

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
der Universitätskliniken des Saarlandes
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. T. Volk

Sevofluran-Remifentanil
Anästhesie
unter Narcotrend- und BIS-Monitoring
—
im Vergleich mit einer Standard-Narkose

Inauguraldissertation
an der
medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von
Tanja Burkhardt
geb. Thielen
2012

1	Zusammenfassung	4
1	Summary	6
2	Einleitung.....	8
2.1	Historische Entwicklung	8
2.2	EEG-Grundlagen	10
2.2.1	Entstehung.....	10
2.2.2	Ableitung.....	11
2.2.3	EEG-Veränderungen während der Narkose	12
2.2.4	Analyse	13
2.3	Narkose EEG-Monitoring	18
2.3.1	Bispectral-Index-Monitor BIS-2000.....	18
2.3.2	BIS-Algorithmus	20
2.3.3	Narcotrend 4.0	20
2.3.4	Einteilung der EEG-Stadien nach Kugler.....	22
2.3.5	Klassifikation des Narcotrend.....	24
2.4	Begleitmedikation.....	30
2.4.1	Volatile Anästhetika.....	30
2.4.2	Sevofluran.....	33
2.4.3	Remifentanil	34
2.5	Fragestellungen der Untersuchung	37
3	Material und Methoden	38
3.1	Patienten.....	38
3.2	Prämedikation und Vorbereitung.....	39
3.3	Anschluss der EEG-Monitore.....	39
3.4	Narkoseinduktion	40
3.5	Narkoseaufrechterhaltung und intraoperative Überwachung.....	41
3.6	Operationsende und Aufwachperiode	43
3.7	Überwachung im Aufwachraum	44
3.8	Postoperative Visite	45
3.9	Studien-Ende und statistische Auswertung	45
3.10	Ablaufschemas der Untersuchung	46
4	Ergebnisse.....	49
4.1	Demographische Daten	49
4.2	Aufwachzeiten.....	49
4.3	BIS- und Narcotrend-Werte.....	51

4.4	Medikamentenverbrauch.....	53
4.5	Hämodynamik.....	55
4.6	Somatische Reaktion	55
4.7	Postoperative Visite	56
5	Diskussion	57
5.1	Studiendesign	59
5.2	Aufwachzeiten.....	60
5.3	Anästhetikaverbrauch	61
5.4	BIS- versus Narcotrend.....	62
5.5	Hämodynamik.....	63
5.6	Fazit.....	63
6	Literaturverzeichnis.....	66
7	Abkürzungsverzeichnis/ Glossar.....	74
8	Dank.....	77
9	Lebenslauf.....	77
10	Publikationen	78

1 ZUSAMMENFASSUNG

Der BIS- (Aspect, USA) und der Narcotrend-Monitor (MonitorTechnik, Deutschland) sind Systeme zur Erfassung und Beurteilung der Narkosetiefe auf der Grundlage des EEG. Die vorliegende prospektiv, randomisierte, doppelblind erstellte Studie wurde durchgeführt, um die Effekte einer BIS oder Narcotrend gesteuerten Narkose im Vergleich zu einer Standard-Narkose-Gruppe bezüglich Aufwachzeiten und Anästhetikaverbrauch zu untersuchen.

Nach Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission der zuständigen Ärztekammer wurden insgesamt 120 PatientInnen in die Studie eingeschlossen. Das ausgewählte Patientenkollektiv unterzog sich kleineren elektiv geplanten orthopädischen Eingriffen mit vorrausichtlicher OP-Dauer von weniger als einer Stunde, beispielsweise arthroskopischer Eingriffen an Sprunggelenk, Knie- oder Schultergelenk. Eingeschlossen wurden Patientinnen ab dem vollendeten 18. Lebensjahr und der ASA Klassifikation I bis III.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit:

- Schwerwiegenden zerebrovaskulären Erkrankungen, z.B. ischämische Infarkte, intrazerebrale Blutungen, Gefäßverschlüsse der hirnversorgenden Gefäße
- Schwerwiegenden neurologischen Vorerkrankungen, z.B. Hirntumoren, Epilepsien, Entzündungen des Gehirns bzw. der Hirnhäute, dystrophische Störungen, depressive Erkrankungen, Schizophrenien
- Dauertherapie mit Opiaten oder psychoaktiver Medikation
- Überempfindlichkeit gegenüber Opiaten
- Substanzabusus jedweder Art
- Einer Teilnahme an einer anderen wissenschaftlichen Untersuchung

Alle Patienten wurden im Vorfeld ausführlich schriftlich und mündlich über den Studienablauf informiert und stimmten der Teilnahme schriftlich zu. Alle Patienten erhielten am OP-Vorabend und am OP-Morgen 7,5 mg Midazolam oral zur Prämedikation. Alle Patienten erhielten eine Sevofluran-Remifentanil-Narkose und wurden durch eine unabhängige Hilfsperson unmittelbar vor Narkoseeinleitung einer der drei Versuchsgruppen Standard, BIS oder Narcotrend zugelost. Unabhängig von der Losentscheidung wurde jeder Patient vor Narkoseeinleitung an beide EEG-Monitore angeschlossen. Die Sevofluran Dosierung erfolgte anhand des Narcotrend, dem BIS oder nach klinischen Parametern. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit 0,4 µg/kg/min Remifentanil und 2 mg/kg Propofol i.v.. Nach der Intubation wurde das Remifentanil mit einer konstanten Rate von 0,2 µg/kg/min infundiert, wohingegen das volatile Anästhetikum Sevofluran nach klinischen Kriterien oder

anhand der folgenden EEG-Zielwerten verabreicht wurde: während der Narkose wurde je nach Gruppenzugehörigkeit die Narcotrend Stufe „D0; 60“ oder ein BIS-Wert von „50“ angesteuert, 15 min vor dem erwarteten Operationsende erfolgt eine Reduktion der Sevofluran-Dosierung, sodass die Stufe „C1; 70“ (Narcotrend) bzw. ein BIS-Wert von „60“ erreicht wurde. In der Standard-Narkose-Gruppe wurde die Sevofluranzufuhr ausschließlich nach klinischen Parametern gesteuert wie z.B. Herzfrequenz, Blutdruck oder somatischen Reaktionen. In dieser Gruppe erfolgte ebenfalls eine Reduktion der Dosierung zum Ende der Operation. In der Standard-Gruppe waren beide Monitor-Systeme für den narkoseführenden Anästhesisten verblindet. In den beiden anderen Studiengruppen jeweils einer der beiden Monitore, je nach Studiengruppenzugehörigkeit des Patienten. Zur postoperativen Schmerztherapie erhielten die Patienten 15 min vor Operationsende 25 mg/kg Metamizol in 100 ml NaCl 0.9 % als Kurzinfusion. Die Anästhetikazufuhr wurde mit der letzten Hautnaht beendet. Die Dokumentation der Aufwachzeiten und die Messung des Medikamentenverbrauchs erfolgte durch eine verblindete Hilfsperson dokumentiert. Der Narkosegasverdampfer wurde sowohl vor als auch direkt nach der Narkose gewogen und aus der Gewichts Differenz der Verbrauch pro Minute errechnet.

Die demographischen Daten der Patienten, die Dauer der Anästhesie und die infundierte Remifentanil-Gesamtdosis waren in allen Gruppen vergleichbar.

Bezüglich der Aufwachzeiten ergab sich für die Narcotrend-Gruppe (4.2 ± 2.2) eine im Vergleich zur Standard-Narkose-Gruppe (6.1 ± 2.7) signifikant kürzere Aufwachzeit. Dies konnte für die BIS-Gruppe (5.5 ± 2.2) nicht festgestellt werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Anwendung des Narcotrend Monitoring eine minimale Verkürzung der Aufwachzeiten nach einer Sevofluran-Remifentanil-Narkosen ermöglicht. Dies war in der vorliegenden Studie jedoch nicht mit einer Reduktion des Narkosemittelverbrauchs verbunden.

1 SUMMARY

BIS (Aspect, USA) and Narcotrend (MonitorTechnik, Germany) are monitoring devices that were designed to assess the depth of anaesthesia. The present prospective, randomised and double-blinded study was designed to compare BIS and Narcotrend monitoring during Sevofluran-remifentanil anaesthesia versus standard anesthetic practice.

With institutional review board approval and written informed consent 120 adult patients were randomised to receive a Sevofluran-Remifentanil anaesthetic (n=120 pts) controlled either by Narcotrend or by BIS or solely by clinical parameters. Each patient undergoing small elective orthopaedic-surgery with an expected surgery time less than an hour, for example arthroscopic surgery of ankle, knee- or shoulder joint.

Included were patients aged 18 and older, ASA Classification I to III.

Excluded were all patients with:

- Severe cerebro-vascular diseases, for example ischaemic strokes, intracerebral bleedings, vascular obliterations of the brain feeding arteries.
- Severe neurological pre-existing diseases, for example brain tumour, epilepsy, meningitis, dystrophic diseases, depression, schizophrenia
- Permanent opioid therapy or other psychoactive medication
- Hypersensitivity against opioids
- Substance abuse
- Participation in another scientific study

All patients gave their written approval to the procedure. Each patient got a 7.5 mg midazolam-premedication the evening before and in the morning of surgery. All patients got an Sevofluran-remifentanil-anaesthesia and were randomised by an independent person to one of the three study-groups: BIS, Narcotrend or standard-practice. Independent from randomisation every patient was connected to both EEG-monitors before induction of anaesthesia. Each anaesthesia was controlled by BIS, Narcotrend or solely by clinical parameters.

For induction of anaesthesia, we used 0.4 µg/kg/min remifentanil and 2 mg/kg propofol i.v.. After intubation remifentanil was infused with a constant rate of 0.2 µg/kg/min whereas Sevofluran was adjusted with a flow of 1.5 l/min O₂/Air, according to clinical parameters or the following target values: "D₀" ("60") (Narcotrend) or "50" (BIS). In the standard-practice group, the Sevofluran dose was exclusively controlled by clinical parameters like

bloodpressure, heartrate frequency and somatic reactions. In the standard-practice group both monitors couldn't be seen by the anaesthetist, in the study groups, either monitor was unblended to the anaesthetist there could be seen one of the monitors, BIS or Narcotrend. Recovery times and drug consumption were recorded by a blinded investigator. Data are mean \pm SD.

For pain therapy all patients received 25 mg/kg Metamizol as short infusion dissolved in 100 ml 0.9 % NaCl, 15 minutes before the end of surgery. Anaesthesia was stopped with the last skin stitches. Recovery times and drug consumption were recorded by a blinded investigator directly after surgery.

The gas evaporater had been weight before and after surgery and the consumption per minute was calculated.

The demographic data of the patients, the duration of surgery and the given remifentanil-doses were comparable between all groups.

We found the respective recovery times were significantly shorter with Narcotrend monitoring (4.2 ± 2.2 min), but not with BIS (5.5 ± 2.2 min) when compared to standard practice group (6.1 ± 2.7 min).

In conclusion BIS-and Narcotrend-monitoring facilitate slight reductions of recovery times when used during Sevofluran-remifentanil anaesthesia, but this is not necessarily accompanied with a reduction of drug consumption.

2 EINLEITUNG

In den letzten Jahren sind nicht zuletzt aufgrund zunehmenden Kostendruckes und dem steigenden Alter der Patienten so genannte „Fast-Track“- Konzepte entwickelt worden, die es ermöglichen sollen die postoperative Mortalität und Letalität zu senken und gleichzeitig eine frühzeitige Entlassung des Patienten aus den stationären Umfeld zu ermöglichen, hieran trägt vor allem die Anästhesie einen maßgeblichen Anteil.

Bei anästhesiologischen Fast- Track- Konzepten werden vor allem gut steuerbare Substanzen mit möglichst kurzen Halbwertszeiten eingesetzt, welche ein schnelles Erwachen des Patienten aus der Allgemeinanästhesie ermöglichen. Hierzu finden vor allem Inhalationsanästhetika wie Desfluran und Sevofluran und Opiodanalgetika Anwendung.

[Larsen „Anästhesie“, 8. Auflage S. 494; Der Chirurg, Volume 80, Number 8, 687-689, DOI: 10.1007/s00104-009-1675-2]

Zur weiteren Optimierung des Konzeptes ist es heute, mit geringem Mehraufwand, möglich intraoperativ, eine kontinuierliche EEG-Ableitung durchzuführen, die eine noch individuellere Steuerung der Narkosetiefe durch die direkte Ableitung von Hirnströmen ermöglicht.

2.1 Historische Entwicklung

Tatsächlich eröffnete sich diese Möglichkeit durch die Entdeckung des Elektroenzephalogrammes 1929 durch den deutschen Psychiater Hans Berger, mit dessen Hilfe es erstmals möglich war, elektrische Potentiale, ohne Schädeltrepanation, über die Kopfhaut abzuleiten und graphisch darzustellen. Er stellte fest, dass sich die elektrische Hirnaktivität je nach momentanem Funktionszustand der Person verändert, so zum Beispiel während des Schlafes, eines epileptischen Anfalls, bei Sauerstoffmangel aber auch während der Narkose. LOOMIS nahm 1937 eine Klassifikation des Schlaf-EEG vor, bei der die physiologischen Veränderungen vom Wach- bzw. Ermüdungszustand bis hin zum Tiefschlaf in fünf Stadien A bis E unterteilt wurden. MARTIN [1959] gelang es, eine elektrophysiologische Stadieneinteilung der Narkose vorzunehmen, mit der es möglich wurde einzelnen Narkosestadien bestimmte elektroenzephalographische Muster zuzuordnen. Die von LOOMIS und MARTIN gemachte Einteilung wurde in den 1980ern von KUGLER [1981] weiter verfeinert. Diese Aufteilung wird heute zur Klassifikation des Narkose-EEG verwendet. (Stadium A = wach bis hin zu Stadium F = sehr tiefe Narkose)

Tabelle 1 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die historische Entwicklung und deren Rolle für die Allgemeinanästhesie.

Jahr	Entwicklung	Autor
1874	Potentialschwankungen am Kortex	Cartom
1924	Erstbeschreibung des EEG	Berger
1929	EEG bei geschlossenem Schädel	Berger
1932	Fourier Analyse des EEG	Berger
1933	EEG während Chloroformnarkose	Berger
1935	Schlaftiefe auf EEG- Basis	Loomis
1938	Zusammenhang zw. Anästhesie und EEG- Veränderungen	Gibbs
1945	EEG- Veränderungen unter Barbituraten	Brazier
1959	Elektrophysiologische Stadieneinteilung des EEG	Martin
1966	Differenzierung der EEG Stadieneinteilung	Kugler
1971	Bispectralindex (mathematisches Verfahren)	
1991	Bispectralindexberechnung für das EEG	

Tab. 1 Historische Entwicklung

Die Ableitung und Aufzeichnung von Hirnströmen während einer Allgemeinanästhesie wurde möglich, gestaltete sich jedoch aufgrund ihrer Komplexität als zu kompliziert, um sie so zeitnah auswerten zu können, dass eine Steuerung der Narkosetiefe möglich gewesen wäre. Durch die enormen Weiterentwicklungen im Bereich der Computer- und Monitortechnik ist es heute möglich, eine sofortige, aussagekräftige Auswertung eines Elektroenzephalogrammes ohne Zeitverzögerung vorzunehmen. Dies ist nicht zuletzt durch die Entwicklung verschiedener Indices möglich, die die Ableitungen mit komplexen Rechenalgorithmen Software-gestützt und automatisch direkt am Narkosearbeitsplatz berechnen und bewerten. Heutzutage wird diese Art von Neuromonitoring verwendet, um zum einen einem intraoperativen Erwachen (Awareness) vorzubeugen, als auch Narkosen noch exakter an den Bedarf des Individuums anzupassen. Die Dosierung der Anästhetika erfolgt somit anhand der kontinuierlich berechneten EEG-Index Werte direkt am Narkosearbeitsplatz des Anästhesisten und durch letztgenannten selbst.

Ziel unserer Untersuchung war es zu ergründen, ob im Zuge der immer stärkeren Verknappung finanzieller Mittel durch Neuromonitoring Narkosemittel eingespart und Aufwachzeiten signifikant verkürzt werden können. Dies konnte für den BIS-Monitor bereits anhand verschiedener Studien unter anderem mit Desfluran [SONG et al., 1997; WHITE et al., 2004; KREUER et al., 2005; BRUHN et al., 2005 3-6], Sevofluran [SONG et al., 1997; YLI-HANKALA et al., 1999; PAVLIN et al., 2001, 2005; BASAR et al., 2003 3, 7-10], Isofluran [GUIGNARD et al., 2001; WONG et al., 2002 11, 12] und Propofol [KREUER et al., 2003, 2004; GAN et al., 1997; STRUYS et al., 2001; LUGINBÜHL et al., 2003] gezeigt werden. Ziel der EEG gesteuerten Narkoseführung ist die Senkung des Anästhetika-Verbrauches, die Verkürzung der Aufwachzeiten und die Optimierung der OP-Auslastung.

Die vorliegende Studie untersucht unter Anwendung zweier unterschiedlicher EEG-Monitorsysteme ebendiese Fragestellungen während einer Sevofluran-Remifentanyl-Narkose im Vergleich zu Narkosen, welche nur nach klinischen Gesichtspunkten geführt wurden.

2.2 EEG-Grundlagen

Entstehung

Das EEG entsteht durch die Ableitung elektrischer Potentialschwankungen von der Hirnrinde. Der exakte Ursprung dieser Potentiale ist bis heute noch nicht genau geklärt, jedoch stammen sie vermutlich aus der Summation exzitatorischer und inhibitorischer Aktivitäten der kortikalen Neurone. Die Frequenzen dieser abzuleitenden Potentialschwankungen unterteilt man in vier Gruppen und beziffert sie mit griechischen Buchstaben als:

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

[WILHELM, BRUHN, KREUER, Überwachung der Narkosetiefe, 2. Auflage]

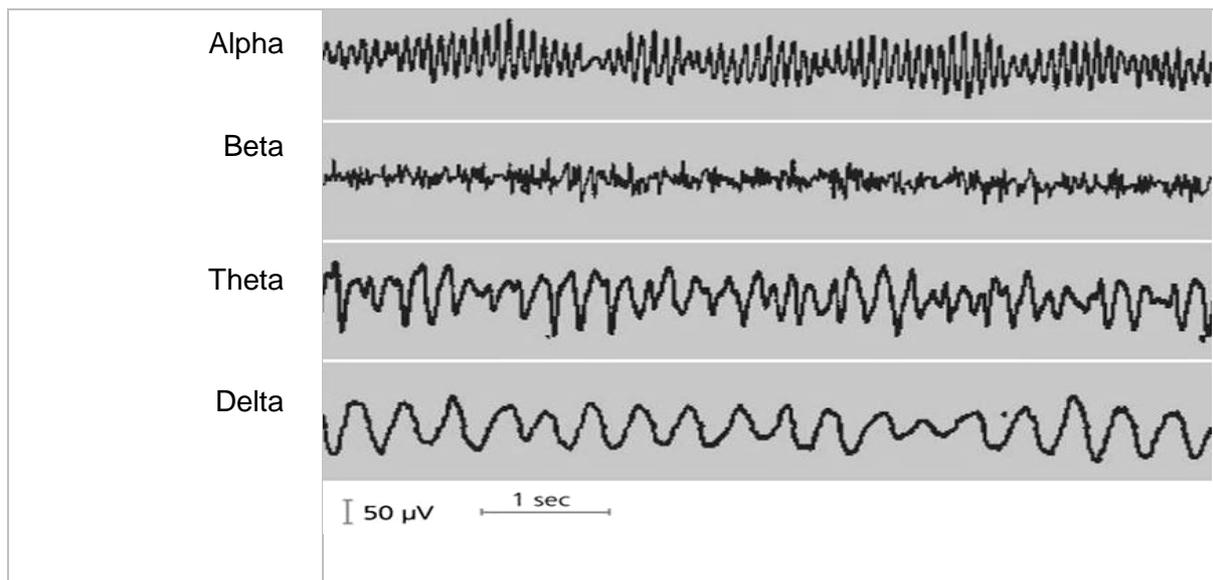


Abb. 1 Typische EEG-Befunde für die gezeigten Frequenzbereiche [WILHELM, BRUHN, KREUER, Überwachung der Narkosetiefe, 2. Auflage]

Neben der Beurteilung der Amplitude und Frequenz der Wellen sind zur Beurteilung eines Elektroenzephalogrammes auch die zeitliche Abfolge und deren Lokalisation auf der Hirnrinde von Bedeutung. Bei einem hirngesunden, wachen Erwachsenen findet sich vor allem Alpha- und Beta-Aktivität.

Ableitung

Die in der Neurologie übliche Ableitungsform des EEG ist die Methode nach dem internationalen 10/20-System [JASPER, 1958]. Hierbei werden die Elektroden auf standardisierten Punkten auf der Kopfhaut angebracht, diese werden zuvor als Schnittpunkte in einem System von Quer- und Längsreihen errechnet. Zwischen diesen Oberflächenelektroden können Potentialdifferenzen erfasst und aufgezeichnet werden. Ein solches 10/20-System mit mehreren Ableitungen wird vor allem zur Diagnostik und Lokalisation von Anfallsleiden und Durchblutungsstörungen verwendet [Wilhelm, Bruhn, Kreuer; Überwachung der Narkosetiefe, 2. Aufl.] und wäre für die EEG-Ableitung während der Narkose zu aufwendig und unnötig komplex. Um EEG-Veränderungen während einer Allgemeinnarkose ableiten zu können, reicht eine frontale Ableitung über selbst haftende Elektroden aus. Durch die Entwicklung mathematischer Indizes konnte das komplexe EEG-Signal in Zahlenwerte transformiert werden, die eine direkte Bewertung der Narkosetiefe möglich machen. [SCHULTZ et al., 2002] Die Systeme berücksichtigen altersabhängige EEG-Veränderungen und beinhalten Algorithmen zur Identifikation von Artefakten.

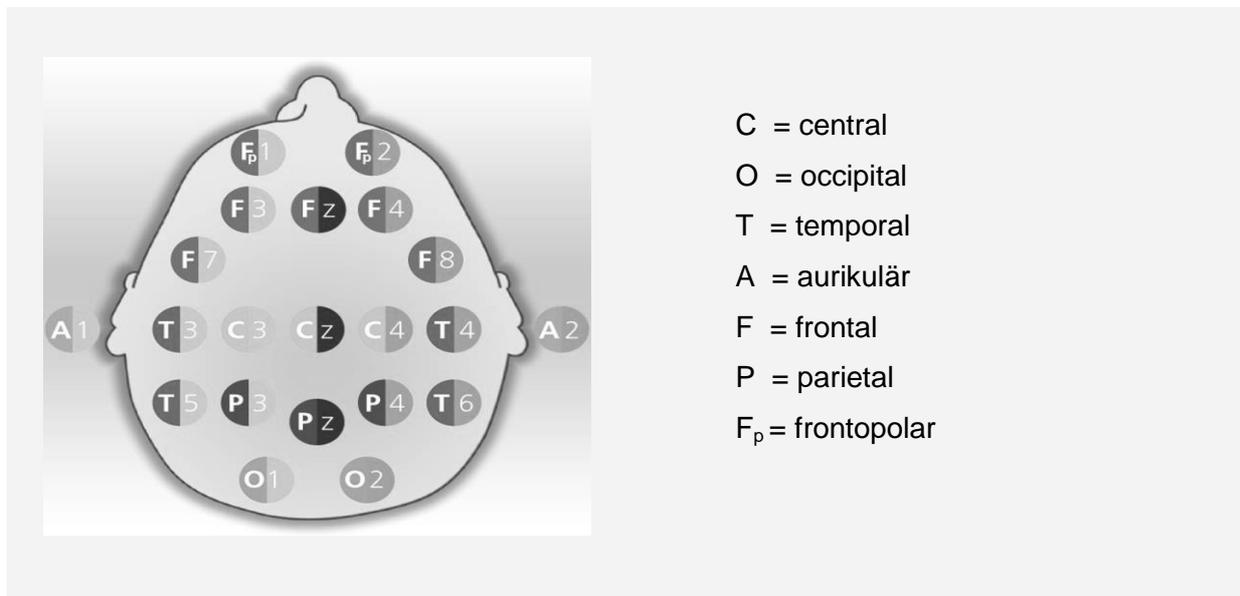


Abb. 3 Internationales 10/ 20-System, nach Jasper [Fa. Baxter]

EEG-Veränderungen während der Narkose

Die Verwendung von intravenösen Anästhetika wie z.B. Etomidate, Barbituraten, Benzodiazepinen, Propofol oder auch volatilen Anästhetika, führt dosisabhängig zu Veränderungen des Roh-EEG-Signals (Abb.2a). [WILHELM, BRUHN, KREUER, Überwachung der Narkosetiefe, 2. Auflage]

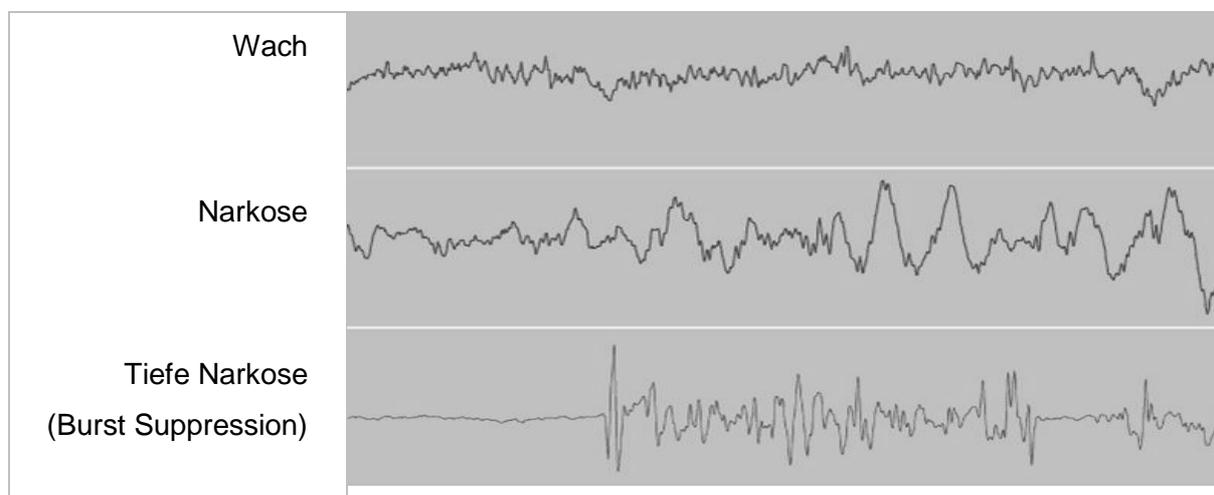


Abb. 2a EEG-Veränderungen unter Narkose [Auszug: WILHELM, BRUHN, KREUER, Überwachung der Narkosetiefe, 2. Auflage]

Niedrige Narkosemittel-Konzentrationen führen nur zu einer kurzen Desynchronisation des EEG mit überwiegend hochfrequentem Beta-Rhythmus. Nimmt die Narkosetiefe zu, findet man zunehmend langsamere Frequenzen, eine erneute Synchronisation in einem Theta-Rhythmus ist zu beobachten. Diese gehen unter Amplitudenzunahme in einen langsamen Delta-Rhythmus über. Steigert man die Anästhetikazufuhr, wird die Aktivität der Neurone soweit gesenkt, dass ein Nulllinien- EEG resultieren kann. Wird das isoelektrische EEG („suppression“) noch von vereinzelt, kurzen Aktivitäten („bursts“) unterbrochen, spricht man von einem so genannten „Burst-Suppression“-Muster, welches bei weiterer Medikamentenaufdosierung zur „kortikalen Stille“ („cortical silence“) führt. Beendet man die Anästhetikazufuhr, kann man die EEG-Veränderungen und die eben beschriebenen Phasen bis zum Erwachen in umgekehrter Reihenfolge beobachten. [WILHELM et al., 2003]

2.2.4 Analyse

Bei der Ableitung von Hirnströmen über die Kopfhaut werden letztlich elektrische Potentialschwankungen detektiert, die zur Aufzeichnung gebracht werden.

Die Auswertung kontinuierlich aufgezeichneter Hirnströme im Roh-EEG, zeitgleich während einer Narkose, ist nur dem erfahrenen Untersucher möglich und für den Anästhesisten unpraktikabel.

Zur schnellen Beurteilung wünschte man sich idealer Weise einen Einzelparameter, an Hand dessen man direkt Rückschlüsse auf die aktuelle Narkosetiefe und den wahrscheinlich zu erwartenden Verlauf der Narkose ziehen könnte, z.B. einen sich mit Änderung der Narkosetiefe verändernden Zahlen- oder Buchstabenwert.

Durch die technische Weiterentwicklung konnte man bald auf computergestützte, digitale Auswertungen zurückgreifen, die es möglich machten die Masse an Daten durch die Anwendung bestimmter Algorithmen auf wenige Einzelparameter zu reduzieren.

Hierzu werden vor allem zwei Parameter herangezogen, zum einen die Frequenz der Potentialschwankungen und zum anderen die Zeit über die diese passieren.

[WILHELM, BRUHN, KREUER; Überwachung der Narkosetiefe 2. Auflage]

Fourier-Transformation

Bei der so genannten Fourier-Transformation geht man davon aus, dass sich jede Schwingungsform (einschließlich des Roh-EEG-Signals) als Überlagerung verschiedener Sinuskurven mit unterschiedlichen Frequenzen und Amplituden beschreiben lässt [RAMPIL, 1998].

Sinusschwingung

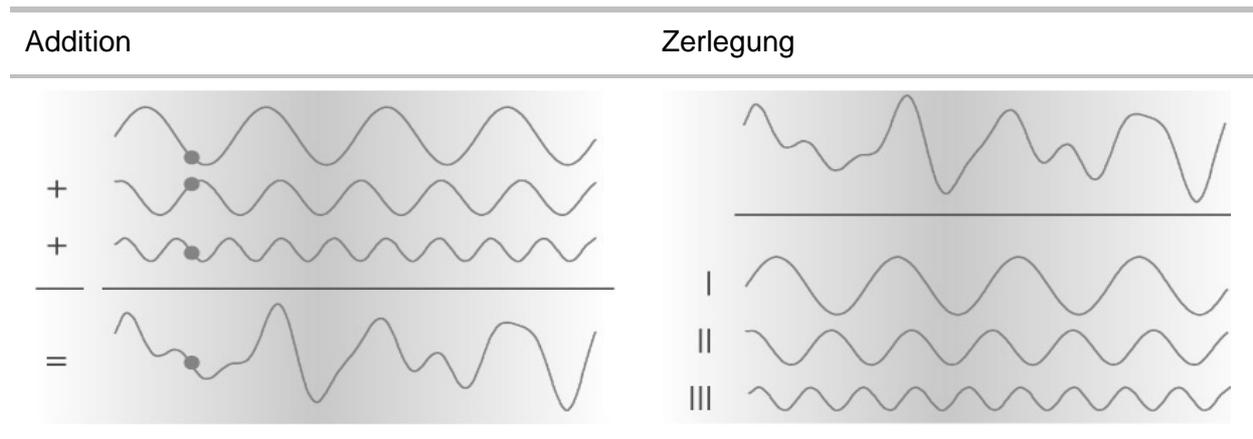


Abb. 4 EEG-Frequenzanalyse, Fourier-Transformation [Fa. Baxter]

Aufgrund dessen, kann das Signal des Roh-EEG mittels einer so genannten Spektralanalyse, welche eine Standardmethode zur EEG-Auswertung darstellt, zerlegt und anschließend als Leitungs- oder Powerspektrum zur Abbildung kommen. Hierzu werden das Frequenzspektrum auf der x-Achse und die dazugehörige Leistung (in μV^2) auf der y-Achse abgebildet, ein Beispiel hierfür zeigt Abbildung 5.

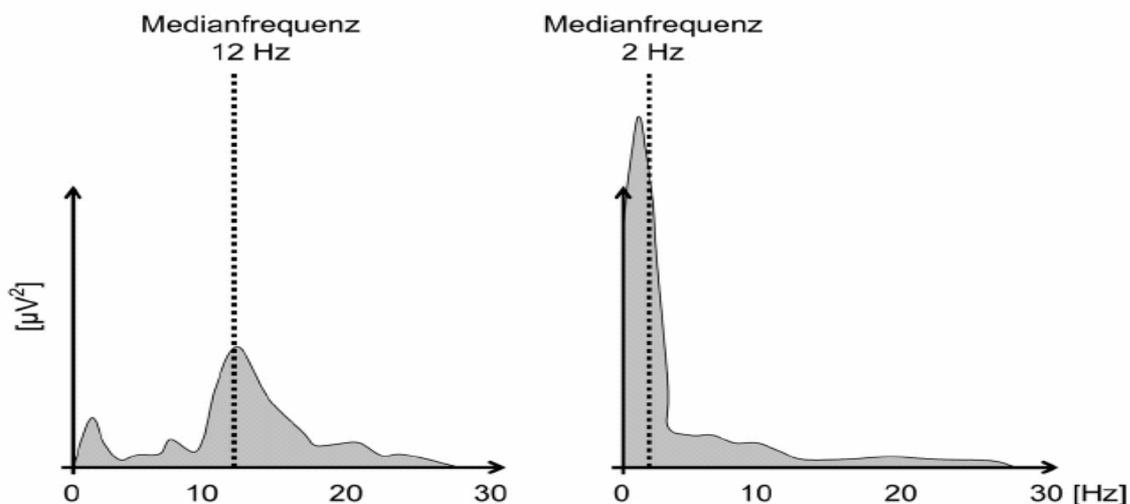


Abb. 5 Medianfrequenz, Beispiel der Medianfrequenz für einen wachen (links) und einen anästhesierten Patienten (rechts) [WILHELM, BRUHN, KREUER; Überwachung der Narkosetiefe, 2. Auflage]

Die Power zeigt die Gesamtleistung des kompletten Frequenzspektrums. Die Fläche unterhalb der Kurve stellt die Gesamtaktivität des Powerspektrums dar. Um die Verteilung des Powerspektrums zu beschreiben, verwendet man die beiden Begriffe „Medianfrequenz“ und „spektrale Eckfrequenz“

Medianfrequenz

Die Medianfrequenz (Abb. 5) teilt das Powerspektrum in der Mitte; sie ist diejenige Frequenz unter- und oberhalb derer 50 % der Gesamtaktivität liegen. Für chirurgische Eingriffe werden Medianfrequenzzielwerte von 2-3 Hz empfohlen [SCHWILDEN et al].

Spektrale Eckfrequenz

Die spektrale Eckfrequenz (Abb. 6) ist diejenige Frequenz, unterhalb derer 90 % (SEF90) bzw. 95 % (SEF95) der EEG-Aktivität liegen. Hier werden für chirurgische Eingriffe Zielwerte von 8-12 Hz empfohlen.

Ist der Frequenzbereich beim wachen Patienten in Summe am höchsten bei 8- 13 Hz, also im alpha Rhythmus, sinkt er bei zunehmender Narkosetiefe ab. Bei Betrachtung der Abbildungen 5 und 6 zeigt sich, dass die Summe der abgeleiteten Frequenzen sich im Delta-Bereich befindet mit seinem festgelegten Frequenzbereich von 0,5- 4 Hz. Der Patient befindet sich in einer tiefen Narkose.

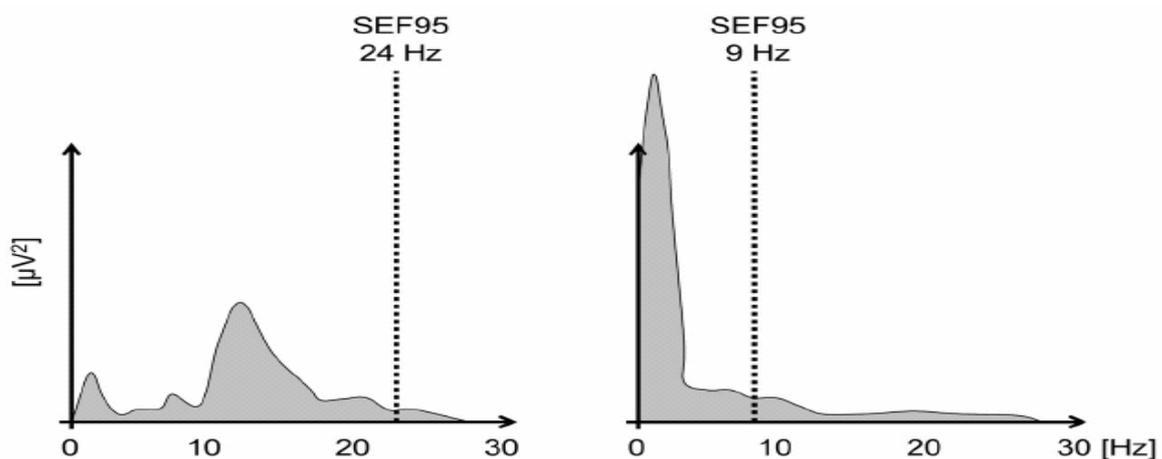


Abb. 6 Spektrale Eckfrequenz. Beispiel für einen wachen (links) und einen anästhesierten (rechts) Patienten [WILHELM, BRUHN, KREUER; Überwachung der Narkosetiefe, 2. Auflage]

Ebenfalls kann die relative Bandleistung der einzelnen Frequenzbereiche am Gesamtpowerspektrum angegeben werden. So beschreibt die relative Delta-Power den

Anteil der im Delta-Frequenzbereich (0.5-4 Hz) gelegenen Power am Gesamtpowerspektrum (Abb. 7).

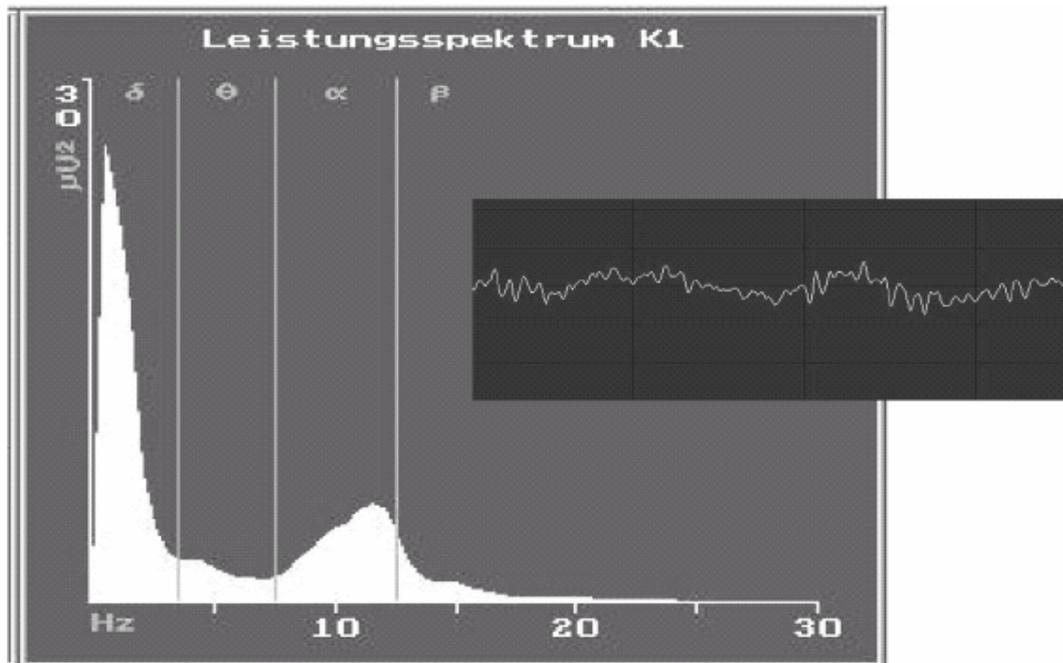


Abb. 7 Originalregistrierung von Roh-EEG und passendem Powerspektrum mit zunehmender Delta-Aktivität [WILHELM, BRUHN, KREUER; Überwachung der Narkosetiefe, 2. Auflage]

Die graphische Aufarbeitung (Powerspektrum) der abgeleiteten EEG- Signale lässt leicht erkennen, in welchem Narkose-Stadium sich der Patient befindet. Ist der Frequenzbereich beim wachen Patienten in Summe am größten bei 8- 13 Hz, also laut EEG im alpha Rhythmus, sinkt er bei zunehmender Narkosetiefe ab.

Das heißt bei Betrachtung der Abbildungen 5 und 6 zeigt sich, dass die Summe der abgeleiteten Frequenzen sich im Bereich Delta befindet mit seinem festgelegten Frequenzbereich von 0,5- 4 Hz.

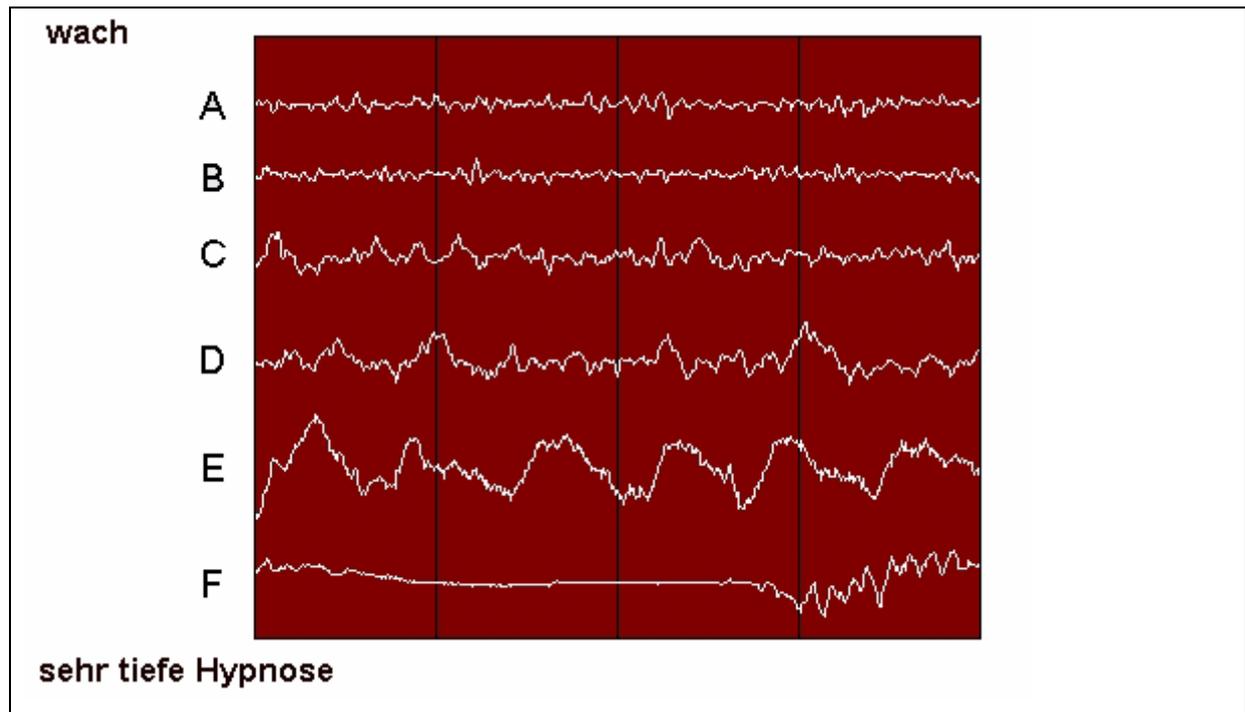


Abb. 2b Narcotrend-Stadien und zugehöriges EEG-Bild [www.narcotrend.de]

Beim Narcotrend-Monitor können diese Parameter der Frequenzanalyse berechnet und dargestellt werden [WILHELM et al.; 2003].

Die Bispektralanalyse stellt ein weiteres Verfahren, zur Analyse des Roh-EEG dar. Allerdings werden hier Sinusschwingungen ausgewertet unter Berücksichtigung und Quantifizierung der Phasenbeziehung der Sinusschwingungen untereinander. Die Bispektralanalyse beruht also auf der Interpretation der Phasenverschiebung der Sinuskurven und ist daher mit einem enormen Rechenaufwand verbunden [RAMPIL, 1998; JOHANSEN, 2000].

2.3 Narkose EEG-Monitoring

Bispectral-Index-Monitor BIS-2000

Der BIS-Monitor A-2000 ist ein weltweit eingeführtes und in zahlreichen Untersuchungen validiertes, automatisches Narkose-EEG-Interpretationssystem. Die EEG-Signalaufnahme erfolgt über eine spezielle Einmal-Klebelektrode (BIS-Sensor, Aspect Medical Systems, Natick, USA), die auf der Stirn des Patienten- vorzugsweise auf der dominanten Hemisphäre- befestigt wird und eine Referenz- sowie zwei Messelektroden enthält (Abb. 8).

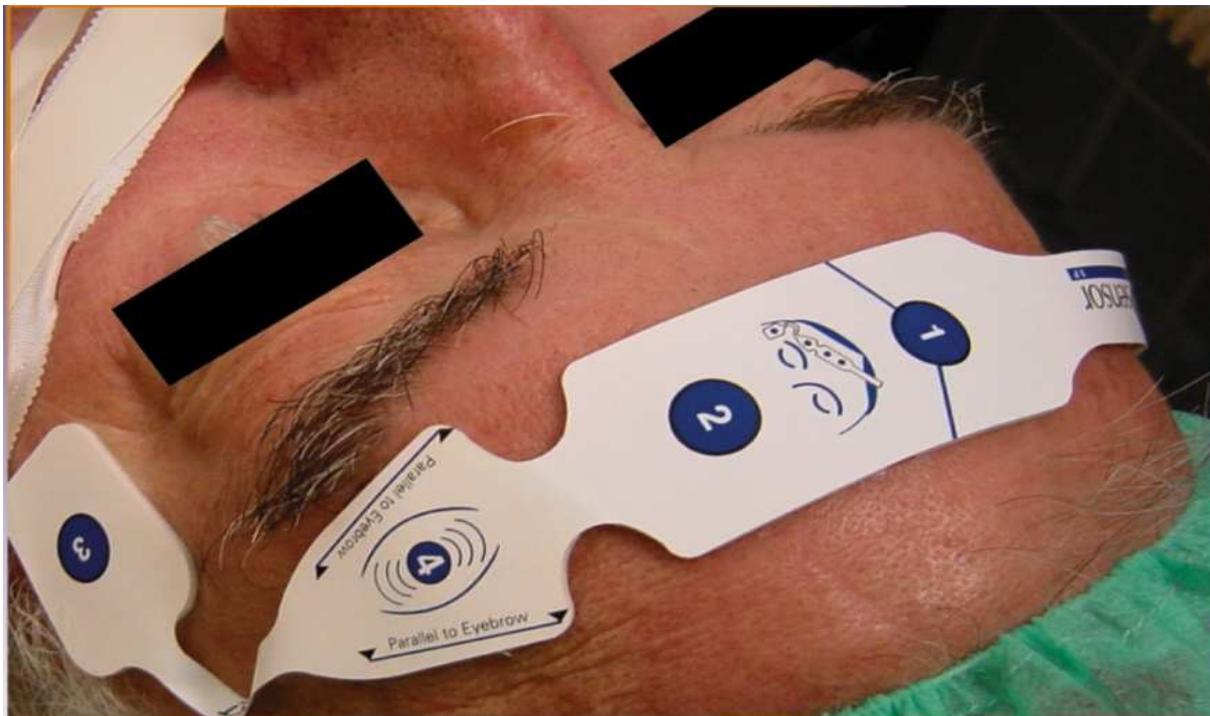


Abb. 8 BIS-Elektroden in situ [WILHELM, BRUHN, KREUER; Überwachung der Narkosetiefe, 2. Auflage]

Nach Umwandlung des EEG-Signals in einem Analog-Digital-Konverter wird geräteintern der so genannte BIS-Wert (BIS = Bispektral Index Scale) ermittelt (Abb. 9).



Abb.9 BIS-Monitor im Einsatz [WILHELM, BRUHN, KREUER; Überwachung der Narkosetiefe, 2. Auflage]

Signalqualitätsindex (SQI)

Hierunter versteht man den Prozentsatz der gut abgeleiteten und gemessenen Phasen während der vorhergehenden 60 Sekunden der aktuellen Messung.

EMG

Das EMG-Balkendiagramm stellt die Leistung in Dezibel im Frequenzbereich zwischen 70 und 110 Hz dar. Dieser Frequenzbereich enthält die Leistung von Muskelaktivität (EMG), sowie die Leistung anderer Hochfrequenzartefakte. Diese Anzeige soll dazu beitragen, den EMG-Anteil am BIS-Wert zu quantifizieren.

Suppression Ratio (SR)

„Burst suppression“ bedeutet, dass im EEG bis auf Unterbrechungen von wenigen Sekunden Dauer (Burst) ein weithin isoelektrisches EEG (Suppression) vorliegt.

Die „Suppression Ratio“ gibt den Prozentsatz der isoelektrischen EEG-Abschnitte der letzten 60 Sekunden an. [WILHELM, BRUHN, KREUER; Überwachung der Narkosetiefe, 2. Auflage]

BIS-Algorithmus

Der Bispektralindex ist eine dimensionslose Zahl zwischen 99 (wach) und 0 (keine EEG-Aktivität) und wird – nach der Analyse des Roh-EEG – aus mehreren Subparametern berechnet, wobei allerdings Ergebnisse der namensgebenden Bispektralanalyse nur in geringem Umfang einfließen [RAMPIL, 1998]. Er korreliert mit „hypnotischen“ klinischen Endpunkten (Sedierung, Bewusstlosigkeit und Erinnerungsvermögen) und dient der Ermittlung von Anästhetika-Wirkungen auf das Gehirn. Für die neueren Software-Versionen (ab BIS-Version 3.0) wurde folgende Zuordnung der BIS-Werte publiziert [JOHANSEN, 2000].

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

Narcotrend 4.0

Der Narcotrend ist ein automatisches EEG-Messsystem, das von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe der Medizinischen Hochschule Hannover entwickelt wurde und durch die Firma MonitorTechnik, Bad Bramstedt, vertrieben wird. Die Ableitung des Roh-EEG-Signals erfolgt mit handelsüblichen (EKG-) Klebeelektroden, wobei sowohl Ein- als auch Zweikanal-Ableitungen möglich sind. Bei der zur Überwachung der Narkose üblichen Einkanal-Ableitung werden zwei Messelektroden im Mindestabstand von 8 cm sowie eine Referenzelektrode auf der Stirn des Patienten befestigt (Abb.10).



Abb. 10 Narcotrend-Elektroden in situ [WILHELM, BRUHN, KREUER; Überwachung der Narkosetiefe, 2. Auflage]

Nach automatischer Artefakterkennung wird das Roh-EEG-Signal im Narcotrend prozessiert und dann anhand einer multivariaten Analyse („Mustererkennungsalgorithmus“) bestimmten „Narkose-EEG-Stadien“ zugeordnet (Abb.2b).

Der Narcotrend-Monitor bietet eine Vielzahl an Informationen (Abb. 11, 11a).

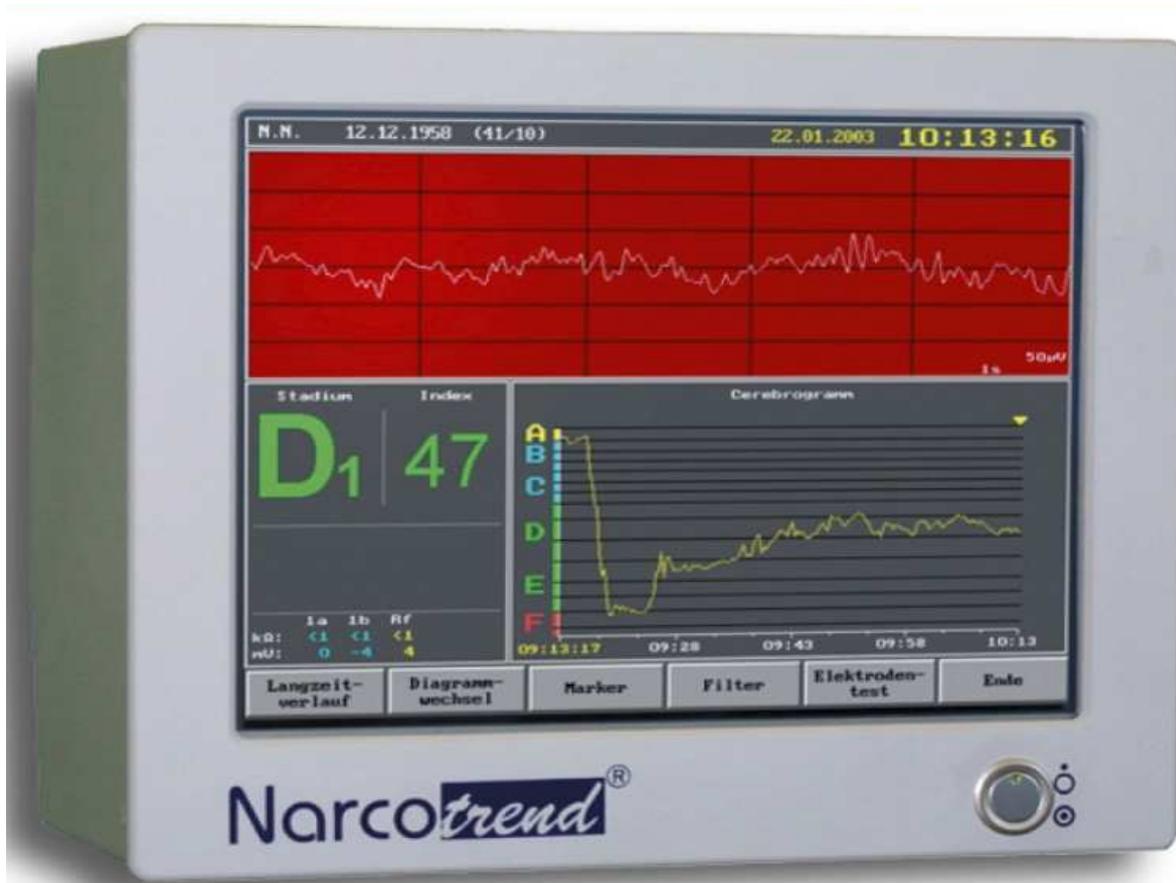


Abb. 11 Narcotrend Monitor [WILHELM, BRUHN, KREUER; Überwachung der Narkosetiefe, 2. Auflage]

EEG-Stadium nach Kugler, aktuell (Abb.10; 1, 3) und im zeitlichen Verlauf (Abb.10; 2) (letzteres wird als Cerebrogramm bezeichnet), Roh-EEG-Signal (Abb.10; 4) sowie das oben schon angeführte Powerspektrum (Abb.10; 5) und mehrere abgeleitete EEG-Parameter [SCHULTZ et al., 2000].

Einteilung der EEG-Stadien nach Kugler

Der Narcotrend-Monitor klassifiziert das Narkose-EEG anhand der Einteilung nach KUGLER [1981] und unterscheidet 6 verschiedene EEG-Stadien (A – F) mit Unterstadien, die dann zur Anästhesie-Steuerung herangezogen werden können. Für den Narcotrend-Monitor wurde die ursprüngliche Einteilung nach Kugler mit den Unterstadien A, B₀₋₂, C₀₋₂, D₀₋₂, E₀₋₁ und F₀₋₁ zur visuellen Charakterisierung und Klassifikation von EEG-Mustern durch SCHULTZ et al. [2002] modifiziert. In der aktuellen Narcotrend-Version 4.0 [KREUER et al., 2006] ist im Vergleich zur Vorgängerversion um das EEG-Stadium E₂ und einen numerischen Wert ergänzt worden. Für das Stadium A wurde auf die Einteilung in Unterstadien verzichtet, weil eine Aufgliederung für die Narkosesteuerung in der klinischen Routine nicht erforderlich und bei Verwendung nur eines EEG-Kanals auch nicht praktikabel ist. Unterstadien des A-

Bereichs werden z.B. bei psychiatrischen Fragestellungen unter Nutzung von Mehrkanal-EEG-Aufzeichnungen verwendet [ULRICH, 1994]. Nach derzeitigem Kenntnisstand können Narcotrend-Messwerte (mit Unterstadien) folgendermaßen zugeordnet werden:

	Narcotrendstadien	Narcotrendindex
Wachheit	A	100-95
Müdigkeit/ Sedierung	B ₀	94-90
	B ₁	89-85
	B ₂	84-80
Sedierung / oberflächliche Anästhesie	C ₀	79-75
	C ₁	74-70
	C ₂	69-65
Allgemeinanästhesie	D ₀	64-57
	D ₁	56-47
	D ₂	46-37
Tiefe Allgemeinanästhesie	E ₀	36-27
	E ₁	26-20
	E ₂	19-13
Burst- Suppression bis Nulllinien- EEG	F ₀	5-12
	F ₁	4-0

Tab. 2 Narcotrend Stadien [WILHELM, BRUHN, KREUER; Überwachung der Narkosetiefe, Grundlagen und klinische Praxis, 2. Auflage]

Klassifikation des Narcotrend

Entwicklung des Narcotrend-Algorithmus.

Bereits in vorangegangenen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass für die Erfassung von medikamenteninduzierten EEG Veränderungen während einer Narkose lediglich eine Einkanal-EEG-Ableitung ausreichend ist. [SCHULTZ et al. 2002]

Um einen entsprechenden Algorithmus zu entwickeln wurden mehr als 1000 artefaktfreie Einkanal-EEG- Abschnitte von jeweils 20 Sekunden Dauer ausgesucht. Diese entstammten Ableitungen während Anästhesien mit Thiopental- Enfluran oder Propofol- Enfluran und den Elektrodenpositionen C3- P3 des 10/20 Systems. [SCHULTZ et al. 2003]

Um eine Basis zur Beurteilung dieser und zukünftiger EEG-Abschnitte zu schaffen, wurden die einzelnen EEG-Abschnitte visuell, anhand ihrer „Schwingungen“ verschiedenen Stadien von A- F zugeordnet.

Aus den o.g. EEG-Abschnitten erfolgte eine Spektralanalyse die quantitative EEG-Merkmale errechnete. Man extrahierte Beispielsweise die relative Leistung für einzelnen Frequenzbänder (δ , θ , α und β), den Median (50% Quantil), die spektrale Eckfrequenz (95% Quantil) spektrale Entropie sowie autoaggressive Parameter. [BENDER et al., 1992]

Zur Entwicklung einer computergestützten, automatisch ablaufenden Klassifikation der EEG Stadien mussten zunächst die Parameter gesucht werden, die am sichersten zwischen den im Voraus visuell klassifizierten EEG-Unterstadien unterscheiden konnten. Nach der Identifikation dieser Parameter wurde eine multivariate Klassifikationsfunktion entwickelt mit deren Hilfe ein EEG-Abschnitt einem Stadium von A-F zugeordnet werden konnte. Diese Funktion beruht auf Wahrscheinlichkeiten. [SCHULTZ et al., 2003]

D.h. jeder EEG-Abschnitt war im Voraus visuell einem EEG-Stadium zugeordnet worden. Jedem der Stadien waren im Anschluss bestimmte „Erkennungs“-Parameter (z.B. vielen Muskelartefakte bei Lidbewegungen im Stadium A) zugeschrieben worden, die es möglich machten es in eines der EEG-Stadien A-F einzuteilen.

Der Computer „tastet“ praktisch jede von ihm gemessene Frequenz ab und vergleicht diese mit den ihm vorgegebenen Parametern für ein bestimmtes EEG-Stadium. Je größer die Übereinstimmungen mit diesem sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit dass die Zuordnung diesem speziellen EEG-Stadium wirklich entspricht. [SCHULTZ et al., 2002, 2003] (Abb. 12)

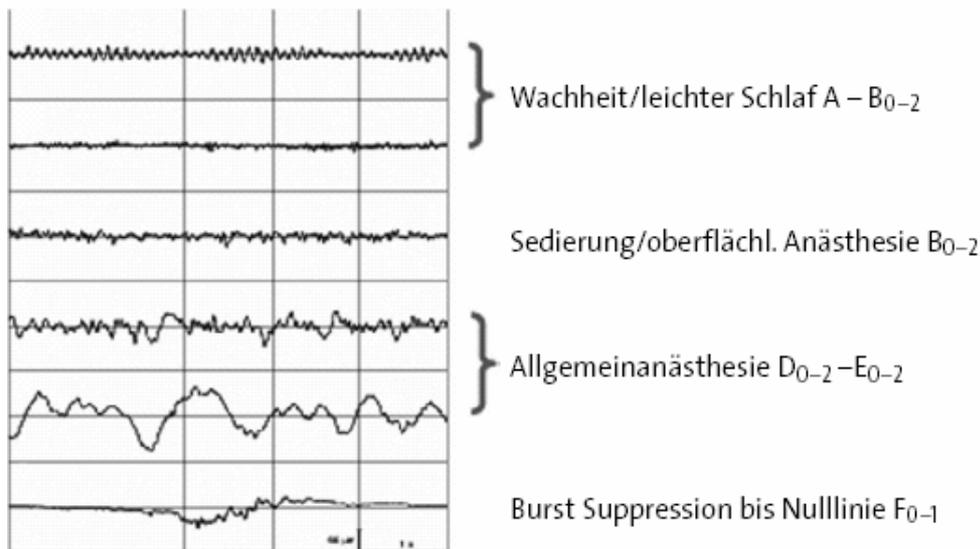


Abb.12 typische EEG-Veränderungen in den einzelnen Narcotrend-Stadien [WILHELM, BRUHN, KREUER; Überwachung der Narkosetiefe, Grundlagen und klinische Praxis, 2. Auflage]

Zwei Stadien wurden jeweils gesonderte Algorithmen zu Grunde gelegt, da sie sich maßgeblich von den anderen EEG-Stadien unterscheiden.

Zum einen finden sich im Wachstadium (Stadium A) viele Artefakte durch Lidschlag, Augenbewegungen und andere Muskelaktivität, der die Einbringung einer Erkennung für genau solche Artefakte notwendig unverzichtbar. [SCHULTZ et al., 2003]

Zum anderen unterscheidet sich das Stadium F durch seine „Burst-Suppression-Muster“ von den anderen. Hier musste ein besonderer Algorithmus zur Erkennung von besonders flachen EEG-Abschnitten (Suppressionslinien) eingebracht werden. [SCHULTZ et al., 2003]

Generell sind für eine zuverlässige Bewertung des Narkose-EEGs Algorithmen entwickelt worden, die automatisch auftretende Artefakte identifizieren und bewerten. [WILHELM, KREUER, BRUHN; Überwachung der Narkosetiefe, Grundlagen und klinische Praxis 2. Aufl.]

Nach Festlegung sämtlicher Algorithmen fand eine klinische Überprüfung statt, welche sowohl für Inhalationsanästhetika (Enfluran, Desfluran, Isofluran, Sevofluran, N₂O), als auch für intravenöse Anästhetika (Propofol, Thiopental, Etomidate, Methohexital, Midazolam) durchgeführt wurde. Alle zuletzt genannten Substanzen wurden nicht singular, sondern in Kombination mit Opioiden (Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil) verabreicht. [SCHULTZ et al., 2003]

An einer weiteren unabhängigen Datensammlung von 1100 frontal abgeleiteten Einkanal-Narkose-EEG-Abschnitten wurde eine erneute Validierung der Klassifikationsfunktionen getestet. Bei den Anästhetika handelte es sich, wie schon bei den ersten Datenerhebungen um Narkosen mit Enfluran, Isofluran und Sevofluran oder Propofol in Kombination mit einem Opioid.

Es zeigte sich eine sehr gute Korrelation zwischen visueller und automatischer Klassifikation mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von $P_k=0,90$ [SCHULTZ et al., 2002].

Eine andere Arbeitsgruppe bestätigte die Ergebnisse in einer unabhängigen Untersuchung. [KREUER et al., 2001]

Narcotrend-Algorithmus.

Die grundlegenden Schritte bei der Berechnung der Narcotrend-Stadien werden in der nachfolgenden Abbildung dargestellt. Es handelt sich hierbei um eine schematische Darstellung des Ablaufes von der Ableitung des Roh-EEG bis zur Ausgabe des Interpretationsergebnisses. [SCHULTZ et al., 2003] (Abb.13)

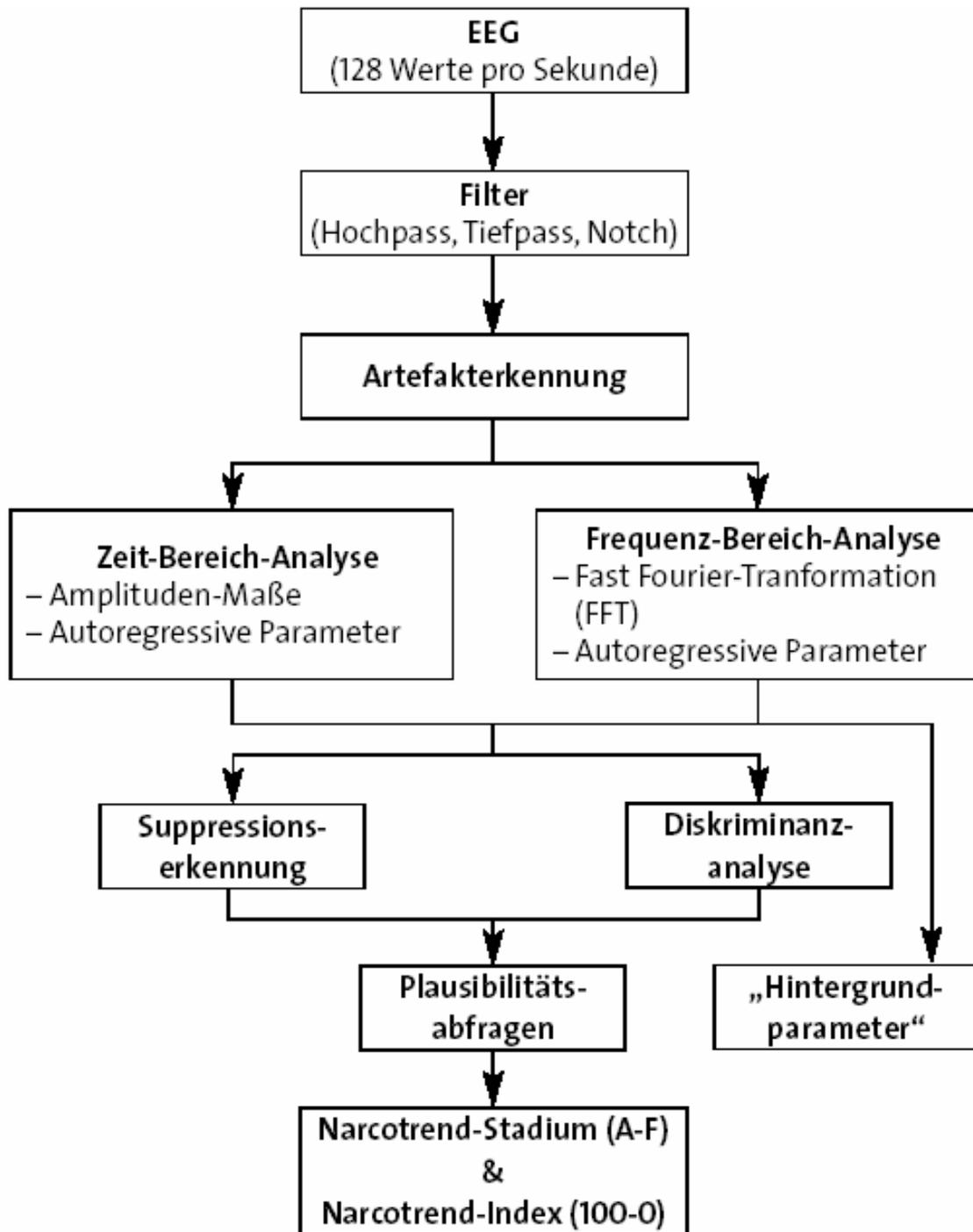


Abb.13 Narcotrend-Algorithmus [WILHELM, BRUHN, KRUEER; Überwachung der Narkosetiefe, Grundlagen und klinische Praxis, 2. Auflage]

Die Aufzeichnung des EEG erfolgt in einem Frequenzbereich zwischen 0.5 und 45 Hz. Dabei werden 128 Werte pro Sekunde erfasst („sampling rate“) und mit einer 12-bit-Auflösung („resolution“) digitalisiert. Der Begriff „resolution“ beschreibt die Messgenauigkeit, mit der die EEG-Amplituden-Werte erfasst werden.

Analog-Digital-Wandlung

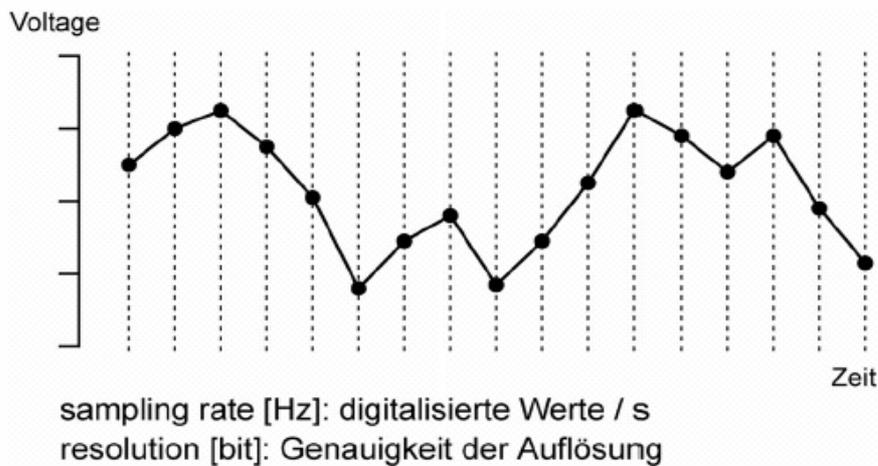


Abb.14 Analog-Digital-Wandlung. Schematische Darstellung der beiden Kenngrößen „sampling rate“ (= Abtastfrequenz) und „resolution“ (= Auflösung). [WILHELM, BRUHN, KREUER; Überwachung der Narkosetiefe, Grundlagen und klinische Praxis, 2. Auflage]

Bei der Narcotrend-Analyse werden jeweils 20 Sekunden lange EEG-Abschnitte ausgewertet. Um eine möglichst zeitnahe EEG-Analyse liefern zu können, wird alle 5 Sekunden der vorangegangene 20 Sekunden Abschnitt ausgewertet und klassifiziert.

Gleichzeitig läuft vor und während der EEG-Ableitung in definierten Zeitabschnitten eine Überprüfung der Impedanzen und Potentiale der einzelnen Elektroden. Dies soll eine gleich bleibende Qualität der EEG-Ableitungen sicherstellen.

Da EEG-Abschnitte mit hoher Artefaktrate möglicherweise zu einer nicht unerheblichen „Falsch-Klassifizierung“ führen würden durchläuft jeder gemessene EEG-Abschnitt automatisch Algorithmen zur Artefakterkennung. Dabei verwendet man außerdem altersspezifische Grenzwerte für die EEG-Signalleistung.

Nach Durchlauf der Artefakterkennung werden die übrigen berechneten EEG-Parameter über die Klassifikationsfunktion dem „ähnlichsten“ EEG-Stadium zugeordnet und parallel einer Plausibilitätsprüfung zugeführt.

Gleichzeitig werden neben der Plausibilitätsprüfung so genannte „Hintergrundparameter“ berechnet. Diese sollen der Erkennung von EEG-untypischen Bildern, wie z.B. bei einer Epilepsie dienen. Zu den „Hintergrundparametern“ zählt beispielsweise die Amplitudenhöhe des EEG.

Bei jedem Menschen individuell verschieden findet man im EEG unterschiedliche Höhen der EEG-Amplituden. In sofern muss auch dies bei der Narcotrend-EEG-Analyse mit berücksichtigt werden. Während der Messungen werden die EEG-Amplituden des Patienten

regelmäßig festgestellt, Bereichsgrenzen ermittelt und permanent aktualisiert, so dass Werte außerhalb der errechneten Bereichsgrenzen auf Artefakte hinweisen.

Letztlich wird noch eine zeitliche „Glättung“ des Klassifikationsergebnisses vorgenommen. Hierbei errechnet sich die endgültige Eingruppierung (Klassifikation) des gemessenen EEG-Abschnittes aus den gewichteten Mittelwerten der vorangegangenen EEG-Abschnitte. Die Gewichtung ist abhängig vom Wert der Hintergrundparameter. [SCHULTZ et al., 2003]

Die Ausgabe des Klassifikationsergebnisses, das Narcotrend-Stadium, wird wie bereits weiter oben angegeben, alle 5 Sekunden aktualisiert und im Zeitverlauf als „Cerebrogramm“ auf dem Narcotrend-Bildschirm angezeigt. Die Narcotrend-Stadien können dann zur Steuerung der hypnotischen Komponente der Narkose verwendet werden [KREUER et al., 2003, 2005].

Darüber hinaus wird das Original-EEG fortlaufend dargestellt. Ergänzend können wahlweise Powerspektrum sowie daraus berechnete Parameter wie Median (50% Quantil) und relative Bandleistungen in den Standard-Frequenzbändern δ , α , θ und β angezeigt werden (siehe Abb.5; 6; 7) [SCHULTZ et al., 2003; WILHELM et al., 2003].

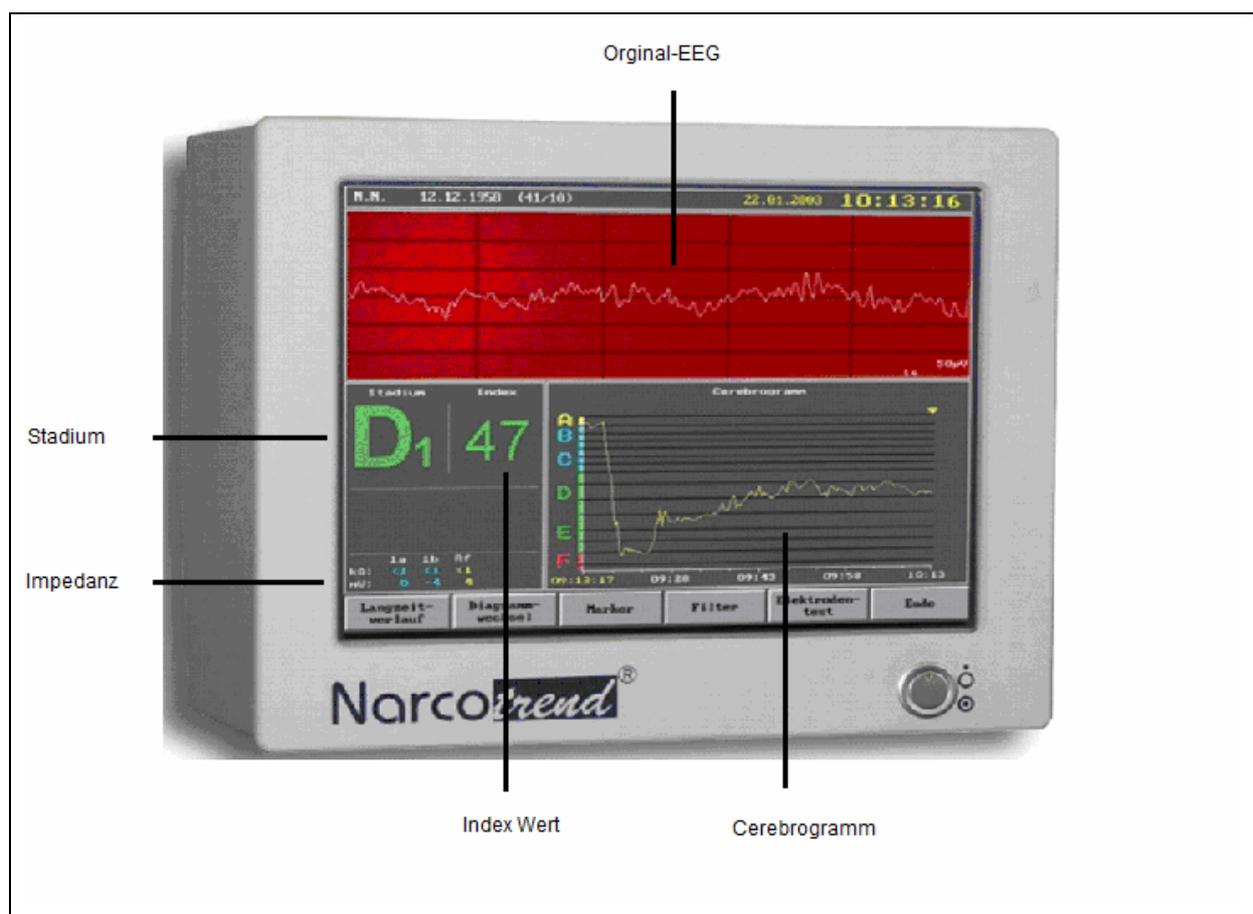


Abb.11a Narcotrend Monitor [Fa. Narcotrend]

2.4 Begleitmedikation

Volatile Anästhetika

Inhalationsanästhetika werden über die Lunge aufgenommen und mit dem Blut in den verschiedenen Geweben des Körpers verteilt. Hauptwirkort ist das Gehirn; hier treten die Anästhetika in Wechselwirkung mit den neuralen Membranen: Sie verstärken entweder inhibitorische Funktionen oder dämpfen die Erregungsübertragung in den Synapsen oder Nervenendigungen von Axonen. Aufgrund dieser Wirkung führen die Inhalationsanästhetika zur Allgemeinanästhesie. [LARSEN; Anästhesie, 7. Auflage]

Zur Verminderung von Nebenwirkungen und zum Erreichen einer, für einen schmerzhaften Eingriff notwendigen Narkosetiefe, werden Inhalationsanästhetika meist mit anderen Substanzen, wie beispielsweise potenten Schmerzmitteln, wie Opiaten kombiniert. Für eine ausreichende Narkosetiefe wird damit von jeder einzelnen verwendeten Substanz eine geringere Dosierung nötig, was die Sicherheitsbreite der Einzelsubstanzen erhöht.

[LARSEN; Anästhesie, 7. Auflage]

Bei Raumtemperatur liegen die meisten Inhalationsanästhetika entweder als Gas (Lachgas) oder als Flüssigkeit vor (Äther, Enfluran, Isofluran, Sevofluran, Desfluran). Um im zentralen Nervensystem ihre Wirkung entfalten zu können, müssen sie zunächst mittels spezieller Verdampfer (Vaporen) in den gasförmigen Zustand überführt werden, um schließlich der Atemluft des Narkosegerätes beigemischt zu werden und über die Lunge in den Blutkreislauf zu gelangen. [LARSEN; Anästhesie, 7. Auflage].

Die Geschwindigkeit bis zum Eintritt einer Allgemeinanästhesie hängt maßgeblich von der Zeit ab, die die volatilen Anästhetika benötigen um den entsprechenden Partialdruck im Gehirn zu erreichen. Dies ist wiederum von ihrer Löslichkeit im Blut und den anderen Geweben abhängig. Ein Maß für die Löslichkeit eines Inhalationsanästhetikums im Blut ist der Blut- Gas- Verteilungskoeffizient. [LARSEN; Anästhesie, 7. Auflage]

Dieser ist für Sevofluran 0,69, was bedeutet, dass im Gleichgewichtszustand die Konzentration von Sevofluran im Blut 69 % der Konzentration der Alveolarluft entspricht. Bei einem hohen Blut- Gas- Verteilungskoeffizienten wird viel Gas im Blut gespeichert und der zerebrale Partialdruck gleicht sich nur langsam dem alveolären Partialdruck an, d. h. je größer die Löslichkeit (Blut- Gas- Verteilungskoeffizient) ist, desto langsamer Ein- und Ausleitung der Inhalationsnarkose und umgekehrt. [LARSEN; Anästhesie, 7. Auflage]

Narkosegas	Blut- Gas- Verteilungskoeffizient
Desfluran	0,42
Lachgas	0,47
Sevofluran	0,69
Isofluran	1,46

Tab. 3 Blut – Gas – Verteilungskoeffizient [LARSEN; Anästhesie, 7. Auflage]

Ein weiterer für die klinische Praxis entscheidender Koeffizient ist der Fett- Blut- Verteilungskoeffizient. Dieser liegt für die verwendeten volatilen Anästhetika zwischen 27,2 (Desfluran) und 47,5 (Sevofluran). Dieser Wert ist vor allem für die Phase der Narkoseausleitung wichtig, da es bei längerer Anästhesiedauer zu einer mehr oder minder stark ausgeprägten Sättigung des Fettgewebes mit dem volatilen Anästhetikum kommt und dieses nach Beendigung der Zufuhr wieder zurück ins Blut diffundieren muss. Dieser Effekt ist umso größer, je höher der Fett- Blut- Verteilungskoeffizient ist, was dann mit längeren Aufwachzeiten nach Narkose einhergeht. [LARSEN; Anästhesie, 7. Auflage]

Narkosegas	Blut- Fett- Verteilungskoeffizient
Lachgas	2,39
Desfluran	27,2
Isofluran	45
Sevofluran	47,5

Tab. 4 Blut-Fett- Verteilungskoeffizient [LARSEN; Anästhesie, 7. Auflage]

Neben der Geschwindigkeit mit der eine bestimmte Narkosetiefe erreicht werden kann ist für den Anästhesisten auch wichtig, wie groß die Wirkstärke des verwendeten Narkosegases ist. Hierüber gibt der MAC- Wert jedes einzelnen Gases Auskunft. Der MAC- Wert ist definiert als die „minimale alveoläre Konzentration“ eines Narkosegases, bei der 50% der Patienten auf einen definierten Schmerzreiz (Hautinzision) keine Abwehrbewegungen mehr zeigen. [LARSEN; Anästhesie, 7. Auflage]

Im Rahmen von Studienreihen wurde schrittweise die Konzentration des Inhalationsanästhetikums verändert und die entsprechende Reaktion auf einen Hautschnitt erfasst, z.B. für Sevofluran [Kato T, Ikeda K 1987] oder für Desfluran [Rampil IJ et al, 1991] Hierbei haben Körpergewicht sowie Körpergröße keinen Einfluss auf den MAC Wert, allerdings ist das Alter des Patienten oder die Kombination des volatilen Anästhetikums mit einem Opioid sehr wohl von Bedeutung. [Rampil IJ et al, 1991]

Narkosegas	MAC- Wert (Vol.%) in 100% O₂
Isofluran	1,28
Sevofluran	2,05
Desfluran	6- 7
Lachgas	104 (theoretisch)

Tab. 5 MAC- Werte einiger volatiler Inhalationsanästhetika [LARSEN; Anästhesie, 7. Auflage]

Sevofluran

Das ideale Inhalationsanästhetikum existiert bisher nicht. Wünschenswerte Charakteristika wären:

- nicht entzündlich/ nicht explosiv
- verdampfbar
- chemische Stabilität
- keine Reaktion mit Atemkalk
- Umweltneutralität
- kostengünstig

sowie biologische Eigenschaften wie:

- angenehmer Geruch ohne Irritation der Atemwege
- niedriger Blut- Gas- Verteilungskoeffizient
- hohe Wirkstärke
- hohe analgetische Potenz
- minimale Nebenwirkungen
- keine Biotransformation
- nicht- toxisch

Bis heute besitzt keines der verwendeten volatilen Anästhetika diese Eigenschaften zur Gänze. [Dt. Ärzteblatt 1997; 94: A-2202-2205]

Sevofluran ist ein Methyl- Isopropyläther mit der Summenformel: $\text{CH}_2\text{F}-\text{O}-\text{CH}-\text{CF}_3-\text{CF}_3$. [LARSEN Anästhesie, 8.Auflage]

Es wurde 1968 erstmals synthetisiert und ist seit 1990 zunächst in Japan, seit 1995 auch in Deutschland zugelassen. [Klinik Manual 2008; Heck]

Pharmakologisch besitzt es einen niedrigen Blut- Gas- Verteilungskoeffizienten mit 0,65, flutet somit schnell an und ab. Aufgrund seines recht angenehmen Geruches ohne schleimhautreizende Eigenschaften ist es das einzige volatile Anästhetikum, das zur inhalativen Einleitung verwendet werden kann.

Das Einatmen von 7,5 Vol.-% Sevofluran führt beim nicht- prämedizierten Patienten innerhalb von im Mittel 41 s zum Bewusstseinsverlust. [THIEL, ROEWER; Anästhesiologische Pharmakotherapie 2. Auflage]

Metabolisiert wird das Gas zu 3-6%, es findet ein Abbau statt zu Fluoridionen, welche prinzipiell nephrotoxisch wirken, sowie zu CH_2 und Hexafluorisopropanol, welches glukuroniert und ausgeatmet wird. [LARSEN Anästhesie, 8.Auflage] Die renale Metabolisierung von Fluoridionen aus Sevofluran ist minimal, eine Schädigung des Nierenparenchyms erfolgt nicht. [ROISSANT, WERNER, ZWISSLER; Die Anästhesie]

Bei Betrachtung der leberspezifischen Laborwerte ist keine signifikante Veränderung der Parameter nach Sevofluran-Narkose zu erkennen. Sevofluran wird in der Leber nicht zu Trifluoressigsäure metabolisiert, daher ist keine hepatische Schädigung möglich. [LARSEN, Anästhesie 2008]

Die kardialen und respiratorischen Nebenwirkungen des Sevofluranes sind mit denen des Isofluranes vergleichbar. [LARSEN, Anästhesie 2008]

Allerdings reagiert Sevofluran mit dem Atemkalk. Eine Mischung aus den Hydroxiden NaOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$, sowie $\text{Ba}(\text{OH})_2$ führt zu verschiedenen Metaboliten einer von ihnen ist, Compound A (Pentafluorisopropenylfluormethylether), ein Vinyläther. Im Tierversuch wurden nephrotoxische Wirkungen ab einer Konzentration von mehr als 100 ppm beobachtet. [ROISSANT, WERNER, ZWISSLER; Die Anästhesie] Im klinischen Alltag muss lediglich mit etwa 30 ppm gerechnet werden. [LARSEN, Anästhesie, 2008]

Es liegen mittlerweile zahlreiche Untersuchungen sowohl an nierengesunden, als auch an nierenkranken Personen vor, an Hand derer nicht auf eine Nierenschädigung durch Sevofluran geschlossen werden konnte. [LARSEN, Anästhesie 2008] Beim Menschen findet sich im Gegensatz zur Ratte ein alternativer oxidativer Abbauweg des Compound A. [LARSEN, Anästhesie, 2008] In Deutschland ist Sevofluran zur Low- flow- Anästhesie ohne zeitliche Begrenzung zugelassen [ROISSANT, WERNER, ZWISSLER, Die Anästhesie].

Sevofluran hat einen MAC- Wert in O_2 von 2,05 Vol.-%, die Löslichkeit im Fettgewebe ist etwa doppelt so hoch wie die von Desfluran. Dies führt im Vergleich zu einer langsameren Narkose Ein- und Ausleitung, was in einer durch unsere Arbeitsgruppe durchgeführten Untersuchung bestätigt wurde [KREUER, ANISET 2008].

Remifentanil

Bei Remifentanil handelt es sich um einen 1996 auf dem deutschen Markt zugelassenen selektiven μ -Opioidrezeptor-Agonisten, dessen Wirkung mit Naloxon vollständig antagonisierbar ist. Remifentanil weist eine 10-30-fach stärkere Wirkung als Alfentanil [ROYSTON, 1995], bzw. eine vergleichbare relative Wirkstärke wie Fentanyl auf [AMIN, 1995]. Verglichen mit der Referenzsubstanz Morphin, wirkt Remifentanil ca. 100-fach stärker. [WILHELM et al, 2003; GLASS, 1995]

Remifentanil weist die kürzeste Kontext-sensitive Halbwertszeit aller Opiode auf, welche selbst nach 10- stündiger Infusionsdauer unverändert bei 3- 4 Minuten liegt. [LARSEN, Anästhesie 8. Auflage]

Die kontextsensitive Halbwertszeit ist die Zeit, innerhalb der die Plasmakonzentration eines Opioids nach Beendigung einer Infusion um 50% abnimmt; „Kontext“ bezeichnet dabei die Infusionsdauer. Sie beschreibt wesentlich genauer die Wirkdauer eines Opioids als die Eliminations-Halbwertszeit. [THIEL, ROEWER, Anästhesiologische Pharmakotherapie 2. Auflage]

Die Elimination von Remifentanil ist somit unabhängig von der Infusionsdauer und geht mit einer guten Steuerbarkeit einher. [ROYSTON, 1995] Die mittlere Wirkdauer wird mit 10 Minuten angegeben. [SEBEL, 1995]

Biotransformation und Ausscheidung von Remifentanil

Remifentanil wird kontinuierlich extrahepatisch durch unspezifische Blut- und Gewebeeresterasen abgebaut [AMIN 1995, SEBEL 1995] und ist damit unabhängig von der Aktivität der Cholinesterase und der Pseudocholinesterase, sowie, von der Nieren- und Leberfunktion [AMIN 1995, LEMMENS 1995, Egan TD et al, 1993]. Die unspezifischen Esterasen spalten die Methylestergruppe, und es entsteht zu 98% der Carboxylsäure-Metabolit GI90291, während die restlichen 2% durch N- Dealkylierung in den Metaboliten GI94219 umgewandelt werden [HÄNEL, WERNER, 1997].

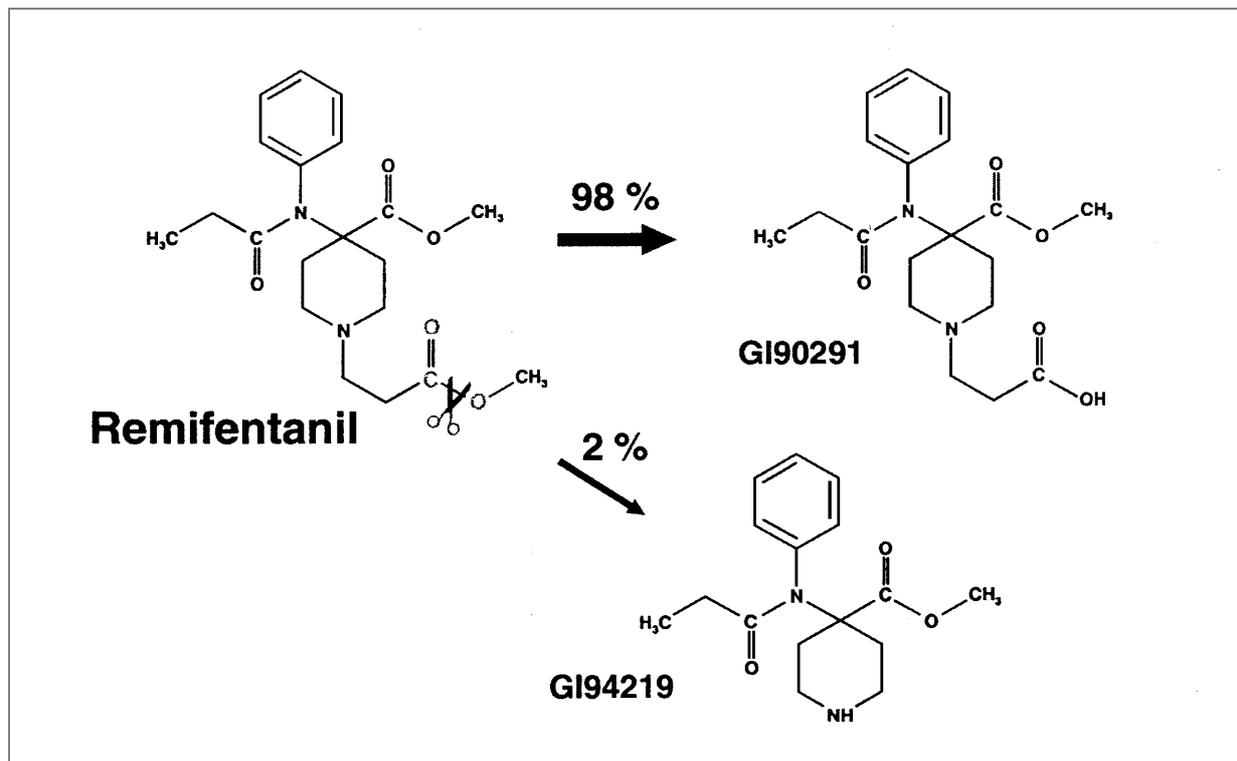


Abb. 15 Remifentanil Abbau [“Remifentanil” Anaesthetist 46:897-908, © Springer-Verlag 1997]

Die Plasmaclearance von Remifentanyl beträgt 2,1 bis 2,8 l/min und ist um das 10- fache höher als beispielsweise die von Alfentanyl. „Die Gesamtclearance von Remifentanyl entspricht 250-300 l/h und ist somit 3-4 mal höher als der durchschnittliche hepatische Blutfluss. Alter, Körpergewicht und Geschlecht haben keinen Einfluss auf die Gesamtclearance von Remifentanyl.“ [LARSEN, Anästhesie 8. Auflage, S. 99]

Pharmakokinetik von Remifentanyl

Zur genaueren Beschreibung und Verständnis der Verteilung und Elimination von Pharmaka im Körper greift man auf theoretische Modelle zurück. Für die Praxis am besten geeignet hat sich das „Kompartimentmodell“ herausgestellt.

Beim 3-Kompartiment-Modell wird eine Einteilung in ein zentrales Kompartiment, den Organen mit sehr hohem Blutvolumen (Herz, Gehirn, Lunge, Leber, Niere, Gastrointestinaltrakt) und zwei periphere Kompartimente vorgenommen. [WESTMORELAND, 1993] Die peripheren Kompartimente werden in ein Kompartiment mittlerer Perfusion (Haut, Skelettmuskulatur), sowie in eines geringer Durchblutung (Fettgewebe) unterteilt. [BURCHARDI, LARSEN, KUHLEN, Die Intensivmedizin 10. Auflage] Dieses Modell soll zum besseren Verständnis der Elimination von lipophilen Substanzen dienen.

Die durchschnittliche Gesamt-Eliminations-Halbwertszeit von Remifentanyl beträgt 8- 20 Minuten [ROYSTON 1995, AMIN 1995, WESTMORELAND 1993]. Remifentanyl erreicht nach Bolusgabe seinen maximalen Effekt nach ca. 1,5 Minuten (= Anschlagzeit) [GLASS, 1995]. Die Angaben zur Plasma-Halbwertszeit variieren zwischen 2 und 10 Minuten [BACON 1995, SCHÜTTLER 1995], im Mittel beträgt sie 2 - 4 Minuten [WESTMORELAND, 1993].

Unabhängig von Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Dosis [SEBEL, 1995] liegt die Clearance von Remifentanyl bei 2- 4 l/min [AMIN 1995, ROSOW 1993].

Aufgrund der hohen Clearance und der geringen Lipidlöslichkeit kommt es zu einer raschen Gleichgewichtseinstellung zwischen Blut und Zentralnervensystem [EGAN, 1993], dadurch führen Änderungen der Infusionsrate rasch zu entsprechenden Änderungen der Remifentanylwirkungen. [LARSEN, Anästhesie, 7. Auflage]

2.5 Fragestellungen der Untersuchung

In der vorliegenden Studie wurden die folgenden Fragestellungen untersucht:

Können durch den Einsatz eines BIS- oder Narcotrend-Monitors die Aufwachzeiten nach einer Sevofluran-Remifentanil-Narkose signifikant verkürzt werden? (3.2)

Lässt sich der Medikamentenverbrauch durch eine EEG- Monitor gesteuerte Sevofluran-Remifentanil-Narkose im Vergleich zu einer substanzgleichen, klinisch geführten Narkose signifikant senken? (4.4)

Kann im Vergleich zu einer unter klinischen Gesichtspunkten geführten Narkose die Hämodynamik während einer EEG gesteuerten Narkose mit Sevofluran-Remifentanil verbessert werden? (4.5)

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patienten

Die vorliegende Untersuchung wurde nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes als randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt. Die Patienten, die sich einem kleineren orthopädisch-chirurgischen Eingriff (z.B. Arthroskopien an Knie, Schulter und Sprunggelenk, Metallentfernungen) unterziehen mussten, gaben nach ausführlicher Aufklärung am Vortag ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung. Sämtliche Patienten erhielten eine Sevofluran-Remifentanyl-Narkose, welche anhand des BIS-Wertes, des Narcotrend-Index oder nach klinischen Parametern gesteuert wurde.

Das Gesamtkollektiv umfasste 120 Patienten, welche in 3 Gruppen randomisiert wurden.

Die Randomisierung erfolgte durch eine studienunabhängige Person, welche unmittelbar vor Narkoseeinleitung aus einer sichtgeschützten Box ein Los entnehmen musste. Dieses Los entschied über die folgende Gruppenzugehörigkeit:

- **Standard-Gruppe:** Patienten: 20 Frauen und 20 Männer
Narkosesteuerung nach klinischen Kriterien
Verblindung beider EEG-Monitore
- **Narcotrend-Gruppe:** Patienten: 20 Frauen und 20 Männer
Narkosesteuerung mittels Narcotrend-Monitor
Verblindung des BIS-Monitors
- **BIS-Gruppe:** Patienten: 20 Frauen und 20 Männer
Narkosesteuerung mittels BIS-Monitor,
Verblindung des Narcotrend-Monitors

Weitere Voraussetzung waren die Vollendung des 18. Lebensjahres, eine Altersgrenze nach oben wurde nicht gesetzt, ASA I – III, kleiner orthopädisch-chirurgischer Eingriff mit voraussichtlicher OP-Dauer von weniger als einer Stunde. Hierbei handelte es sich vor allem um Arthroskopien von Knie, Sprunggelenk oder Schulter sowie Metallentfernungen an langen Röhrenknochen. Die Ausschlusskriterien wurden folgendermaßen definiert:

- Schwerwiegende zerebrovaskuläre Erkrankungen, z.B. ischämische Infarkte, intrazerebrale Blutungen, Gefäßverschlüsse der hirnversorgenden Gefäße
- Schwerwiegende neurologische Vorerkrankungen, z.B. Hirntumoren, Epilepsien, Entzündungen des Gehirns bzw. der Hirnhäute, dystrophische Störungen, depressive Erkrankungen, Schizophrenien
- Dauertherapie mit Opiaten oder sonstiger psychoaktiver Medikation
- Überempfindlichkeit gegenüber Opioiden
- Substanzabusus jedweder Art
- Teilnahme an einer anderen wissenschaftlichen Untersuchung

Sämtliche Patienten wurden durch denselben erfahrenen Anästhesisten narkotisiert.

3.2 Prämedikation und Vorbereitung

Am Vortag der Operation erfolgte nach der Anamnese auch eine gründliche körperliche Untersuchung der Patienten, zu der auch eine Blutdruckmessung im Liegen gehörte. Nach Aufnahme in das Studienprotokoll wurden alle Patienten am Vorabend des Eingriffes und am OP-Morgen mit 7,5 mg Midazolam oral, prämediziert.

Im Einleitungsraum wurde jedem Patienten nach alkoholischer Hautdesinfektion der ausgewählten Körperstelle zunächst eine Venenverweilkanüle in eine periphere Vene der oberen Extremität eingelegt, außerdem wurde ein Standardmonitoring bestehend aus EKG, nicht-invasiver Blutdruckmessung (NIBP) und Pulsoxymetrie angelegt.

3.3 Anschluss der EEG-Monitore

Nachdem die Haut der Stirn mit 70% Isopropanol gereinigt worden war, wurden beide Elektrodentypen, sowohl die des BIS (BIS XP Sensor, Aspect Medical Systems Inc.) als auch des Narcotrend (Blue Sensor, Medicotest, Olstykke, Dänemark) entsprechend der Herstellervorgaben auf die Stirn der Patienten aufgebracht. Die BIS-Elektrode enthält drei Einzelelektroden, die wie folgt angebracht wurden: Elektrode 1 wurde ca. 4 cm über der Nase in Stirnmitte und Elektrode 3 an der linken Schläfenseite zwischen Auge und Haaransatz aufgeklebt, womit Elektrode 2 automatisch zwischen oberhalb der linken Augenbraue zu liegen kam (siehe Abb.8). Die Sensorklebeflächen wurden anschließend etwa 5 Sekunden an die Stirn der Patienten angedrückt, um den bestmöglichen Hautkontakt herzustellen.

Anschließend wurde der Sensor mit dem Patientenkabel an den BIS-Monitor angeschlossen. Der Anschluss des Narcotrend-Monitors erfolgte auf ähnliche Art und Weise. Bei diesem Hersteller handelt es sich um drei Einzelelektroden 1a, 1b und R, die wie folgt angebracht wurden: Zuerst wurde die Elektrode 1b auf die linke Seite der Stirn geklebt. Die Elektrode 1a in etwa 6-8 cm Abstand zur Elektrode 1b auf die rechte Seite der Stirn aufgebracht. Die Referenz-Elektrode „R“ wurde schließlich unmittelbar neben der Elektrode 1a platziert.

Waren sämtliche Elektroden korrekt angeklebt, wurden auch diese für 5 Sekunden angedrückt. Anschließend erfolgte auch hier die Kopplung an den entsprechenden Monitor. Beide Geräte verfügen über eine automatische Elektrodentestfunktion, die vor jeder neuen Messung durchgeführt wird und mit deren Hilfe auftretende Ableitungsfehler erkannt werden. Nach dem Anschluss der Monitore wurden Impedanzmessungen separat für jede der beiden Elektrodentypen durchgeführt, um einen optimalen Hautkontakt sicherzustellen, diese sind die Voraussetzung zur Durchführung einer korrekten EEG-Analyse. Die Impedanzen der einzelnen Geräte wurden vom Hersteller mit $\leq 6 \text{ k}\Omega$ für den Narcotrend und $\leq 7,5 \text{ k}\Omega$ für den BIS vorgegeben. Die Elektroenzephalogramme wurden kontinuierlich, simultan abgeleitet, unter Verwendung eines A-2000 BIS-Monitors (Version XP) und eines Narcotrend-Monitors (Softwareversion 2.0 AF).

3.4 Narkoseinduktion

Vor Beginn der Narkoseinduktion wurden zunächst der Blutdruck, die Herzfrequenz, die Sauerstoffsättigung sowie die Ausgangswerte von Narcotrend- und BIS-Monitor schriftlich festgehalten. Daraufhin wurde die Patienten über 5 Minuten mit 100 % Sauerstoff über eine fest aufgesetzte Beatmungsmaske, präoxygeniert. Zusätzlich wurde den Patienten eine Sterofundin-Vollelektrolytlösung (Sterofundin 1/1 E®, Fa. Braun) infundiert. Diese fungiert als Trägerlösung für die applizierten Medikamente und zum Flüssigkeitsausgleich nach mehrstündiger Nüchternheit. Die Narkoseeinleitung wurde mit der Infusion von Remifentanil (Ultiva® 5mg, Fa. GlaxoSmithKline) $0,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ gestartet, 5 Minuten später wurden $2 \text{ mg}/\text{kg}$ Propofol (Propofol Lipuro® 1%, Fa. Braun) als Hypnotikum injiziert. Nach dem Verlust des Bewusstseins wurden die Patienten zunächst mittels Maske beatmet, alle Patienten erhielten $0,5 \text{ mg}/\text{kg}$ Atracurium (Tracrium® 5ml, Fa. GlaxoSmithKline) zur Muskelrelaxierung, 3 Minuten nach dieser Gabe wurden die Patienten endotracheal intubiert. Sofort nach Intubation wurde die Remifentanil-Infusionsrate auf $0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ reduziert, wohingegen Sevofluran (Sevofluran®, Fa. Baxter) entsprechend der EEG-Zielwerte oder nach klinischen Parametern insuffliert wurde. Die Dokumentation der Werte von Herzfrequenz, Blutdruck,

Sauerstoffsättigung, endtidaler CO₂-Konzentration, BIS- und Narcotrend-Wert und Remifentanil-Konzentration erfolgten zu vorher festgelegten Zeitpunkten und Abschnitten:

- vor Narkoseeinleitung
- mit Beginn der Remifentanil-Infusion
- bei Verlust des Bewusstseins
- dann in einminütigem Abstand bis zur Intubation
- zur Intubation
- eine Minute nach Intubation
- danach in fünfminütigen Abständen bis zum Hautschnitt und darüber hinaus bis zum Ende der Operation

3.5 Narkoseaufrechterhaltung und intraoperative Überwachung

Die maschinelle Beatmung in Narkose erfolgte im halbgeschlossenen System (Narkosebeatmungsgerät Cato, Dräger, Lübeck), wobei ein Sauerstoff-Luftgemisch (1:2) mit einem Frischgasflow von 1,5 l/min verwendet wurde. Der angestrebte endtidale CO₂-Zielwert der Beatmung betrug 35 mmHg. Die Sauerstoffsättigung wurde durch Pulsoxymetrie überwacht. Das kontinuierliche Monitoring umfasste die Herzfrequenz (HR), nicht-invasive Blutdruckmessung, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und endtidale CO₂- und Sevofluran-Messung. Die Konzentration des volatilen Anästhetikums wurde durch Infrarot Absorptions-Technik (PM 8050, Dräger, Lübeck, Deutschland) erfasst.

Die folgenden Werte wurden während der Narkose alle 5 Minuten erfasst:

- systolischer und diastolischer Blutdruck
- Herzfrequenz
- endtidale CO₂- Sättigung
- partielle O₂-Sättigung
- BIS-Wert
- Narcotrend-Stadium
- Remifentanil- Dosierung
- Endtidale Sevofluran-Konzentration

Die Verabreichung von zusätzlichen Medikamenten und besonderen Ereignissen, wie beispielsweise somatische Reaktionen des Patienten wurden separat dokumentiert. Die

Narkoseführung und das intraoperative Flüssigkeitsmanagement werden für die einzelnen Versuchsgruppen im Folgenden dezidiert beschreiben:

Standard-Gruppe

In der Standard-Gruppe erfolgte die Steuerung der Anästhesietiefe nach den üblichen klinischen Kriterien.

Während der Narkose wurden die Patienten permanent auf Zeichen einer inadäquaten Anästhesietiefe, Bradykardie oder Hypotension untersucht. Ungenügende Narkosetiefe wurde definiert als Hypertension, Tachykardie, Patientenbewegungen, Augenöffnen, Schlucken, Grimassieren, Tränenfluss oder Schwitzen. Die Definition der „ungünstigen hämodynamischen Reaktion“ wurde entsprechend der von GARRIOCH und FITCH [1993] angepasst. Antworten wurden klassifiziert als:

1. „Hypertension“ wenn (SAP > 40 mmHg vom Grundwert)
2. „Hypotension“ wenn (SAP < 40 mmHg vom Grundwert)
3. „Tachykardie“ wenn (HR > 100 Schläge/ min)
4. „Bradykardie“ wenn (HR < 45 Schläge/ min)

Der zur intraoperativen Orientierung genutzte systolische arterielle Blutdruck (SAP) wurde definiert, als der untere von zwei im Vorfeld gemessenen Blutdrücken, zum einen den Blutdruck vom OP Vortag und dem Blutdruck direkt vor Narkoseeinleitung.

In der Standard-Verfahrens-Gruppe wurde in Fällen inadäquater Narkosetiefe, sofern notwendig, die Sevofluran-Konzentration in 0,2 Vol.% Schritten angehoben. Wurde dieses Verfahren als nicht ausreichend erachtet, wurde die Infusionsrate von Remifentanyl um 0,05 µg/kg/min angehoben. Eine Hypotension wurde initial durch Gabe von Volumen therapiert, anschließend die Gabe des volatilen Anästhetikums in 0,2 Vol.% Schritten reduziert, erschienen diese Maßnahmen weiterhin inadäquat, kam ein intravenöser Vasopressor (Akrinor, AWD Pharma, Dresden, Deutschland) zum Einsatz, dessen Dosierung dem Narkoseführenden oblag.

EEG-Gruppen

In der Narcotrend- und BIS-Gruppe wurden volatile Anästhetika während der gesamten Dauer der Narkose kontinuierlich angepasst an Zielwerte von „D2“ („60“) bei Narcotrend gesteuerten Narkosen und „50“ bei BIS geführten Anästhesien. Im Falle einer ungenügend tiefen Narkose wurde die Infusionsrate von Remifentanil (Ultiva® 5mg, Fa. Glaxo Smith Kline) um 0,05 µg/kg/min auch dann angehoben, wenn die Zielwerte des Elektroenzephalogrammes erreicht wurden. Hypotension wurde initial mit intravenöser Flüssigkeitszufuhr behandelt, zeigte sich diese als nicht ausreichend wurde ein intravenöser Vasopressor (Akrinor, AWD Pharma, Dresden, Deutschland) gegeben.

Eine Bradykardie wurde in allen Gruppen mit 0,5 mg Atropin (Atropinsulfat® 0,5 ml, Fa. Braun) behandelt. Die Gabe von Akrinor und Atropin konnte bei Bedarf in allen Gruppen wiederholt werden.

Ebenfalls wurde bei allen Patienten, unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit, beide Werte sowohl die des BIS, als auch die des Narcotrend kontinuierlich, alle 5 Minuten dokumentiert. Dies geschah jeweils durch eine unabhängige Person. In der Standard-Gruppe wurden beide Monitore durch ein Tuch verhüllt und somit unsichtbar für den narkoseführenden Anästhesisten. In den EEG-Gruppen konnte der Arzt entweder den Narcotrend- oder den BIS-Monitor beobachten.

3.6 Operationsende und Aufwachperiode

Fünfzehn Minuten vor dem erwarteten Operationsende, wurde Sevofluran (Sevofluran®, Fa. Baxter) in allen Gruppen reduziert, um ein schnelleres Erwachen aus der Narkose zu gewährleisten. Die Infusionsrate von Remifentanil (Ultiva® 5 mg, Fa. GlaxoSmithKline) blieb unterdessen unverändert. In den Narcotrend- und BIS-Gruppen wurden die volatilen Anästhetika bis auf Zielwerte von „70“ für den Narcotrend und „60“ für den BIS-Monitor reduziert. Wohingegen in der Standard-Protokoll-Gruppe das Narkosegas blutdruckadaptiert langsam reduziert wurde ohne ein vorzeitiges intraoperatives Erwachen zu provozieren. Gleichzeitig wurde die neuromuskuläre Erholung mittels Train-of-Four und Double-Burst-Stimulation ermittelt. Zur postoperativen Schmerztherapie wurde allen PatientInnen 25 mg/kg Metamizol (Novalgin® Injektionslösung 2,5 g, Sanofi Aventis) in einer 100 ml NaCl 0,9 % Trägerinfusionslösung infundiert.

Bei Metamizol handelt es sich um ein potentes, nicht-opioid Analgetikum. Pharmakologisch stammt es aus der Gruppe der Pyrazolon-Derivate.

Das Ende der Operation wurde definiert als das Ende der chirurgischen Hautnaht, hiermit wurde die Zufuhr weiterer Anästhetika gestoppt. Zeitgleich wurde der Frischgasflow auf 10 l/min erhöht und mit 100 % Sauerstoff unverändert weiter beatmet. Das Erwachen aus der Narkose wurde festgesetzt durch das Messen der Zeit bis zum spontanen Öffnen der Augen, der Extubation und dem Erreichen des Aufwachraumes.

Die Extubation erfolgte nach den üblichen klinischen Kriterien:

- suffiziente Spontanatmung
- spontanes Augenöffnen
- Befolgung von Anweisungen auf Ansprache
- gezielter Griff zum Beatmungstubus

Die Messung des systolischen und diastolischen Blutdruckes, des mittleren arteriellen Blutdruckes, der Herzfrequenz, partielle Sauerstoffsättigung, BIS, Narcotrend und endtidale CO₂-Wert wurden zu folgenden Zeitpunkten durch eine unabhängige Person dokumentiert:

- Hautnaht
- Operationsende
- Augen öffnen
- Patient ist ansprechbar
- Patient befolgt Aufforderungen
- Extubation

Der Narkosegasvapor wurde in jedem Fall sowohl unmittelbar vor, als auch direkt nach der Anästhesie mittels einer Präzisionswaage (Kern 470, Kern & Sohn, Balingen, Deutschland) gewogen; hiermit konnten Gewichtsunterschiede bis zu 0,1 g festgestellt werden. Der Gasverbrauch pro Minute wurde ermittelt.

3.7 Überwachung im Aufwachraum

Sämtliche Patienten wurden postoperativ im Aufwachraum überwacht. Unmittelbar nach Ankunft sowie in regelmäßigen Abständen von 10 Minuten bis zu ihrer Entlassung aus dem Aufwachraum wurden die folgenden Vitalparameter dokumentiert: Blutdruck, Herzfrequenz und partielle Sauerstoffsättigung. Zusätzlich erhielten die Patienten bei Schmerzen bedarfsgerechte Piritramid (Dipidolor® 7,5 mg/ml, Janssen-Cilag, Neuss) Boli i.v.. Die Entlassung aus dem Aufwachraum erfolgte bei ausreichender Sauerstoffsättigung,

suffizienter Eigenatmung und Schmerztherapie sowie stabilen Kreislaufverhältnissen auf eine Normalstation.

3.8 Postoperative Visite

Es erfolgte bei allen Patienten eine postoperative Visite im Aufwachraum, nach 24 h und nach 72 h. Die Studienteilnehmer wurden hierbei gezielt nach intraoperativer Wachheit, Befinden und ihrem subjektiven Erleben befragt.

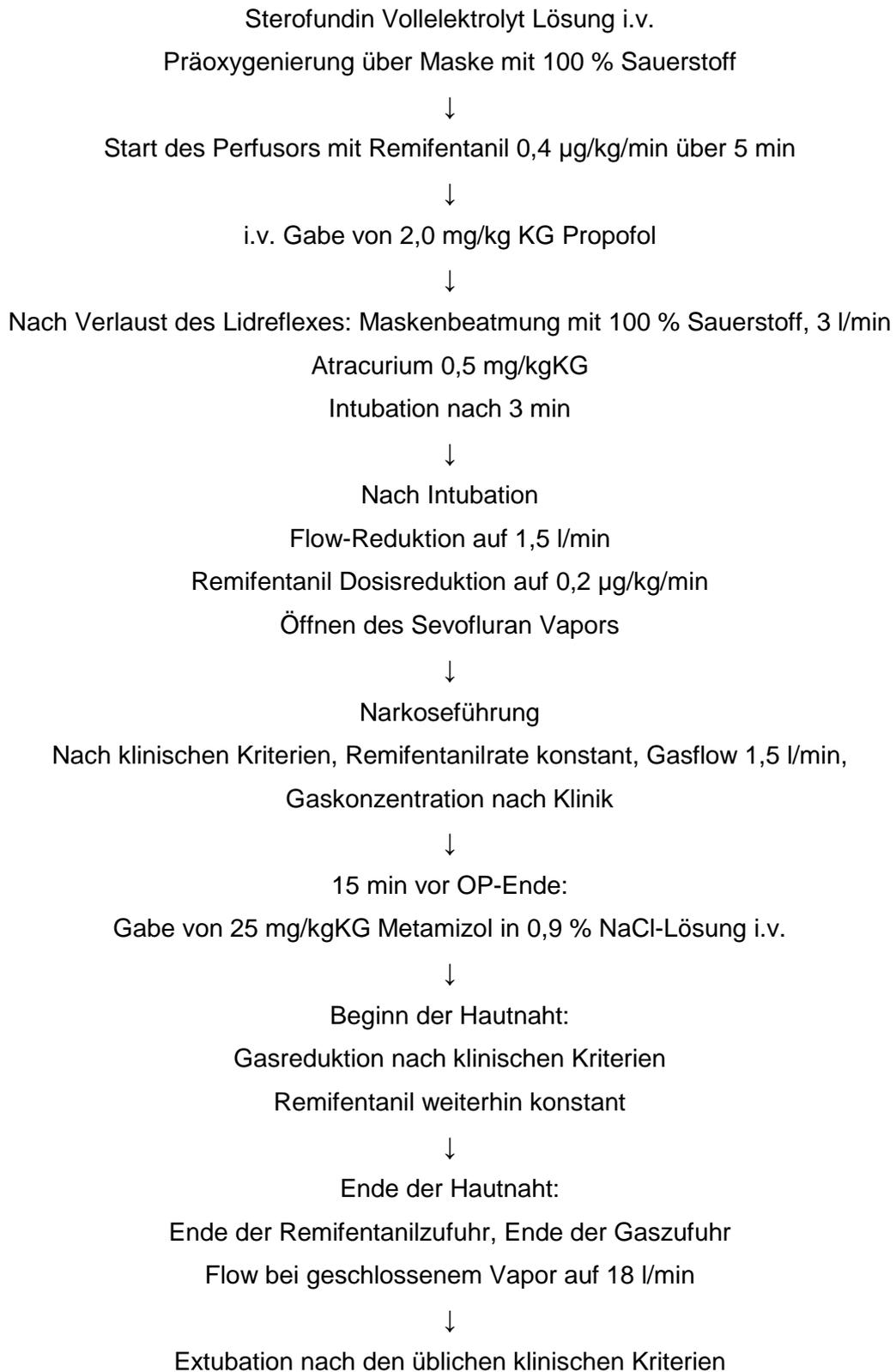
3.9 Studien-Ende und statistische Auswertung

Die statistische Analyse schloss demographische Daten, Dauer der Narkose, Aufwachzeiten, und den Verbrauch von Remifentanyl und Sevofluran ein. Der primäre Endpunkt der Studie wurde definiert als der Zeitpunkt, zu dem der Patient spontan die Augen öffnete. Eine a priori durchgeführte Poweranalyse ergab, dass mindestens 35 Patienten in jeder Gruppe in die Studie eingeschlossen werden mussten, um mit einer 80 % Power einen Unterschied von 1,5 Minuten bei einem $\alpha = 0,05$ feststellen zu können. Die statistische Analyse wurde mittels eines Chi-Quadrattests oder einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Wurden bei einer Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied festgestellt, erfolgte anschließend der Student-Newman-Keuls Test zur post-hoc-Analyse für multiple Vergleiche. Alle Tests wurden mit zweiseitiger Fragestellung durchgeführt, das Signifikanzniveau als $p < 0,05$ definiert und die Daten, sofern nicht anders angegeben als Mittelwert- und Standardabweichung (SD) dargestellt. Die graphische Darstellung der Daten erfolgte als Balkendiagramm oder Liniendiagramm, die Darstellung der Aufwachzeiten (Zeit bis zum Öffnen der Augen) als Kaplan-Meier-Kurven.

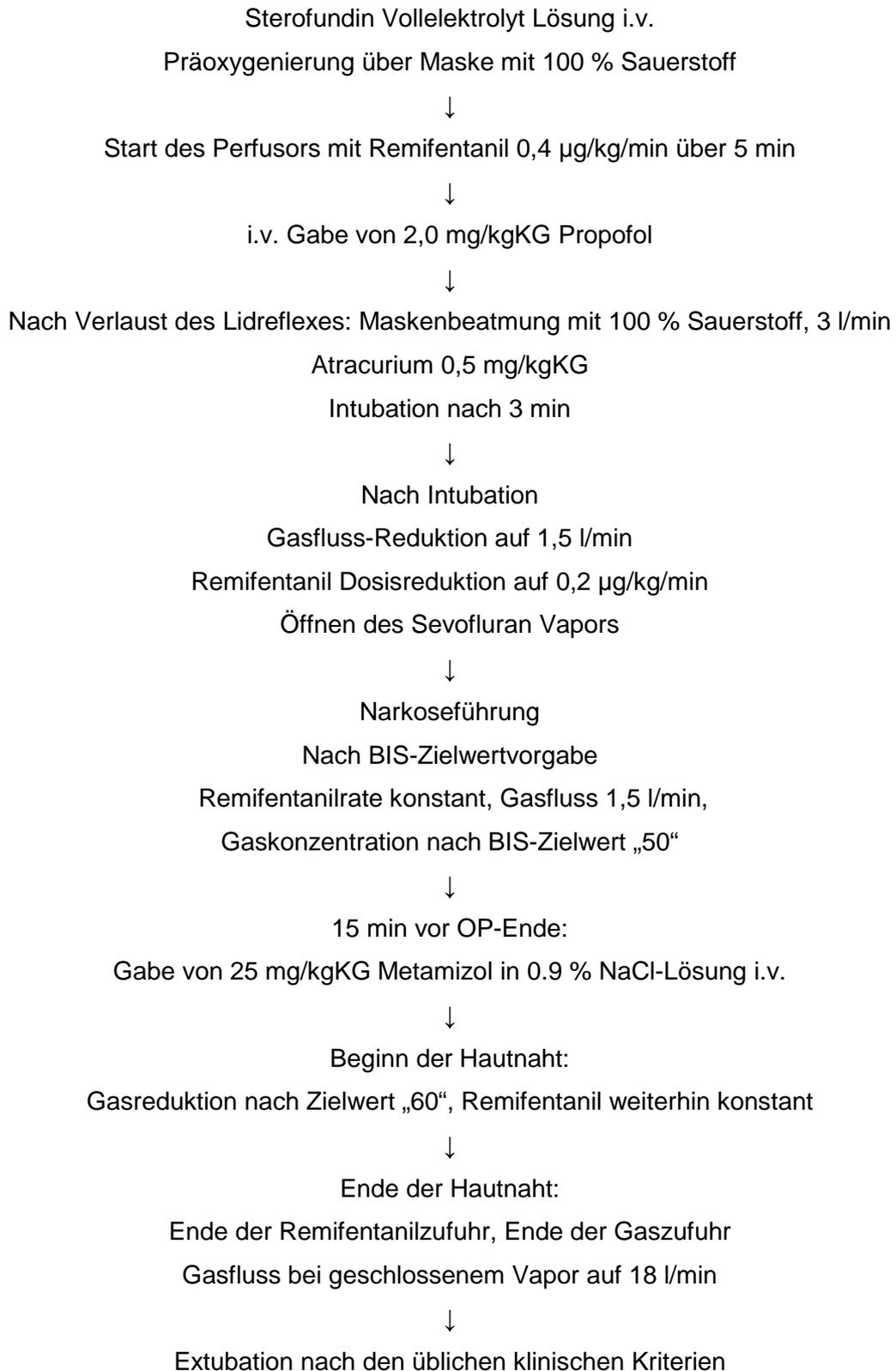
Statistische Auswertungen wurden unter Verwendung des kommerziell erhältlichen Software-Paketes SigmaStat (Version 2.03), die graphischen Darstellungen wurde mit dem Zeichenprogramm SigmaPlot 2000 (Version 6.0, SPSS GmbH, Erkrath, Deutschland) durchgeführt.

3.10 Ablaufschemata der Untersuchung

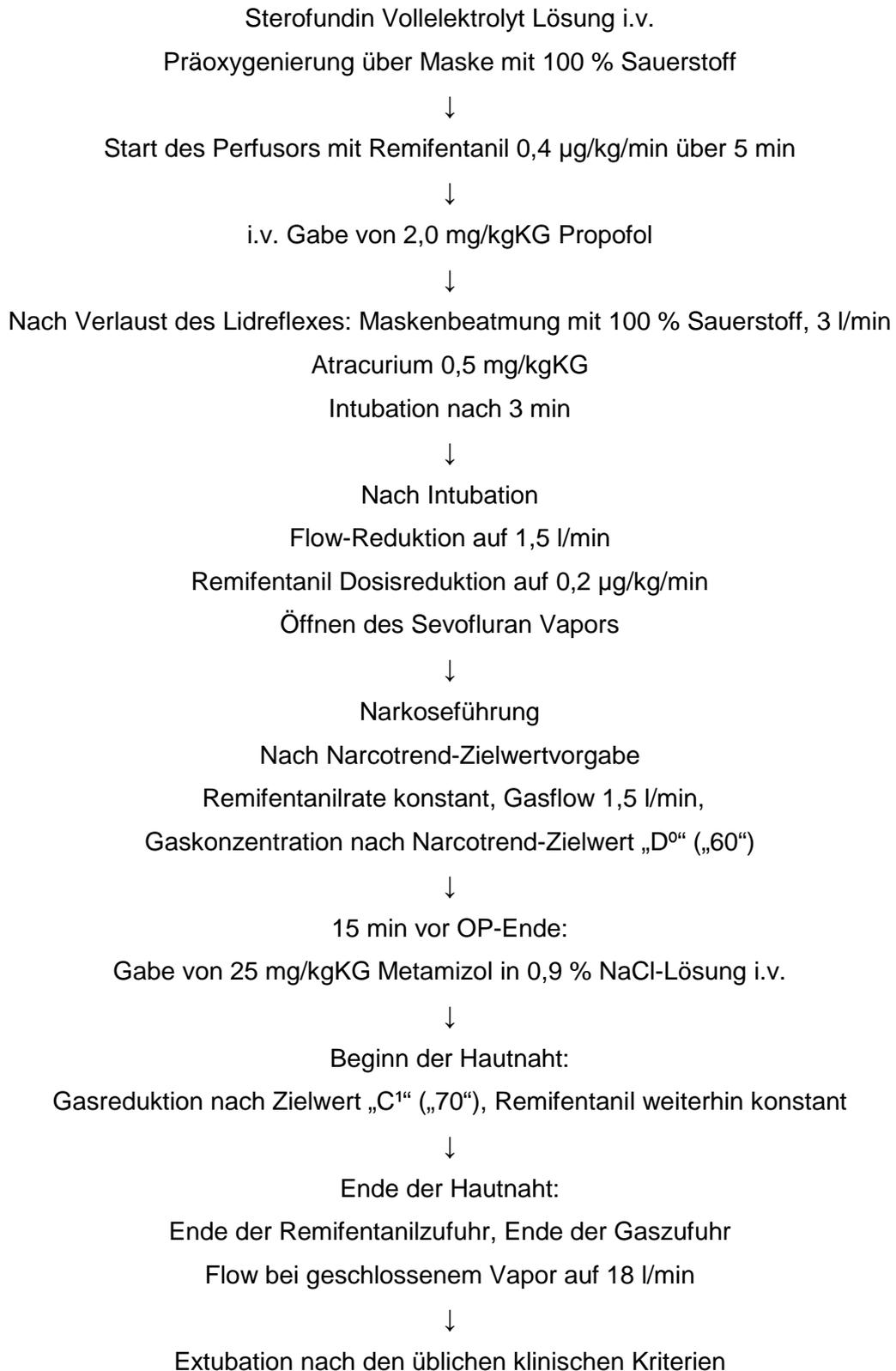
Standard-Gruppe



BIS-Gruppe



Narcotrend-Gruppe



4 ERGEBNISSE

4.1 Demographische Daten

Die Gesamtanzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten betrug 120. Jeweils 40 Patienten wurden per Los in eine der drei Studiengruppen randomisiert. Bezüglich der Dauer der Operationen und der demographischen Daten bestanden keine signifikanten Unterschiede.

	Standard	BIS	Narcotrend
Patientenanzahl	40	40	40
Alter (Jahre)	49,4 ± 12,8	46,4 ± 15,5	52,4 ± 14,5
Größe (cm)	172,5 ± 10,6	171,5 ± 8,6	168,8 ± 9,3
ASA I / II / III (n)	81,3 ± 17,2	78,1 ± 15,2	78,8 ± 15,1
Geschlecht (m / w)	20 / 20	20 / 20	20 / 20
Anästhesiedauer (min)	116 ± 37	121 ± 43	112 ± 50

Tab. 6 Demographische Daten und Dauer der Anästhesie

Anästhesiedauer = Zeitspanne zwischen Narkoseeinleitung und Ende der Anästhetikazufuhr

ASA = American Society of Anaesthesiologists

Alle Angaben als Mittelwert und Standardabweichung oder Anzahl der Patienten. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

4.2 Aufwachzeiten

Die Aufwachzeit war definiert, als Zeitspanne zwischen der Beendigung der Anästhetikazufuhr und dem spontanen Öffnen der Augen.

Generell lässt sich festhalten, dass die Aufwachzeiten in den EEG kontrollierten Gruppen kürzer waren als in der Vergleichsgruppe, allerdings erreichte der Zeitunterschied zwischen der Standard-Narkose-Gruppe und dem BIS-Kollektiv keine statistische Signifikanz.

Die Zeit bis zum Öffnen der Augen betrug 6,1 ± 2,7 min für das Standard-Narkose-Verfahren, 4,2 ± 2,2 min bei Narcotrend geführten Narkose (p < 0,05 vs. Standard-Narkose) und 5,5 ± 2,2 min für die BIS-Patientengruppe. Die Zeit bis zur Extubation war ebenfalls für das Narcotrend-Kollektiv signifikant kürzer nicht jedoch für das BIS-Kollektiv.

	Standard	BIS	Narcotrend
Augenöffnen (min)	6,1 ± 2,7	5,5 ± 2,3	4,2 ± 2,2 #
Zeitreduktion (%) *	-	- 9,8	- 31,1
Extubation (min)	7,0 ± 3,7	5,8 ± 2,7	4,3 ± 2,2 #
Zeitreduktion (%) *	-	- 17,1	- 38,6

Tab. 7 Aufwachzeiten nach Ende der Anästhetikazufuhr

Alle Angaben als Mittelwert und Standardabweichung.

p < 0,05 für BIS oder Narcotrend vs. Standard Gruppe (ANOVA; Student-Newman-Keuls-Test)

*) im Vergleich mit der Standardgruppe

In Abb.16 der Kaplan-Meier-Kurve sind die Prozentanteile der Patienten dargestellt, die weiterhin bewusstlos blieben nach Beendigung der Anästhetikaapplikation.

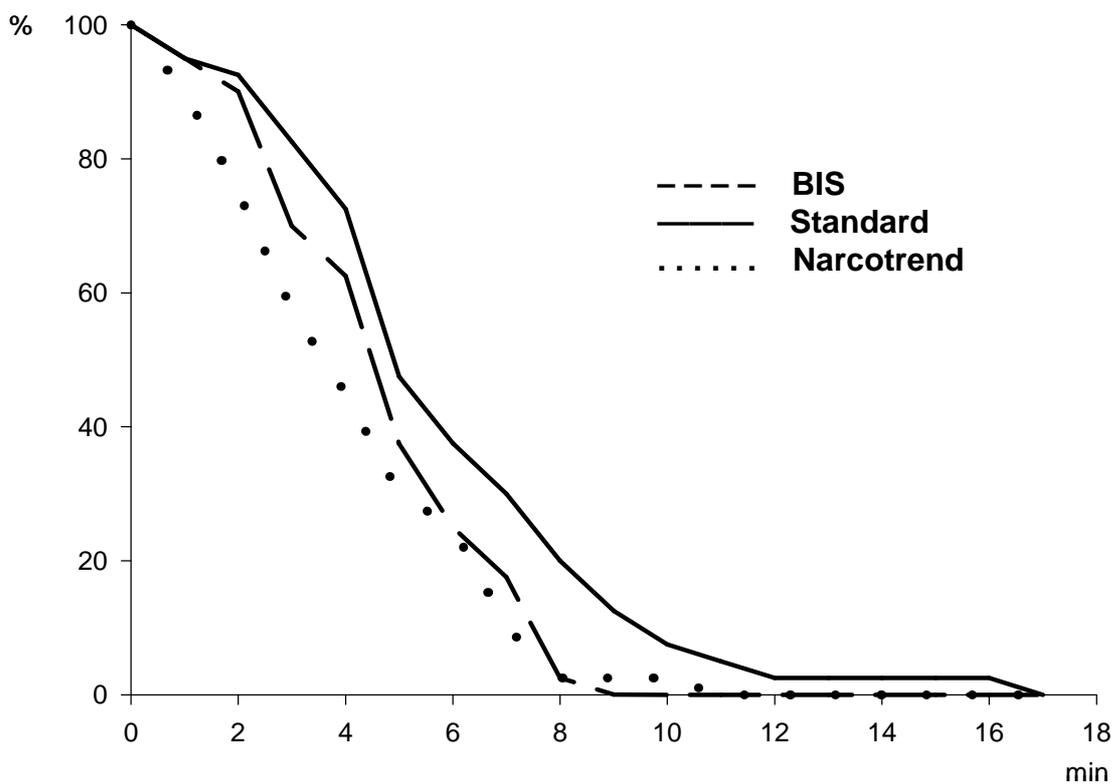


Abb. 16 Patientenanzahl in %, die nach Ende der Narkosemittelapplikation bewusstlos blieben

4.3 BIS- und Narcotrend-Werte

In allen drei Gruppen wurden die Werte unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit von BIS und Narcotrend erhoben. Die BIS und Narcotrendwerte werden in Tab.4 gezeigt. Die Werte von BIS in der Standard-Gruppe waren, 48 ± 9 , 48 ± 6 in der BIS-Gruppe und 47 ± 9 in der Narcotrend-Gruppe. BIS- und Narcotrendwerte wurden während der gesamten Narkosedauer analysiert: Die BIS-Werte fanden sich zu 47 % der Narkosedauer zwischen 45 und 55. Während 43 % der Zeit befanden sich die BIS-Werte niedriger als 45 aber nie niedriger als 35, wohingegen in 10% der Zeit die BIS-Werte höher als 55 aber nicht größer als 70 waren. In der Narcotrend-Gruppe wurden Werte zwischen 55-65 in 55 % der Zeit erreicht. Während 43 % der Zeit zeigten die Narcotrend-Werte eine tiefere Narkose an, aber sie erreichten niemals Werte unterhalb von 15, in 2 % der Zeit waren die Narcotrend-Werte höher als 65.

BIS-Werte	Zeitanteil (%)	Narcotrend-Werte	Zeitanteil (%)
> 70	0	> 65	2
56 -70	10	55 -65	55
45 -55	47	15 -54	43
36 -44	43	< 15	0
< 35	0		

Tab. 8 BIS- und Narcotrend-Werte

EEG-Parameter: BIS- und Narcotrendwerte

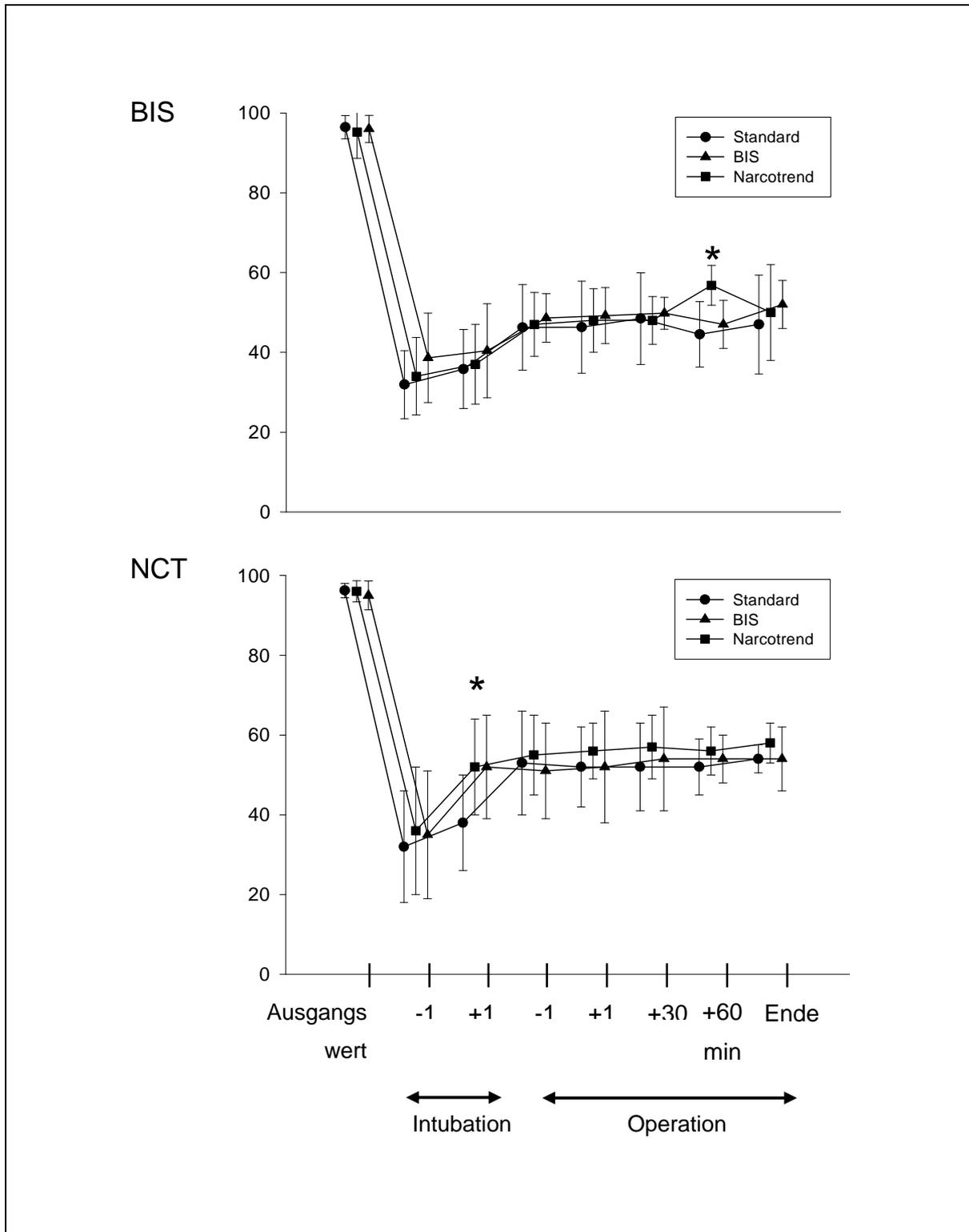


Abb. 17 BIS- und Narcotrendwerte im zeitlichen Verlauf.

Alle Angaben als Mittelwert und Standardabweichung.

* $p < 0,05$ für BIS- oder Narcotrend vs. Standardgruppe. (ANOVA, Student-Newman-Keuls-Test)

4.4 Medikamentenverbrauch

Der Verbrauch volatiler Anästhetika war in den EEG-Gruppen und der Standard-Narkose-Gruppe vergleichbar und nicht signifikant unterschiedlich. In der BIS-, Narcotrend- und der Standard-Narkose-Gruppe waren die endtidalen Konzentrationen vergleichbar (s. Abb. unten). Die durchschnittlichen Remifentanil-Verbrauchsdaten waren für alle 3 Gruppen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich.

	Standard	BIS	Narcotrend
Pro Patient			
Gasverbrauch (mg)	25537 ± 12444	22948 ± 11122	24395 ± 15993
Reduktion in % *	-	- 10,1	- 4,5
Pro Patient/ Minute			
Gasverbrauch (mg) / Minute	236 ± 60	234 ± 82	227 ± 60
Reduktion in % *	-	-0,8	-3,8
Remifentanil (µg/kg/min)	0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,01

Tab. 9 Narkosemittelverbrauch, die Daten sind zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich
*) im Vergleich zur Standardgruppe

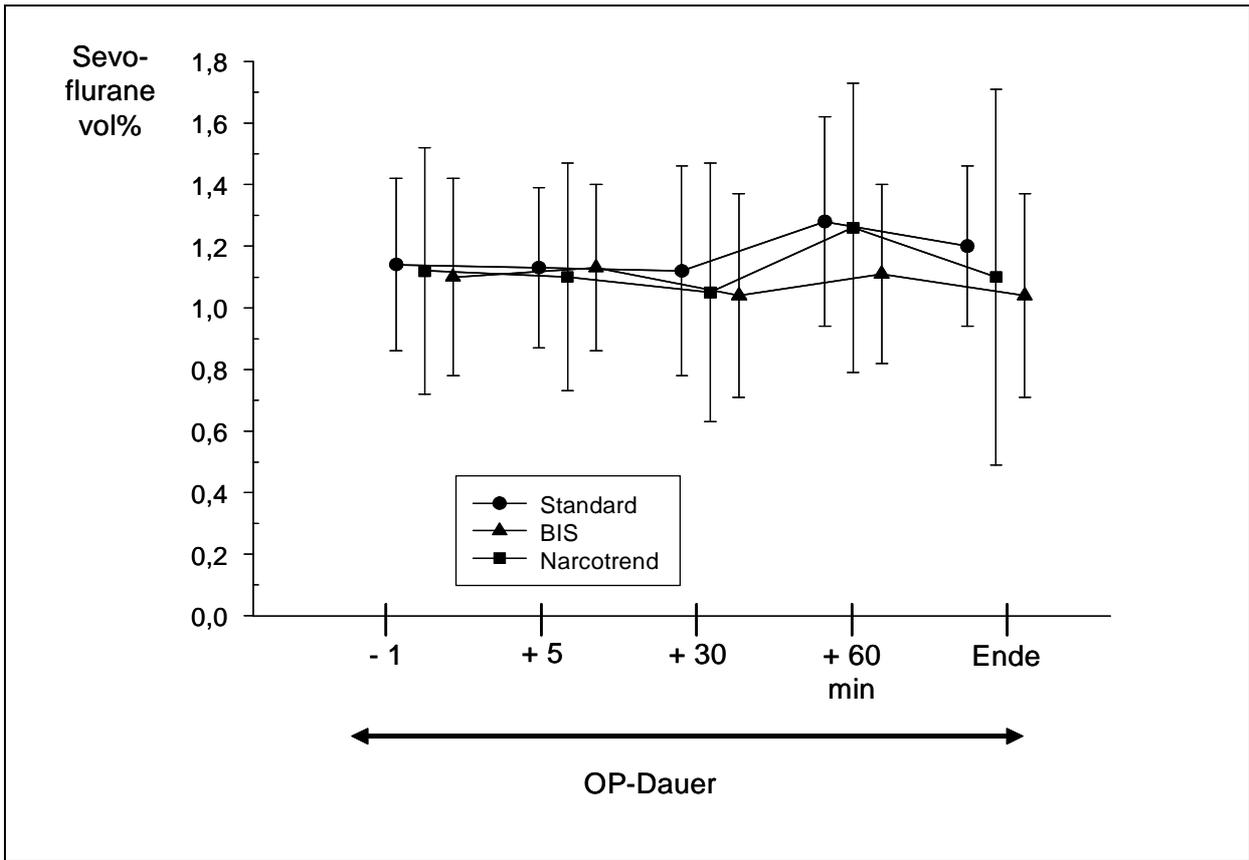


Abb. 18 Endtidale Konzentration von Sevoflurane (Vol%) während der Operation. Die Daten zeigen keine signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

4.5 Hämodynamik

Der Verlauf der während der einzelnen Narkosen gemessenen arteriellen Blutdruckwerte, war in allen drei Verfahrensgruppen vergleichbar (Tab. 5). Der Gebrauch eines Vasopressors wurde in insgesamt 28 Fällen der Standard-Verfahrensgruppe notwendig, in 27 Fällen der Narcotrendgruppe. Ein signifikant geringerer Vasopressoreinsatz zeigte sich in der BIS-Narkose-Gruppe mit lediglich 19 Fällen.

	Standardgruppe	BIS	Narcotrend
Ausgangswert	91 ± 10	94 ± 10	93 ± 12
vor Intubation	67 ± 14	70 ± 17	72 ± 16
1 min nach Intubation	66 ± 12	69 ± 13	69 ± 14
1 min vor Hautschnitt	64 ± 8	67 ± 10	67 ± 8
5 min nach Hautschnitt	69 ± 10	69 ± 12	70 ± 9
30 min nach Hautschnitt	71 ± 10	70 ± 10	69 ± 11
60 min nach Hautschnitt	76 ± 7	75 ± 14	71 ± 10
OP-Ende	69 ± 8	70 ± 12	71 ± 11

Tab. 10 Hämodynamik

Standard-Gruppe	Narcotrend-Gruppe	BIS-Gruppe
28	27	19

Tab. 11 Häufigkeit Vasopressor Einsatz

4.6 Somatische Reaktion

Somatische Reaktionen, wie zu Beginn definiert; konnten während der Operationsdauer in keinem Fall festgestellt werden.

4.7 Postoperative Visite

Im Aufwachraum sowie am ersten und dritten Tag nach der Operation wurde mit jedem Patienten ein standardisiertes Interview durchgeführt. Auf Nachfrage gab keiner der Patienten intraoperative Wachheitszustände an. Die meisten Patienten empfanden die Narkose als angenehm und zeigten sich überrascht wie wach sie direkt unmittelbar nach der Narkose im Aufwachraum waren.

5 DISKUSSION

In den vergangenen 20 Jahren wurden viele Neuerungen im Bereich der Narkose bzw. deren Überwachung eingeführt, die heute zum klinischen Alltag eines jeden Anästhesisten gehören. Hierzu gehören zweifelsohne die Pulsoxymetrie, sowie die Kapnometrie mit deren Hilfe Narkosen risikoärmer geworden sind.

Ebenfalls vollzog sich ein Wandel im Bereich der Pharmakologie und so stehen dem heutigen Anästhesisten viele verschieden Narkotika in Form von Gasen wie z.B. Isofluran, Desfluran und Sevofluran, sowie liquide wie Propofol und Ketamin zur Verfügung; ebenso verschiedenste Opioide (Remifentanyl, Sufentanyl, Fentanyl, Morphin) und diverse Muskelrelaxantien (Mivacurium, Atracurium, Rocuronium), welche aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften nicht nur schnell metabolisiert werden können und somit die Steuerbarkeit der Anästhesien erheblich vereinfachen, sondern auch vergleichbar nebenwirkungsarm und somit gut verträglich sind.

Nichtsdestotrotz ist es auch heute unabdingbar, den in Narkose liegenden Patienten zu beobachten, um aus vegetativen Reaktionen die Narkosetiefe abschätzen zu können. So spielen Veränderungen des Blutdruckes, der Herzfrequenz, Spontanbewegungen, sowie vegetative Reaktionen wie Schwitzen oder Tränenfluss eine wichtige Rolle anhand derer es dem Anästhesisten möglich erscheint Rückschlüsse auf den Wachheitszustand seines narkotisierten Patienten zu ziehen.

Seit es die Möglichkeit der Narkose gibt bis heute, berichten immer wieder Patienten von intraoperativen Wachheitszuständen (Awareness), die vom Anästhesisten offensichtlich mit den o.g. Kriterien, über eine geraume Zeit unbemerkt bleiben. Diese Angst wird auch in anästhesiologischen Aufklärungsgesprächen von Patienten immer wieder geäußert, wengleich die Anzahl der intraoperativen Wachheitszustände aufgrund der verbesserten Monitortechnik und neuen, besser steuerbaren Narkotika, deutlich abgenommen haben. So wird eine intraoperative Wachheit *mit* Schmerzempfinden in der Literatur mit unter 0,03 % angegeben [PEDERSEN et al., 1989; LYONS et al., 1991], *ohne* Schmerzwahrnehmung mit 0,2-0,4 % [JONES, 1986; LIU et al., 1991; RANTA et al., 1998]. Die Anwendung von Muskelrelaxantien scheint die Inzidenz von intraoperativer Wachheit zu verdoppeln [SANDIN et al., 2000], da Abwehrbewegungen als Zeichen unzureichender Narkosetiefe nicht mehr möglich sind.

Eine Methode zur Beurteilung der Narkosetiefe stellt die isolierte Unterarmtechnik dar, bei der dem Patienten vor Relaxierung eine Blutdruckmanschette an einem Unterarm angelegt wird, welche anschließend knapp oberhalb des systolischen Blutdruckes aufgepumpt wird.

Somit soll eine Verteilung des Relaxanzes in den „geblockten“ Arm verhindert werden und Patienten Bewegungen sichtbar werden, sofern eine unzureichende Narkosetiefe vorliegt.

Eine weitere Methode ist der PRST-Score (P = pressure; R = heart rate; S = sweating; T = tear production). Bei diesem Score werden Veränderungen der aufgeführten Parameter anhand einer Punkteskala bewertet und bei Überschreiten einer bestimmten Punkteanzahl eine zu flache Anästhesie angenommen und die Narkotikazufuhr gesteigert. Beide Techniken sind jedoch in ihrer klinischen Anwendbarkeit begrenzt [DETSCH et al., 2001].

Die Erklärung für das Problem einer „zu tiefen“ im Gegensatz zur „zu flachen“ Narkose liegt in der teils beträchtlichen interindividuellen Variabilität des Anästhetikabedarfs [DETSCH et al., 2001].

Somit blieb bis vor wenigen Jahren die Kontrolle des Bewusstseins des Patienten als wichtiger Parameter zur Überwachung der individuellen Narkosetiefe, gänzlich unmöglich. Erst mit der Entdeckung des „heutigen“ EEG war es schließlich möglich, elektrische Potentialschwankungen über dem Cortex nicht-invasiv abzuleiten. Die Auswertung gestaltete sich aber als zu komplex und zeitaufwendig, als dass dies intraoperativ möglich gewesen wäre. Mit der Einführung der beiden Monitorsysteme BIS und Narcotrend schließlich gelang es intraoperativ direkt und ohne Zeitverlust, anhand von Zahlen-Scores, den Wachheitszustand des narkotisierten Patienten zu bestimmen und somit eine wichtige Lücke in der Narkoseüberwachung zu schließen [LIU et al., 1996; GAN et al., 1997; SONG et al., 1997; GLASS et al., 1997; ISELIN-CHAVES et al., 1998; KATOH et al., 1998; KEARSE et al., 1998; STRUYS et al., 1998].

Ein Zusammenhang zwischen den gemessenen BIS-Werten und der Konzentration verschiedener Anästhetika konnte in diversen Studien festgestellt werden. Diese waren unter anderem Propofol [DOI et al., 1997; STRUYS et al., 1998; ISELIN-CHAVES et al., 1998], Midazolam [LIU et al., 1996; GLASS et al., 1997] und Thiopental [FLAISHON et al., 1997], ebenso für die Inhalationsanästhetika Desfluran [HANS et al., 1999], Sevofluran [KATOH et al., 1998] und Isofluran [GLASS et al., 1997].

Mit dem Narcotrend-Monitor untersuchten KREUER et al. [2002], inwieweit die Narcotrend-Stadien mit der endexpiratorischen Desflurankonzentration bei der Narkoseausleitung einer Desfluran-Remifentanyl-Narkose korrelieren. Gleichzeitig wurde der Verlauf der angezeigten Narcotrend-Stadien während der Narkoseausleitung dokumentiert und analysiert. Insgesamt wurden bei der Untersuchung 400 Datenpaare bei 50 elektiv-orthopädischen Patienten [44,4 ± 13,0 Jahre] erhoben. Die abhängig vom Narcotrend-Stadium gemessenen mittleren Desflurankonzentrationen waren signifikant unterschiedlich: bei Stadium A und B (wacher Patient, geringe Sedierung) 0,5 Vol.%, bei C (oberflächliche Anästhesie) 0,3 ± 0,7 Vol.%, bei D (Allgemeinanästhesie) 0,8 ± 1,7 Vol.% und bei Stadium E (tiefe Allgemeinnarkose) 1,0 ±

3,6 Vol.%. Während der Auswaschphase des Gases kam es mit Abnahme der Gas-Konzentration zu einer Umverteilung der Narcotrend-Stadien von E/ D/ C zu A/ B.

In einer vorangegangenen Studie von KREUER et al. [2004] konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Narcotrend und BIS-Monitor zur Steuerung der individuellen Narkosetiefe bei einer Propofol-Remifentanil-Narkose zu einer signifikanten Reduktion der Aufwachzeiten und des Propofol-Verbrauches geführt hatten. Außerdem konnte am Verbrauch des Vasopressors Akrinor als Parameter für die hämodynamische Stabilität, festgestellt werden, dass der Verbrauch in den EEG-gesteuerten Gruppen im Vergleich zu einer Standard-Narkose-Gruppe deutlich geringer ausfiel.

In der vorliegenden klinischen Studie untersuchten wir die Effekte von Narcotrend- und BIS-Monitoring versus einer Standard-Narkose-Gruppe bei Sevofluran-Remifentanil geführten, balancierten Anästhesien.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob es mit Hilfe der beiden EEG-Monitorsysteme möglich ist, die Anästhesiesteuerung zu optimieren und dadurch Aufwachzeiten zu beschleunigen, bessere hämodynamische Stabilität zu gewährleisten, sowie den Narkotikaverbrauch zu reduzieren.

Unsere Ergebnisse zeigen dass sowohl der Narkosemittelverbrauch, als auch die hämodynamische Stabilität zwischen allen Gruppen vergleichbar waren.

Ein zeitsparender Effekt durch EEG-Monitoring unter o.g. Narkoseverfahren, konnte in der Narcotrendgruppe gegenüber der Standard- und BIS-Gruppe nachgewiesen werden.

Die Hämodynamik war in allen drei Gruppen vergleichbar, die Unterschiede ebenfalls nicht signifikant.

5.1 Studiendesign

Die Narkoseführung während unserer Studie erfolgte nach einem im Voraus festgelegten Studienprotokoll.

Zweck dieses Vorgehens ist es, die Ausgangs- und Verlaufsbedingungen der einzelnen Studiengruppen vergleichbarer zu gestalten sowie die Dokumentation zu verbessern und zu vereinfachen.

Beispielsweise erhielten unsere Patienten alle einmalig am OP Morgen Midazolam 7,5 mg per oral als Prämedikation. Auf diese Weise versuchten wir, die Ausgangsbedingungen aller Patienten einander anzunähern. Wir entschieden uns für Midazolam als Benzodiazepin der Wahl, da es von allen übrigen zur Prämedikation geeigneten Anxiolytika vom Benzodiazepin Typ die kürzeste Halbwertszeit aufweist und somit die geringste Beeinflussung der Aufwachzeiten hervorruft.

Das Studienprotokoll gab noch weitere Punkte in der Narkoseführung obligat vor. So wurde nach Narkoseeinleitung die Remifentanil Dosierung auf 0,2 µg/kg/min reduziert und weitere notwendige Veränderungen der Narkosetiefe ausschließlich durch Änderung der Sevofluran Konzentration durchgeführt. Diese strikte Handhabung bringt zwar eine größere Vergleichbarkeit der Studiengruppen untereinander, allerdings entspricht die Arbeitsweise nicht ganz der klinischen Realität.

5.2 Aufwachzeiten

Betrachtet man die Tiefe der Narkose während der Dauer des Eingriffes in den untersuchten Gruppen, stellt man fest, dass der einzige Weg zum Erreichen einer beschleunigten Aufwachzeit eine optimierte Reduktion des Narkosegases in den letzten fünfzehn Minuten vor dem erwarteten Ende des chirurgischen Eingriffes ist; ebenso, wie im Studienprotokoll vorgegeben.

Die EEG-gesteuerte Titration mittels Neuromonitoring hat hier gegenüber der klinisch-gesteuerten Titration geringe Vorteile, dies gilt allerdings nur dann, wenn eine Titration zum Operationsende überhaupt möglich ist.

In unserer Studie erwachten die Patienten der EEG-kontrollierten Gruppen schneller aus der Narkose, als die der Standard-Narkose-Gruppe. Allerdings handelte es sich hierbei um Zeitdifferenzen von weniger als 2 Minuten, was im klinischen Alltag eher eine marginale Zeitspanne darstellt.

Die Wahl der Hypnotika scheint eine bedeutende Rolle zu spielen: so sind die Aufwachzeiten in der Standard-Verfahrens-Gruppe mit Sevofluran kürzer als die EEG-gesteuerten unter beispielsweise Isofluran [YASUDA, 1991; KREUER et al, 2009].

Patienten wachen nach einer Desfluran oder Sevofluran Anästhesie schneller auf, ihre kognitiven Funktionen kehren schneller zurück [SCHOLZ J, TONNER PH, 1997], als nach Isofluran Narkose [KREUER et al 2005; Yasuda, 1991]. Wenn man die beiden neueren Inhalationsanästhetika, Desfluran und Sevofluran, miteinander vergleicht erkennt man, dass Desfluran zum schnellsten Erwachen führt [DUPONT J et al, 1999; NATHANSON MH et al, 1995, KREUER et al, 2005]. Zurückzuführen ist dies sicherlich auf die unterschiedliche chemischen Strukturelemente der beiden Gase und den damit verbundenen unterschiedlichen Eigenschaften von An- und Abflutung aus den einzelnen Geweben [Yasuda, 1990].

In der vorliegenden Studie betrug die Zeit bis zum Öffnen der Augen $6,1 \pm 2,7$ min für das Standard-Narkose-Prozedere, $4,2 \pm 2,2$ min bei Narcotrend geführten Narkose ($p < 0,05$ vs. Standard-Narkose) und $5,5 \pm 2,2$ min für die BIS-Patientengruppe.

In einer 2008 veröffentlichten Studie von KREUER et al, welche unter vergleichbarem Studienprotokoll die Desfluran- Remifentanil gesteuerte Narkoseführung untersuchte wurden Aufwachzeiten wie folgt festgestellt: Standard- Narkosegruppe $4,7 \pm 2,2$ min, Narcotrend- Studiengruppe $3,7 \pm 2,0$ min und BIS- Gruppe $4,2 \pm 2,2$ min.

Im Vergleich dazu kommt eine Isofluran- Remifentanil- Studie zu den folgenden Ergebnissen: Standardverfahrens- Gruppe: $8,5 \pm 3,1$ min, BIS- Gruppe $7,1 \pm 2,5$ min, sowie Narcotrend- Gruppe $6,8 \pm 2,2$ min.

5.3 Anästhetikaverbrauch

Der Verbrauch an Remifentanil in allen untersuchten Gruppen war nicht unterschiedlich. KREUER et al. [2003, 2008] fanden in zwei Studien an orthopädischen Patienten keine signifikanten Unterschiede im mittleren Remifentanil- Verbrauch bei der Kontrollgruppe sowie der Narcotrend- und BIS- Gruppe.

ELLERKMAN et al. [2006] analysierten 14 Studien, welche eine Reduktion des Anästhetikaverbrauchs mittels BIS-Titration im Vergleich zu Narkosen mit Standardvorgehen gezeigt hatten. Sie fanden heraus, dass die Summe der Narkosemitteleinsparung signifikant mit den BIS-Mittelwerten der BIS-titrierten Gruppen korreliert. Noch eindrücklicher wird die Einsparung sichtbar, vergleicht man die Mittelwerte BIS-titrierter Gruppen mit den BIS-Mittelwerten bei regulär durchgeführten Narkosen. Der mittlere BIS-Wert einer Standard-Narkose-Gruppe erreichte laut ELLERKMAN et al. in allen 14 Studien einen Wert von $42,6 \pm 3,2$. Der durchschnittliche BIS-Mittelwert in allen 14 Studien, die durch ELLERKMAN et al. [2006] analysiert wurden betrug $49,9 \pm 5,4$.

Die BIS-Werte in der Standardgruppe unserer Studie sind vergleichbar mit dem Durchschnitt der o.g. 14 BIS- Studien bei $[47 \pm 8]$. Eine mögliche Erklärung hierfür ist wahrscheinlich ein positiver Lerneffekt aufgrund der klinischen Erfahrung mit EEG-gesteuerten Narkosen in unserer Klinik. Des Weiteren wurden in unserer Studie alle Patienten vom selben erfahrenen Anästhesisten narkotisiert.

Hierzu zeigten HADZIDIAKOS et al. [2006], dass Anästhesisten mit mehr als 4 Jahren Berufserfahrung eine exaktere Einschätzung der Narkosetiefe haben als unerfahrene Anästhesisten mit weniger als 2 Jahren Erfahrung.

Das EEG ist ein biologisches Signal, mit eigener zeitlicher Inhärenz. Wenn man dies bedenkt, einschließlich der großen intraoperativen Variabilität des chirurgischen Stimulus, versteht man leicht, dass in den meisten Studien eine größere Anzahl von BIS-Werten geringfügig unterhalb des vorgegebenen Zielwertes liegen, da sich die meisten

Anästhesisten tendenziell eher dazu entschließen sich bei tiefen BIS-Werten zu irren, als bei hohen BIS-Werten, da letztere womöglich mit der Gefahr einer intraoperativen Awareness oder Patientenbewegungen verbunden sein könnten.

Auch in unserer Studie befanden sich die meisten BIS-Werte etwas tiefer als der im Studienprotokoll geforderte Zielwert von „50“ [47 ± 7] und bestätigten somit die Ergebnisse anderer EEG-Studien [BRUHN et al., 2005; WONG et al., 2002; LUGINBÜHL et al., 2003; BANNISTER et al., 2001]. Eine Ausnahme stellt eine Studie von SONG [1997] dar, in der die Durchschnittswerte in den BIS-titrierten Gruppen bei „60“ (Desfluran Gruppe) und „62“ (Sevofluran Gruppe) angesiedelt waren. Allerdings waren hierbei die Anzahl der vorübergehenden Beatmungsdruckanstiege, Husten und Bewegungen in der BIS- titrierten Gruppe wesentlich höher, als in der Kontrollgruppe.

Zusammenfassend kann man sagen, dass in Kombination mit einem erfahrenen Anästhesisten und einer konservativ, titrierten EEG gesteuerten Narkose das Einsparungspotential bei kleineren orthopädischen Eingriffen mit Sevofluran und Remifentanyl, begrenzt ist.

5.4 BIS- versus Narcotrend

Das Roh-EEG ist so komplex, dass eine sinnvolle, quantitative Analyse parallel zu einer Narkose nicht möglich ist; aus diesem Grund wurde das Roh-EEG mathematisch bearbeitet und so mittels BIS- oder Narcotrend-Monitor eine einfache visuelle Darstellung erreicht. Eine frühere Studie bestätigte eine enge Korrelation zwischen BIS und Narcotrend Index, allerdings liegen den beiden zwei völlig unterschiedliche mathematische Algorithmen [RAMPIL, 1998; KREUER et al. 2006] zugrunde, welche einen einfachen 1:1 Transfer von BIS nach Narcotrend oder auch umgekehrt unmöglich machen.

Vergleichbarer Medikamentenverbrauch und ähnliche BIS-Werte bzw. Narcotrend-Werte in der BIS-Gruppe/ Narcotrend-Gruppe bestätigen die geforderten Zielwerte von „50“ beim BIS- und „60“ beim Narcotrend-Monitor. Nicht zuletzt zeigen die etwas höheren Narcotrend-Werte in der Narcotrend-Gruppe, verglichen mit den Narcotrend-Werten der BIS-Gruppe, dass die gewählten Zielwerte von „60“ (Narcotrend) und „50“ (BIS) sich zwar sehr nahe kommen aber nicht identisch sind. Dies gilt ebenfalls für den Vergleich der Aufwachzeiten, die in der Narcotrend-Gruppe im Vergleich zur BIS-Gruppe etwas kürzer ausfielen. Man sollte diese Aspekte für nachfolgende klinische Studien in denen man unterschiedliche EEG-Parameter vergleicht nicht außer acht lassen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sowohl BIS- als auch Narcotrend-Monitoring zu leicht verkürzten, Aufwachzeiten führt, sofern es sich um Sevofluran-, Desfluran- und auch Isofluran-Remifentanil-Narkosen handelt, allerdings ist dies in allen genannten Gruppen nicht notwendigerweise auch mit einer Reduktion des Medikamentenverbrauches vergesellschaftet.

5.5 Hämodynamik

Bezüglich der Hämodynamik bleibt festzuhalten, dass das Patientenkollektiv der BIS-Gruppe mit 19-maliger Gabe eines Vasopressors im Vergleich mit den beiden anderen Gruppen: Narcotrend 27 und Standard 29, am wenigsten Bedarf an medikamentöser Kreislaufstabilisierung hatten, allerdings erreichen auch hier die festgestellten Unterschiede keine statistische Signifikanz.

In vorhergehenden Studien konnte bereits gezeigt werden, dass durch die intraoperative Verwendung von Remifentanil eine bessere Stressabschirmung als bei Verwendung anderer Opioide möglich ist [Engoren M et al, 2001; Wilhelm W, 2002]. Allerdings betonten die Autoren hierbei auch, dass es dadurch mitunter zu behandlungsdürftigen Blutdruckabfällen kommen kann.

Dies bestätigte sich in allen, durch unsere Arbeitsgruppe durchgeführten „gasgeführten“ EEG- gesteuerten Narkosestudien und ließ sich auch durch Einsatz der verwendeten EEG-Monitore nicht verhindern.

5.6 Fazit

Am Ende der Untersuchung bleiben auch in Zusammenschau der Ergebnisse vorangegangener Studien folgende Rückschlüsse.

Die Aufwachzeiten in der vorliegenden Studie sind nachweislich verkürzt, allerdings handelt es sich lediglich um maximal zwei Minuten im Vergleich zu einer Standardnarkose, was im klinischen Alltag eine sehr geringe Zeitersparnis darstellt.

Zur besseren Prävention einer intraoperativen Wachheit (Awareness) [Liu J et al, 1997; Kerssens C et al 2003; Faulcauner A Jr 1953; Struys M, 1998] sind beide Monitorsysteme vergleichbare Geräte, welche allerdings mit unterschiedlichen mathematischen Algorithmen arbeiten. Allerdings sollte man gewahr sein, dass durch die mathematische Umwandlung der kontinuierlich eingehenden Signale immer eine leichte zeitliche Verzögerung eintritt. Dies bedeutet, dass man sich nicht ausschließlich auf ein Monitorsystem zur Steuerung der Narkose verlassen sollte, was Studien belegen, in denen es trotz des Einsatzes eines BIS-

Monitors zu intraoperativen Wachheitszuständen gekommen ist [Manberg PJ et, 2001; Schneider G et al, 2002].

Sicherlich sinnvoll ist der Einsatz eines Neuro-Monitorings vor allem in solchen operativen Bereichen sinnvoll, in denen es vermehrt zu Awareness kommt, wie beispielsweise in der Geburtshilfe, der Herzchirurgie oder in der Versorgung von Polytraumatisierten.

Nicht zuletzt sollte vor allem bei Patienten die bereits einmal eine Awareness hatten diese zusätzliche Überwachungsmethode als Standard eingesetzt werden.

Bezüglich der Narkotika ist eine Einsparung möglich, wobei diese bei Propofol geführten EEG gesteuerten Anästhesien deutlich größer ausfällt [KREUER et al, 2001], als dies bei Gasnarkosen der Fall ist [KREUER et al, 2001; 2005].

Ob das Einsparpotential so groß ist, dass dies bei Gasnarkosen die Anschaffung spezieller Monitorsysteme und deren Zubehör und Verbrauchsmaterialien rechtfertigt ist eher zweifelhaft.

Bezüglich der hämodynamischen Stabilität hat sich in unserer Studie keine Überlegenheit der EEG gesteuerten Narkose im Vergleich zu einer klinisch geführten Narkose ergeben. Eine Anschaffung von EEG-Monitoren vor diesem Hintergrund ist aus unserer Sicht unnötig.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, Henson LG, Batenhorst RL, Fox AW, Camporesi EM: Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil or alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther.* 1005;274 (1): 34-39

Bacon R, Chandrasekan V, Haigh A, Roston BD, Royston D, Sundt T: Early extubation after open-heart surgery with total intravenous anaesthetic technique. *Lancet* 1995;345 (8942): 133-134

Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS. The effect of bispectral index monitoring an anesthetic use and recovery in children anesthetized with Sevofluran in nitrous oxide. *Anesth Analg* 2001; 92: 877-881

Basar H, Ozcan S, Buyukkocak U, Akpinar S, Apan A. Effect of bispectral index monitoring on Sevofluran consumption. *Eur J Anaesth* 2003; 20: 396-400

Bender R, Schultz B, Grouven U. Classification of EEG Signals into General Stages of Anaesthesia in Real-Time Using Autoregressive Models. In: Opitz O, Lausen B, Klar R (eds.) *Information and Classification – Concepts, Methods and Applications. Proceedings of the 16th Annual Conference of the „Gesellschaft für Klassifikation e.V.“, University of Dortmund, April 1-3, 1992*

Bispectral Index Monitor A-2000 Version 3.0, Stand 2000, Aspect Medical Systems, Natick, USA

Bruhn J, Kreuer S, Bischoff P, Kessler P, Schmidt GN, Grzesiak A, Wilhelm W. Bispectral index and A-line AAI index as guidance for desflurane-remifentanil anaesthesia compared with a standard practice group: a multicentre study. *Br J Anaesth.* 2005 ; 94: 63-69

Der Chirurg, Volume 80, Number 8, 687-689, DOI: 10.1007/s00104-009-1675-2

Detsch O. Intraoperative Wachheit: Monitoring und Vermeidung. *Anaesthesiol Intensivmed* 2001; 42:354 (Abstract)

Dupont J, Tavernier B, Ghosez Y, et al. Recovery after anaesthesia for pulmonary surgery: desflurane, sevoflurane and isoflurane. *Br J Anaesth* 1999; 82: 355-359

Doi M, Gajraj J, Mantzaridis H, Kenny C. Relationship between calculated blood concentrations of propofol and electrophysical variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *British Journal of Anaesthesiology* 1997; 82:827-830

Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL: The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI-87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79 (5): 881-892

Egan TD: Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinetic* 1995; 29 (2): 80-94

Ellerkmann RK, Kreuer S, Wilhelm W, Roepcke H, Hoeft A, Bruhn J. Reduction in anaesthetic drug consumption is correlated with mean titrated intra-operative bispectral index values. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 1244-1249

Engoren, M., G. Luther, and N. Fenn-Buderer, A comparison of fentanyl, sufentanyl, and remifentanyl for fast-track cardiac anesthesia. *Anesth Analg*, 2001. 93(4): p. 859-64.

Faulcauner A Jr: Correlation of concentrations of ether in arterial blood with electroencephalographic patterns occurring during ether-oxygen and nitrous oxide, oxygen and ether anesthesia of human surgical patients. *Anesthesiology* 1953; 13: 361

Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Consciousness after thiopental or propofol: Bispectral index and the isolated forearm technique. *Anaesthesiology* 1997; 86:613-619

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, alfentanyl, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 808–815

Garrioch MA, Fitch W. Anaesthesia for carotid artery surgery. *Br J Anaesth* 1993; 71: 569-579

Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. *Anaesthesiology* 1997;86:836-847

Glass PS, Pharmacology of remifentanil. *Eur J Anaesthesiol Suppl*, 1995. 10: p. 73-4.

Glass PSA: Prevention of Awareness during Total Intravenous Anesthesia. *Anesthesiology* 1993;78: 399-400

Guignard B, Coste C, Menigaux C, Chauvin M. Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001; 45: 308-314

Hadzidiakos D, Nowak A, Laudahn N, Baars J, Herold K, Rehberg B: Subjective assessment of depth of anaesthesia by experienced and inexperienced anaesthetists. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23:292-299

Hans P, Lecoq P, Brichant F, Dewandre P, Lamy M. Effect of epidural bupivacaine on the relationship between the bispectral index and the end-expiratory concentrations of desflurane. *Anaesthesia* 1999;54:899-908

Iselin-Chaves I, Flaishon R, Sebel P, Howell S, Gan T, Sigl J, Ginsberg B, Glass PS. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness and the bispectral index. *Anesth Analg* 1998; 87:949-955

Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the international federation of electroencephalography and clinical neurophysiology. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1958; 10:321-375

Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anaesthesiology* 2000; 93:1336-1344

Jones J. Hearing and memory in anaesthetised patients. *BMJ* 1986; 292:1291-1293

Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anaesthesia induced by Sevofluran. *Anaesthesiology* 1998;88:642-650

Kearse L, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anaesthesiology* 1998; 88:25-34

Kerssens C, Klein J, Bonke B: Awareness: Monitoring versus remembering what happened. *Anesthesiology* 2003; 99: 570-5

Kreuer S, Bruhn J, Stracke C, Aniset L, Silomon M, Larsen R, Wilhelm W. Narcotrend or bispectral index monitoring during desflurane-remifentanil anesthesia: A comparison with a standard practice protocol. *Anesth Analg* 2005; 101: 427-434

Kreuer S, Wilhelm W, Schroeder M, Larsen R. Isofluran - Remifentanil Anästhesie unter Narcotrend- und BIS-Monitoring, im Vergleich mit einer Standard-Narkose, 2005

Kreuer S, Wilhelm W, Biedler A, Brün K, Schoth S, Altmann S, Larsen R. Validierung der automatisierten EEG-Analyse nach Kugler (Narcotrend) durch visuelle Nachbefundung. *Anaesthesiol Intensivmed* 2001; 42:A-508

Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Altmann S, Wilhelm W. The Narcotrend – a new EEG monitor designed to measure the depth of anaesthesia. A comparison with bispectral index monitoring during propofol-remifentanil-anaesthesia. *Anaesthesist* 2001; 50:921-925

Kreuer S, Molter G, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Wilhelm W. Narcotrend-Stadien und endexpiratorische DesfluraneKonzentrationen. *Anaesthesist* 2002; 51:800-804

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

Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Bialas P, Wilhelm W. Comparability of Narcotrend index and bispectral index during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2004; 93:235-240

Kreuer S, Wilhelm W. The Narcotrend monitor. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20:111-119

Kugler J. Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis. Thieme Stuttgart, New York 1981

Larsen, R.; Anästhesie 7. Auflage, Urban & Fischer

Larsen, R.; Anästhesie 8. Auflage, Urban & Fischer

Lemmens HJM: Pharmacokinetic – Pharmacodynamic Relationship for Opioids in Balanced Anaesthesia. *Clinical Pharmacokinetics* 1995;29 (4): 231-242

Loomis AL, Harvey EN, Hobart CA. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol* 1937; 21:127-144

Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anaesthesiology* 1996; 84:64-69

Liu J, Singh H, White PF: Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg* 1997; 84: 185-9

Luginbühl M, Wüthrich S, Petersen-Felix S, Zbinden AM, Schnider TW. Different benefit of bispectral index (BIS) in desflurane and propofol anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:165-173

Lyons G, Macdonald R. Awareness during caesarean section. *Anaesthesia* 1991; 46:62-64

Manberg PJ, Zraket D, Kovitch L, Christman L: Awareness during BIS monitoring. *Anesthesiology* 2001; 95: 546A

Manberg PJ, Zraket D, Kovitch L, Christman L. Awareness during anesthesia with BIS monitoring. *Anesthesiology*, ASA Annual Meeting, October 14 - 18, 2000 San Francisco A1371 2000

Martin J, Faulconer A, Bickford R. Electroencephalography in anaesthesiology. *Anaesthesiology* 1959; 20:359-373

Narcotrend-Monitor Version 4.0 AF, Monitortechnik, Bad Bramstedt

Nathanson MH, Fredman B, Smith I, White PF: Sevoflurane versus desflurane for outpatient anesthesia: a comparison of maintenance and recovery profiles. *Anesth Analg* 1995; 81: 1186-1190

Open drug database, Schweiz; <http://ch.oddb.org/de/gcc/resolve/pointer/%3A!fachinfo,24376990>

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: 613–619

Pavlin JD, Souter KJ, Hong JY, Freund PR, Bowdle TA, Bower JO. Effects of bispectral index monitoring on recovery from surgical anesthesia in 1,580 inpatients from an academic medical center. *Anesthesiology* 2005; 102: 566-573

Pedersen T, Johansen H. Serious morbidity attributable to anaesthesia: consideration for prevention. *Anaesthesia* 1989; 44:504-508

Pichlmayr. Das Elektroenzephalogramm in der Anästhesie. Grundlagen, Anwendungsbereiche, Beispiele. Springer Berlin Heidelberg New York 1983

Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002

Rampil IS, Lockhart SH, Zwass MS, Peterson N, Yasuda N, Eger EI II, Weiskopf RB, Denmark MC: Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: minimum alveolar concentration. *Anesthesiology* 1991;74: 429-433

Ranta S, Laurila R, Saario J, Ali-Melkkila T, Hynynen M. Awareness with recall during general anaesthesia: Incidence and risk factors. *Anesth Analg* 1998; 86:1084-1089

Rossaint R, Werner C, Zwissler B, „Die Anästhesiologie. Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin.“; Springer, Berlin; 2. Auflage 2008

Rosow C, Manberg PJ: Bispectral Index Monitoring. *Annual of Anesthetic Pharmacology* 1998;2:89-107

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

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

Scholz J, Tonner PH. Desfluran und Sevofluran – eine Zwischenbilanz. *Anaesthesist* 1997; 46:816-825

Schüttler J: Remifentanil: klinische Pharmakologie. Anästhesie intravenös, Abstractband zum Symposium „Neue Pharmaka für die Anästhesie“, Köln, 16.3.1996

Schultz B, Grouven U, Schultz A. Automatic classification algorithms of the EEG monitor Narcotrend for routinely recorded EEG data from general anaesthesia: a validation study. *Biomed Tech* 2002; 47: 9–13

Schultz B, Kreuer S, Wilhelm W, Grouven U, Schultz A. Der Narcotrend-Monitor: Entwicklung und Interpretationsalgorithmus. *Anaesthesist* 2003; 52: 1143–1148

Schultz B, Grouven U. Classification of EEG signals into general stages of anesthesia in real-time using autoregressive models. In: Opitz O, Lausen B, Klar R (Eds.). *Information and classification – concepts, methods and applications. Proceedings of the 16th Annual Conference of the „Gesellschaft für Klassifikation e.V.“*, University of Dortmund, April 1–3, 1992

Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC Jr, Muir KT, Szlam F: Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesth Analg* 1995;80 (5): 990-993

Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 842–848

Struys MM, De Smet T, Versichelen LFM. Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using bispectral index as the controlled variables versus “standard practice” controlled administration. *Anesthesiology* 2001; 95: 6-17

Struys M, Versichelen L, Byttebier G, Mortier E, Moerman A, Rolly G: Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. *Anaesthesia* 1998; 53: 4-12

Schneider G, Wagner K, Reeker W, Hanel F, Werner C, Kochs E: Bispectral Index (BIS) may not predict awareness reaction to intubation in surgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2002; 14: 7-11

Schultz B, Schultz A, Grouven U. Sleeping Stage Based Systems (Narcotrend). In: Bruch H-P et al. (eds). *New Aspects of High Technology in Medicine.* Monduzzi Editore, Bologna 2000:285-291

Schultz B, Grouven U, Schultz A. Automatic classification algorithms of the EEG monitor Narcotrend for routinely recorded EEG data from general anaesthesia: a validation study. *Biomed Tech* 2002; 47:9-13

Schultz B, Kreuer S, Wilhelm W, Grouven U, Schultz A. Der Narcotrend-Monitor, Entwicklung und Interpretationsalgorithmus. *Anaesthesist* 2003; 52:1143-48

Schulz KF. Randomised trials, human nature, and reporting guidelines. *Lancet* 1999; 31: 596-598

Struys M, Versichelen L, Byttebier G, Motier E, Moerman A, Rolly G. Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. *Anaesthesia* 1998; 53:4-12

Thiel H, Roewer N, „Anästhesiologische Pharmakotherapie“ 2. Auflage; Thieme

Ulrich G. *Psychiatrische Enzephalographie.* Gustaf Fischer Verlag: Jena, Stuttgart, New York 1994

Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC Jr, Muir KT: Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993;79: 893-903

White PF, Ma H, Tang J, Wender RH, Sloninsky A, Kariger R. Does the use of electroencephalographic bispectral index or auditory evoked potential index monitoring facilitate recovery after desflurane anesthesia in the ambulatory setting? *Anesthesiology* 2004; 100: 811-7

Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.). Überwachung der Narkosetiefe (2. Auflage). Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2006

Wilhelm W, et al. Remifentanil. An update. *Anaesthesist*, 2003. 52(6): p. 473-494

Wilhelm W, Grüneß V, Kleinschmidt S, Larsen R. Anästhesie-Konzepte mit Remifentanil. *Anästhesiol Intensivmed* 1998; 39: 353-361

Wilhelm W, Kreuer S, Larsen R: Narcotrend-Studiengruppe. Narcotrend-EEG-Monitoring bei total intravenöser Anästhesie. *Anaesthesist* 2002; 51: 980-8

Wilhelm W et al., Comparison of the effects of remifentanil or fentanyl on anaesthetic induction characteristics of propofol, thiopental or etomidate. *Eur J Anaesthesiol*, 2002. 19(5): p. 350-6.

Wilhelm W, Kreuer S. Das interpretierte EEG als Überwachungsverfahren in der Anästhesiologie. *Anaesthesiol Intensivmed* 2003, 44:8-15

Wong J, Song D, Blanshard H, Grady D, Chung F. Titration of isoflurane using BIS index improves early recovery of elderly patients undergoing orthopaedic surgeries. *Can J Anesth* 2002; 49:13-18

Yasuda N, Targ AG, Eger EI, Johnson BH, Weiskopf RB. Pharmacokinetics of desflurane, Sevofluran, isoflurane, and halothane in pigs. *Anesth Analg* 1990; 71: 340-348

Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI 2nd, Weiskopf RB, Liu J, Laster M, Taheri S, Peterson NA. Comparison of kinetics of Sevofluran and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1991; 72: 316-324

Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annila P, Korttila K. EEG bispectral index monitoring in Sevofluran or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 545–549

Statistische Auswertungen wurden unter Verwendung des kommerziell erhältlichen Software-Paketes SigmaStat (Version 2.03), die graphischen Darstellung wurde mit dem Zeichenprogramm SigmaPlot 2000 (Version 6.0, SPSS GmbH, Erkrath, Deutschland) durchgeführt.

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS/ GLOSSAR

Abb.	Abbildung
ASA	American Society of Anaesthesiologists
AWR	Aufwachraum
BIS	Bispectral Index Scale
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
DBP	diastolic blood pressure
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
et CO ₂	endtidale Kohlenstoffdioxidkonzentration
ggf.	gegebenenfalls
HF	Herzfrequenz
HR	heart rate
Hz	Hertz
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kΩ	Kilo-Ohm
l	Liter
m	männlich
MAC	mittlere alveoläre Konzentration
mg	Milligramm
min	Minute(n)
ml	Milliliter
n	Patientenanzahl
NCT	Narcotrend
NIBP	non-invasive blood pressure
n.s.	nicht signifikant
O ₂	Sauerstoffpartialdruck
o.g.	oben genannt
ppm	parts per million
pts	patient(s)

s	Sekunde(n)
SAP	systolic arterial pressure
sek.	Sekunde(n)
SBP	systolic blood pressure
SD	Standard Abweichung
SEF	spektrale Eckfrequenz
SEF95	spektrale Eckfrequenz unter der sich 95% der Gesamtpower befinden
SQI	Signalqualitätsindex
SR	supression ratio
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
Vol.%	Volumen-Prozent
vs.	Versus
w	weiblich
µg	Mikrogramm
z.B.	zum Beispiel

8 DANK

Ganz herzlich möchte ich allen danken, die an der Entstehung und Fertigstellung dieser Arbeit mitgewirkt haben. Allen voran Herrn Professor Dr. med. Reinhard Larsen, Herrn Prof. Dr. med. Sascha Kreuer und Herrn Dr. med. M. A. Stephan Ziegeler.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinem Kollegen Dr. med. Matthias Schröder bedanken für die geleistete Unterstützung.

Außerdem bedanke ich mich herzlich für die kollegiale Zusammenarbeit mit meinen orthopädischen Kollegen, die hin und wieder kleinere Verzögerungen im Tagesablauf mit Fassung trugen sowie dem anästhesiologischen Pflegepersonal, die trotz der von Ihnen geforderten Zusatzarbeit für einen jederzeit reibungslosen Ablauf sorgten.

Meine lieben Eltern, ohne Euren unermüdlichen und liebevollen Beistand emotionaler aber auch monetärer Art wäre für mich manche Hürde, gerade während des Studiums, nicht so leicht zu nehmen gewesen. Bei Euch finde ich immer ein offenes Ohr und eine Tür die mir jederzeit offen steht.

Meinem Ehemann Tim, Du warst mir eine sehr ausdauernde und mitunter auch hartnäckige Unterstützung und Hilfe in jeder Beziehung.

9 LEBENSLAUF

Ich wurde am 19.09.1976 als Tochter von Brigitte Thielen geb. Diel, Bürokauffrau und Gerhard Thielen, Diplom Verwaltungswirt, in Koblenz geboren.

Von 1983 bis 1987 besuchte ich die Pestalozzi-Grundschule in Koblenz, anschließend das Bischhöfliche-Cusanus-Gymnasium in den Jahren 1987 bis 1996.

Nach dem Abitur im Sommer 1996 begann ich im Dezember 1996 ein freiwilliges soziales Jahr im Rettungsdienst des Deutschen Roten Kreuzes und absolvierte eine Ausbildung zur Rettungssanitäterin.

Im Oktober 1997 nahm ich mein Medizinstudium an der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar auf.

Im März 2000 bestand ich das Physikum.

Das erste Staatsexamen absolvierte ich im August 2001, das zweite Staatsexamen im Sommer 2003.

Am 02.11.2004 schloss ich mit dem dritten Staatsexamen das Medizinstudium erfolgreich ab.

Von Dezember 2004 bis 31.03.2008 arbeitete ich als Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes.

Zum 01.04.2008 verlegte ich meinen Lebensmittelpunkt nach Frankfurt und arbeite seither an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik.

Am 14.07.2010 absolvierte ich mit Erfolg meine anästhesiologische Facharztprüfung und bin seit 01.11.2011 als Oberärztin an der Unfallklinik tätig.

10 PUBLIKATIONEN

Kreuer S, Wilhelm W, Ziegeler S, Keller O, Schneider S, Schröder M, Thielen T, Bruhn J. Narcotrend or BIS monitoring during isoflurane- or Sevofluran-remifentanil anaesthesia – a comparison with a standard practice group.

European Journal of Anaesthesiology, Ausgabe 22 (2005)