von 0,91 und bot somit die effektivste Vorhersageleistung.

Eine weitere Studie untersuchte diese Vorhersagewahrscheinlichkeit bei 50 weiblichen Patienten, die eine totale intravenöse Anästhesie mit Propofol und Remifentanil erhielten [29]. Der Bewusstseinsverlust wurde durch Erlöschen des Lidreflexes definiert, die Werte für BIS und AAI zu diesem Zeitpunkt notiert. Mit dem Verlust des Bewusstseins waren die Werte der Monitore signifikant gesunken. Durchschnittliche Werte lagen bei 64 ± 13 BIS und 61 ± 22 AAI. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit war für den BIS mit $P_K$ = 0,99 sehr hoch, für den AEP-Monitor mit $P_K$ = 0,79 eher mäßig.

Zu gegenteiligem Ergebnis kamen Gajraj et al. bei Untersuchungen an 12 Patienten, welche endoprothetischen Hüft- oder Kniegelenksersatz unter Spinalanästhesie erhielten [18]. Sie wurden zusätzlich mit Propofol sediert, ein AEP- und ein BIS-Monitor waren angeschlossen. Mittelwerte für Bewusstseinsverlust und Erwachen lagen bei 37,6 ± 6,5 und 66,8 ± 10,5 für AAI und 85,1 ± 8,2 und 66,8 ± 10,5 für BIS. Der AEP-Monitor zeigte in dieser Studie nicht nur eine geringere Standardabweichung, im Gegensatz zum BIS-Monitor zeigte er auch eine signifikante Differenz zwischen den Werten je 1 Minute vor und nach Erwachen.

Eine weitere Anforderung an einen Hypnosetiefemonitor ist jenseits der Unterscheidung wach / bewusstlos eine Abstufung der Narkosetiefe bei höheren

Anästhetikadosierungen. Nur damit ist neben der Aussage „zu flache Narkose“ durch zunehmende Wachheitserkennung auch eine Einschätzung „zu tiefe Narkose“ bei Überdosierung möglich.

Eine weitere Studie von Kreuer et al. untersuchte die Korrespondenz zwischen Monitorwerten und zunehmender Desflurankonzentration an 21 urologischen Patienten, welche radikal prostatektomiert wurden [30]. Nach mindestens 45 Minuten Narkoseaufrechterhaltung wurde die endtidale Desflurankonzentration schrittweise von 3 auf 9 Vol.% gesteigert und anschließend wieder auf 3 Vol.% gesenkt. Diese Prozedur wurde nach 15 Minuten ein weiteres Mal durchgeführt. Die Werte für BIS und AAI, sowie die endtidale Desflurankonzentration wurden online aufgezeichet, die Effekt-Kompartiment-Konzentration für Desfluran mithilfe eines PK/PD-Modells errechnet.
Die Analyse der Daten zeigte bei 16 der 21 Patienten ein leicht verzögertes Absinken des BIS mit steigender endtidaler Gaskonzentration. Bei 2 Patienten stieg der BIS paradox an, was die Autoren mit dem Übergang von Bispektralanalyse zu Burst-Suppression-Erkennung erklärten. Bei 3 Patienten war keine Änderung des BIS-Wertes festzustellen. Diese Partienten hatten schon bei einem MAC von 0,5 einen deutlich niedrigeren BIS als die anderen.
Die Vorhersagewahrscheinlichkeit für die endtidale Desflurankonzentration war für den BIS bei beiden Erhöhungen gleich ($P_K$ = 0,61 bzw. 0,60). Eine Korrelation zur Effekt-Kompartiment-Konzentration konnte wegen zunehmenden Burst-Suppression-Mustern nur bei 11 Patienten errechnet werden und lag bei 0,81.
Für den AAI konnten keine signifikanten Veränderungen zwischen 0,5 und 1,5 MAC festgestellt werden. Dementsprechend wurde für beide Konzentrationsanstiege ein $P_K$ -Wert von 0,51 bzw. 0,50 errechnet.

Auch bei Kinderanästhesien wurden die beiden Monitore auf Linearität bei steigenden Narkosegaskonzentrationen getestet [24]. Ironfield et al. narkotisierten für eine Herzkatheterisierung vier Kinder im Säuglingsalter und fünf Kinder im Alter zwischen 2 und 11 Jahren mit Sevofluran. Nach Erreichen des Gleichgewichts-zustandes bei 1,5 Vol.%, 2,0 Vol.% und 2,5 Vol.% Sevofluran, sowie kurz vor dem Erwachen wurden die BIS und AAI-Werte notiert.

Für die Vorhersagewahrscheinlichkeit bezüglich der Sevoflurankonzentration konnte für den BIS ein $P_K$-Wert von 0,89 bei den Kindern und 0,74 bei den Säuglingen errechnet werden. Der $P_K$-Wert für den AAI lag in beiden Gruppen bei nur 0,53.

Zusammenfassend zeigen diese Studien, dass beide Monitore bei Patienten unter Einfluss verschiedener Narkotika mit einer Reduktion ihrer Indices reagieren. Eine Unterscheidung wach versus bewusstlos ist anhand von Schwellenwerten möglich, unterliegt aber erheblichen interindividuellen Schwankungen.
Die Differenz zwischen Werten im Wachzustand und Werten in Narkose ist für den AEP-Monitor größer, weshalb dieser für die Unterscheidung wach/narkotisiert, basierend auf den publizierten Daten, besser geeignet scheint. Dafür fehlt jedoch die Dynamik, insbesondere im tiefen Anästhesiebereich bei hohen Narkotikakonzentrationen. Dies ist eine mögliche Erklärung, warum in unserer Studie der erwünschte Zielwert so schwer zu erreichen war. Die Reaktion des Index auf Veränderungen der Narkotikakonzentration ist nicht dynamisch genug, um eine Titration auf Zielwerte hin zu gewährleisten.
Der BIS-Monitor hingegen scheint die Veränderung der Narkosetiefe linearer zu erfassen. Dies erklärt auch die geringere Differenz im Übergangsbereich zwischen den Vigilanzstadien. Die Tatsache, dass auch hier bei einigen Patienten mit steigender Anästhetikakonzentration kein Absinken oder sogar ein paradoxer Anstieg des Index möglich ist, schränkt das Anästhetikasparpotenzial des BIS-Monitors ein. Dies kann auch in unserer Studie ein Grund für fehlende Narkotikaeinsparung sein.

## 5.4 Pharmakologische Aspekte

Für diese Studie wurden Desfluran und Remifentanil zur Narkoseaufrechterhaltung verwendet. Diese Kombination aus volatilem Anästhetikum und hochpotentem Opiodanalgetikum ist aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften besonders gut für die Fast-Track-Narkoseführung geeignet. Beide Medikamente verfügen über eine äußerst kurze kontextsensitive Halbwertszeit und ermöglichen so ein, im Vergleich zu anderen Narkotikakombinationen, schnelleres Erwachen nach Allgemeinanästhesie.
Vorhergehende Studien, welche eine Verkürzung der Erholungsphase nach monitorgesteuerter Narkoseführung verzeichnen konnten, verwendeten entweder

Sevofluran oder Isofluran, oder kombinierten Desfluran mit Fentanyl, bzw. Fentanyl plus „top up“-Remifentanil. Während in diesen Studien in der Kontrollgruppe wesentlich längere Extubationszeiten zu verzeichnen waren (z.B. 11 ± 10 Minuten [38]), betrug sie in unserer Kontrollgruppe nur 6,3 ± 2,4 Minuten.
Die Geschwindigkeit der Abflutung von Desfluran und Remifentanil ist folglich per se so hoch, dass eine weitere Reduktion der Aufwachzeit nicht durch die Messung neurophysiologischer Parameter zu erreichen ist. Dies gilt insbesondere für Narkoseformen, die überwiegend hochdosierte Opioidanalgetika mit niedrigdosierten Hypnotika kombinieren.

## 5.5 Conclusio

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass mittels A-2000 BIS-Monitor und A-line AAI-Monitor bei standardisierter Allgemeinanästhesie mit Desfluran und Remifentanil keine signifikante Verkürzung der Aufwachzeit erreicht werden kann. Gründe hierfür sind vor allem die pharmakokinetischen Eigenschaften der verwendeten Anästhetika, bei denen eine weitere Verkürzung der Aufwachzeit durch Neuromonitoring nicht möglich scheint. Eine Einsparung an Desfluran kann nur für den AEP-Monitor teilweise belegt werden. Dieser Vorteil gegenüber dem BIS-Monitor resultiert haupsächlich aus der klinischen Differenz der Zielbereiche. Die gültigen Zielwertdefinitionen müssen kritisch hinterfragt werden. Dass die Durchführung einer möglichst flachen Narkose mit Einsparung an Anästhetika zu einer erhöhten Inzidenz an Awareness führt, ist nicht auszuschließen. Bei der heutigen Awarenessinzidenz sind weit höhere Fallzahlen erforderlich, als in unserer Studie vorhanden.
Der direkte Vergleich der Monitorsysteme zeigte vor allem beim A-line AEP-Monitor Defizite bezüglich der Erreichbarkeit der Zielwerte durch Veränderung der Anästhetikazufuhr. Es fehlt eine Dynamik im tieferen Narkosebereich. Der A-2000 BIS-Monitor reagierte zuverlässiger auf eine Veränderung der Anästhetikadosis. Der gewählte Indexbereich konnte besser angesteuert und aufrechterhalten werden.

# 6 LITERATURVERZEICHNIS


[1] **Alkire MT:**
Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers.
-Anesthesiology 1998; 89(2):323-33

[2] **Alpiger S, Helbo-Hansen HS, Jensen EW:**
Effect of sevoflurane on the mid-latency auditory evoked potentials measured by a new fast extracting monitor.
-Acta Anaesthsiol Scand 2002; 46(3):252–6

[3] **Alvarez JC, Santiveri FX, Rodrígueza B, González I, González-Rivero MA, Escolano F :**
Utility of bispectral vs auditory evoked potential monitoring during anesthetic maintenance in combined sevoflurane-regional anesthesia in pediatric patients: comparison with standard practice.
-Rev Esp Anestesiol Reanim 2008; 55(9):527-34

[4] **Aspect Medical Systems, Inc., Norwood, MA, USA**
A-2000 Bispectral Index (BIS) Monitoring System Operating Manual
-http://www.aspectmedical.com

[5] **Assareh H, Anderson RE, Uusijärvi J, Jakobsson J:**
Sevoflurane requirements during ambulatory surgery: a clinical study with and without AEP-guidance.
-Acta Anaesthsiol Scand 2002; 46:495-9

[6] **Bailey JM:**
Context-sensitiv half-times and other decrement times of inhaled anesthetics.
-Anesth Analg 1997; 85:681-6

[7] **Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS:**
The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide.
-Anesth Analg 2001; 92:877-81

[8] **Berger H:**
Über das Elektroenzephalogramm des Menschen.
-Arch Psychatr Nervenkr 1929; 87:527–70

[9] **Berger H:**
Über das Elektroenzephalogramm des Menschen (III. Mitteilung).
-Arch Psychatr Nervenkr 1931; 94:1-60

[10] **Billard V, Pedro L, Gambus PL, Chamoun N, Stanski DR, Shafer SL:**
A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect.-Clinical Pharmacol Ther 1997; 61: 45–58

[11] **Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL:**
BIS and burstsuppression: Revealing a part of the BIS algorithm.
-J Clin Monit Comput 2001; 16:526–9

[12] **Bruhn J, Bischoff P, Kreuer S, Schultz A, Wilhelm W:**
Überwachung der Narkosetiefe und neurophysiologisches Monitoring.
-Diaserie „Forum moderne Inhalationsanästhesie“, 2003

[13] **Bruhn J:**
BIS-Monitor.
in: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (eds) Überwachung der Narkosetiefe
-Deutscher Ärzte-Verlag, Köln; 2. Aufl. 2006; 89–107

[14] **Danmeter a/s, Odense, Denmark**
AEP Monitor Directions for Use
-http://www.danmeter.com

[15] **Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL:**
The pharmacokinetics of the new short-acting opoid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers.
-Anesthesiology 1993; 79:881-92

[16] **Egan TD:**
Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics: a preliminary appraisal.
-Clin Pharmacokinet 1995; 29:80-94

[17] **Ellerkmann RK, Kreuer S, Wilhelm W, Röpcke H, Hoeft H, Bruhn J:**
Reduction in anaesthetic drug consumption is correlated with mean titrated intra-operative Bispectral Index values
-Acta Anaesthsiol Scand 2006; 50:1244–9

[18] **Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN:**
Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness.
-Br J Anaesth 1998; 80:46-52

[19] **Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P:**
Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia.
-Anesthesiology 1997; 87:808-15

[20] **Ge SJ, Zhuang XL, Wang YT, Wang ZD, Li HT:**
Changes in the rapidly extracted auditory evoked potentials index and the bispectral index during sedation induced by propofol or midazolam under epidural block.
-Br J Anaesth 2002; 89: 260–4

[21] **Glass PS, Bloom M, Kearse I, Rosow C, Sebel P, Manberg P:**
Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers.
-Anesthesiology 1997; 86:836-47

[22] **Gurman GM:**
Assessment of depth of general anesthesia. Observations on processed EEG and spectral edge frequency.
-Int J Clin Monit Comput 1994; 11(3):185-9.

[23] **Heneghan CPH, Thornton C, Navaratnarajah M, Jones JG:**
Effect of Isoflurane on the auditory evoked response in man.
-Br J Anaesth 1987; 59:277-82

[24] **Ironfield CM, Davidson AJ:**
AEP-monitor/2 derived, composite auditory evoked potential index (AAI-1.6) and bispectral index as predictors of sevoflurane concentration in children.
-Paediatr Anaesth. 2007; 17(5):452-9

[25] **Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, Howell S, Gan TJ, Sigl J, Ginsberg B and Glass PS:**
The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index.
-Anesth Analg 2001; 92: 877-81

[26] **Johansen JW, Sebel PS, Sigl JC:**
Clinical impact of hypnotic-titration guidelines based on EEG bispectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care.
-J Clin Anesth 2000; 12:433-43

[27] **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(3):642-50

[28] **Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W:**
Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanil anesthesia.
-Anesthesiology 2003;99:34-41

[29] **Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Höppstein M, Wilhelm W:**
Comparison of Alaris AEP index and bispectral index during propofol-remifentanil anaesthesia.
-Br J Anaesth 2003; 91: 336-40

[30] **Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Bauer C, Wilhelm W:**
Comparison of BIS and AAI as measures of anaesthetic drug effect during desfluran-remifentanil anaesthesia.
- Acta Anaesthsiol Scand 2004; 48:1168-73

[31] **Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Buchinger H, Wilhelm W:**
A-line, bispectral index and estimated effect-site concentrations: A prediction of clinical end-points of anesthesia.
Anesth Analg 2006;102:1141-6

[32] **Kreuer S, Bruhn J, Wilhelm W, Bouillon T:**
Pharmakokinetische/pharmakodynamische Modelle für Inhalationsanästhetika.
-Anaestesist 2007; 56:538-56

[33] **Larsen R:**
Desfluran
In: Larsen R: Anästhesie
-Urban & Fischer Verlag, München, Jena; 8.Aufl. 2006; 37-43

[34] **Larsen R:**
Remifentanil
In: Larsen R: Anästhesie
-Urban & Fischer Verlag, München, Jena; 8.Aufl. 2006; 98-104

[35] **Leslie K, Sessler DI, Schroeder M, Walters K:**
Propofol blood concentration and the Bispectral Index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers.
-Aneth Analg 1995; 81(6):1269-74

[36] **Litvan H, Jensen EW, Revuelta M, Henneberg SW, Paniagua P, Campos JM, Martínez P, Caminal P, Villar Landeira JM:**
Comparison of auditory evoked potentials and the A-line ARX Index for monitoring the hypnotic level during sevoflurane and propofol induction.
-Acta Anaesthesiol Scand 2002; 46:245–51

[37] **Litvan H, Jensen EW, Galan J, Lund J, Rodriguez BE, Henneberg SW, Caminal P, Villar L, Juan M:**
Comparison of Conventional Averaged and Rapid Averaged, Autoregressive-based Extracted Auditory Evoked Potentials for Monitoring the Hypnotic Level during Propofol Induction.
-Anesthesiology 2002; 97(2):351-58

[38] **Luginbühl M, Wüthrich S, Petersen-Felix S, Zbinden AM, Schnider TW:**
Different benefit of bispectral index (BIS) in desflurane and propofol anaesthesia.
-Acta Anaesthesiol Scand 2003; 47:163-73

[39] **Määttänen H, Anderson R,Uusijärvi J, Jakobsson J:**
Auditory evoked potential monitoring with AAI-index during spinal surgery: decreased desflurane consumption.
-Acta Anaesthesiol Scand 2002; 46:882-6

[40] **Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM:**
Patient satisfaction after anaesthesia and surgury: results of a prospective survey off 10,811 patients.
-Br J Anaesth 2000; 84: 6-10

[41] **Oei-Lim VL, Dijkgraaf MG, de Smet MD, White M, Kalkman CJ:**
Does cerebral monitoring improve ophthalmic surgical operating conditions during propofol-induced sedation?
-Anesth Analg. 2006;103(5):1189-95

[42] **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(5):1345-53

[43] **Pape HC:**
Rhythmen des Gehirns: Elektroenzephalographische und neurale Korrelate des Verhaltens.
in: Klinke R, Silbernagl S: Lehrbuch der Physiologie
-Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York; 4. Aufl. 2003; 731-42

[44] **Pavlin DJ, Hong JY, Freund PR, Koerschgen ME, Bower JO, Bowdle TA:**
The effect of bispectral index monitoring on end-tidal gas concentration and recovery duration after outpatient anesthesia.
-Anesth Analg 2001; 93:613-9

[45] **Recart A, Gasanova I, White PF, Thomas T, Ogunnaike B, Hamza M, Wang A:**
The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: A comparison of the auditory evoked potential and bispectral index devices with standard clinical practice.
-Anesth Analg 2003; 97:1667-74

[46] **Recart A, White PF, Wang A, Gasanova I, Byerly S, Jones SB:**
Effect of auditory evoked potential index monitoring on anesthetic drug requirements and recovery profile after laparoscopic surgery.
-Anesthesiology 2003; 99:813-8

[47] **Roizen MF, Toledano A:**
Technology assessment and the “learning contamination” bias.
-Anesth Analg 1994; 79:410-2

[48] **Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C:**
Awareness during anaesthesia: a prospective case study.
-Lancet 2000; 355: 707-11

[49] **Schmidt GN, Bischoff P:**
Monoparameter
in: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (eds): Überwachung der Narkosetiefe
-Deutscher Ärzte-Verlag, Köln; 2. Aufl. 2006; 39-47

[50] **Schmidt GN, Bischoff P:**
Akustsich evozierte Potenziale - Grundlagen
in: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (eds): Überwachung der Narkosetiefe
-Deutscher Ärzte-Verlag, Köln; 2. Aufl. 2006; 64-82

[51] **Schmidt GN, Bischoff P:**
AEP-Monitor und AEP-Monitor/2
in: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (eds): Überwachung der Narkosetiefe
-Deutscher Ärzte-Verlag, Köln; 2. Aufl. 2006; 146–57

[52] **Schwender D, Weninger E, Daunderer M, Klasing S, Poppel E, Peter K:**
Anesthesia with increasing doses of sufentanil and midlatency auditory evoked potentials in humans.
-Anesthesia & Analgesia 1995; 80: 499-505

[53] **Schwilden H, Schuttler J, Stoeckel H:**
Closed-loop Feedback Control of Methohexital Anesthesia by Quantitative EEG Analysis in Humans.
-Anesthesiology 1987; 67(3):341-7

[54] **Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil I, Padilla RE:**
The incident of awareness during anaesthesia: a multicenter U.S. study.
-Anesthesiology 2003; 99: A360

[55] **Song D, Joshi GP, White PF:**
Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia.
-Anesthesiology 1997; 87:842-8

[56] **Struys M, Jensen E W, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier F, Mestach C, Mortier E:**
Performance of the ARX-derived Auditory Evoked Potential Index as an Indicator of Anesthetic Depth: A Comparison with Bispectral Index and Hemodynamic Measures during Propofol Administration.
-Anesthesiology 2002; 96:803-16

[57] **Thornton C, Konieczko KM, Knight AB, Kaul B, Jones JG, Dore CJ, White DC:**
Effect of Propofol on the auditory evoked response and oesophageal contractility.
-Br J Anaesth 1989; 63:411–7

[58] **Wilhelm W, Wrobel M, Kreuer S, Larsen R:**
Remifentanil -Einer Bestandaufnahme-
-Anaesthesist 2003; 52:473–94

[59] **Wilhelm W:**
EEG-Veränderungen bei Allgemeinanästhesie
in: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (eds): Überwachung der Narkosetiefe
-Deutscher Ärzte-Verlag, Köln; 2. Aufl. 2006; 48-52

[60] **Zschocke S:**
Entstehung des EEG: Das normale EEG und pathologische Befunde
in: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (eds): Überwachung der Narkosetiefe
-Deutscher Ärzte-Verlag, Köln; 2. Aufl. 2006; 5-26

# 7 PUBLIKATIONEN

Ein Teil der Ergebnisse wurde im *British Journal of Anaesthesia* veröffentlicht:
-Br J Anaesth 2005; 94(1):63-9

Außerdem wurde die Studie auszugsweise auf dem *European Society of Anaesthesiologists-Meeting 2004, Lissabon, Portugal* vorgestellt.

# 8 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Sascha Kreuer und dem ehemaligen Arbeitsgruppenleiter Herrn Prof. Dr. med. Wolfram Wilhelm für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit.
Ich danke Herrn Dr. med. Stefan Ziegeler für die Betreuung der Dissertation, für die Bereitschaft bei auftretenden Problemen und Fragen jederzeit hilfreich zur Seite zu stehen und für lehrreiche Diskussionen und fachliche Ratschläge.
Vielen Dank Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Larsen, dass ich in seiner Klinik diese Forschungsarbeit durchführen durfte.
Ebenso danke ich Herrn Dr. med. Jan Uwe Schreiber und Herrn Dr. med. Marco Werth für die Durchführung der zahlreichen Narkosen und den Mehraufwand bei der Patientenauswahl und -aufklärung in Homburg.
Natürlich gilt mein Dank ebenso den Kolleginnen und Kollegen der Universitätskliniken Frankfurt/M, Hamburg-Eppendorf und Bonn, welche durch Narkoseführung und Dokumentation zu der hohen Fallzahl in dieser Multizenterstudie beitrugen.
Herrn Dr. med Alexander Matthes möchte ich für seine wertvollen Ratschläge zum Umgang mit Statistik danken.
Des Weiteren sei Frau Gabriele Kloss für das Korrekturlesen gedankt. Mein persönlicher Dank gilt Frau Katja Kloss, die mich bei dem Schreiben dieser Arbeit jederzeit hilfreich unterstützt hat.
Nicht zuletzt danke ich natürlich meinen Eltern, welche mich das ganze Studium unterstützt haben und jederzeit für mich da waren.

# 9 LEBENSLAUF

Am 5. Juni 1977 wurde ich, Christian Oßwald, als Sohn von Annegret Oßwald, geborene Wöhning und Werner Oßwald geboren. Mein Vater ist Diplom-Ingenieur der Elektrotechnik, meine Mutter gelernte Chemielaborantin.

Meine schulische Ausbildung begann im September 1983 an der Städtischen Grundschule Von-Einem-Straße in Essen. Im August 1987 wechselte ich auf das Helmholtz-Gymnasium, ebenfalls in Essen, wo ich 1996 die Allgemeine Hochschulreife erlangte.

Von Beginn Oktober 1996 leistete ich 13 Monate Zivildienst im Rettungsdienst beim DRK in Essen. Zu Beginn stand eine dreimonatige Ausbildung zum Rettungs-sanitäter in der DRK Landesschule in Düsseldorf, welche ich am 31.01.1997 mit einer amtlichen Prüfung abschloss.

Vom 15.01.1998 bis zum 21.03.1998 machte ich ein Krankenpflegepraktikum auf der unfallchirurgischen Station der Universitätskliniken Essen. Ich begann Anfang April 1998 eine Krankenpflegeausbildung an der Krankenpflegeschule am Universitätsklinikum - Essen, welche ich am 23. Oktober 1998 abbrach, um das Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes zu beginnen.

Am 05.09.2000 absolvierte ich die ärztliche Vorprüfung, am 21.03.2002 bestand ich den 1. Teil der ärztlichen Prüfung. Den 2. Teil der ärztlichen Prüfung absolvierte ich am 21.03.2005. In den Wintersemestern 00/01, 01/02 und 03/04 arbeitete ich als Moniteur am Anatomischen Institut der Uniklink Homburg bei Prof. Rudolf Bock. Nach dem Praktischen Jahr in den Universitätskliniken Homburg, mit Wahlfach Anästhesiologie, beendete ich am 28.04.2006 das Studium mit dem 3. Teil der ärztlichen Prüfung.

Seit dem 01.06.2006 arbeite ich als Arzt in der Weiterbildung in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der Universitätskliniken des Saarlandes in Homburg.