

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

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

Inauguraldissertation
an der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von
Matthias Schröder
2010

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	1
2	SUMMARY	2
3	EINLEITUNG	4
3.1	Definitionen	5
3.2	Klinische Einschätzung der Narkosetiefe	6
3.2.1	PRST Score nach Evans	6
3.2.2	Isolierte Unterarmtechnik nach Tunstall	7
3.3	Das EEG in der Anästhesie	8
3.3.1	Das normale EEG	8
3.3.2	EEG Veränderungen während Allgemeinanästhesie	11
3.3.3	Verschiedene EEG-Parameter	13
3.3.4	Der BIS Monitor	16
3.3.5	Der Narcotrend Monitor	17
3.4	Intraoperative Wachheit	20
3.5	Optimierung der Aufwachzeiten	22
3.5.1	Optimierung der Aufwachzeiten durch BIS Monitoring	22
3.5.2	Optimierung der Aufwachzeiten durch Narcotrend – Monitoring	24
3.6	Pharmakologie	27
3.6.1	Remifentanyl	27
3.6.2	Volatile Anästhetika	29
3.6.3	Isofluran	31
3.7	Zusammenfassung	32
4	FRAGESTELLUNG	33
5	METHODIK	34
5.1	Ein- und Ausschlusskriterien	34
5.2	Patientengruppen	35
5.2.1	Standard Gruppe	35
5.2.2	BIS und Narcotrend Gruppe	35
5.3	Vorbereitungen	36
5.3.1	Allgemeine Vorbereitungen	36
5.3.2	Anschluss des EEG Monitors	36
5.3.3	Messung des Verbrauchs an Inhalationsanästhetikum	38
5.4	Studienprotokoll	38
5.4.1	Narkoseeinleitung	38
5.4.2	Intraoperatives Monitoring	39
5.4.3	Intraoperative Narkosesteuerung	39
5.4.4	Narkoseausleitung	40
5.4.5	Aufwachraum und Sonstige Maßnahmen	41
5.4.6	Postoperative Visite	41
5.5	Statistik	42
6	ERGEBNISSE	43
6.1	Demografische Daten	43
6.2	Aufwachzeiten	45
6.3	BIS und Narcotrend Werte	46
6.4	Medikamentenverbrauch	48
6.5	Kreislaufverhalten	50
6.6	Postoperative Befragung	52
7	DISKUSSION	53
7.1	Studiendesign	53
7.2	Medikamentenverbrauch	53
7.3	Aufwachzeiten	55

7.4	Hämodynamik	56
7.5	Vergleich BIS zu Narcotrend	56
7.6	Intraoperative Awareness	57
7.7	Ausblick	57
8	LITERATURVERZEICHNIS	59
9	ABKÜRZUNGSVERZEICHNISS	69
10	LEBENS LAUF	71
11	DANKSAGUNG	72

1 ZUSAMMENFASSUNG

Die Überwachung der Narkosetiefe beruht auch heute noch weitestgehend auf klinischen Parametern wie Herzfrequenz, Blutdruck, Schweißsekretion, sowie auf der Erfahrung des Anästhesisten. Diese Parameter erweisen sich aber gerade bei opioidlastigen balancierten Anästhesieverfahren als zu unsicher, mit weitreichenden Folgen für den Patienten. So ist die intraoperative Wachheit nur eine, wenn auch seltene Komplikation einer fehlerhaft eingeschätzten Narkosetiefe.

Auf dem kommerziellen Markt gibt es mittlerweile mehrere EEG Monitore, die mittels mathematischer Algorithmen ein abgeleitetes Roh EEG in einen numerischen Wert umwandeln. Mit diesem Wert soll eine konkrete Einschätzung der aktuellen Narkosetiefe möglich sein.

In der vorliegenden doppelblind randomisierten Studie wurde der Narcotrend Monitor (MonitorTechnik, Deutschland) und der BIS Monitor (Aspect, USA) bei einer Isofluran-Remifentanil Narkose miteinander und gegenüber einer traditionell gesteuerten Narkose verglichen.

Die Studie wurde nach Genehmigung durch die Ethik Kommission an 120 erwachsenen Patienten durchgeführt, die sich kleineren orthopädischen Eingriffen unterzogen. Es wurden 3 gleichgroße Gruppen miteinander verglichen, bei denen die Narkose jeweils entweder nach dem BIS Monitor (Zielwert: 50), dem Narcotrend Monitor (Zielwert 60) oder aufgrund der klinischen Einschätzung des Patienten durch den Anästhesisten gesteuert wurde.

Durch einen verblindeten Doktoranden wurden neben den hämodynamischen Parametern auch die Aufwachzeit nach Ende der Isofluran und Remifentanil Zufuhr dokumentiert.

Es stellte sich heraus, dass auch wenn die zugeführte Menge an Isofluran sich in allen drei Gruppen nicht signifikant unterschied, die Aufwachzeiten sowohl in der Narcotrend Gruppe mit $6,8 \pm 2,2$ min als auch in der BIS Gruppe mit $7,1 \pm 2,5$ min im Vergleich zur Standard Gruppe mit $8,5 \pm 3,1$ min signifikant kürzer waren.

Die Verwendung von BIS oder Narcotrend Monitoren zur intraoperativen Überwachung der Narkosetiefe kann also die Aufwachzeiten signifikant reduzieren, auch wenn damit kein verminderter Verbrauch an Narkosemittel verknüpft ist.

2 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 isoflurane-remifentanil anesthesia versus standard anesthetic practice.

With institutional review board approval and written informed consent 120 adult patients were randomised to receive a isoflurane-remifentanil anesthetic (n=120 pts) controlled either by Narcotrend or by BIS or solely by clinical parameters. Each patient undergoing small elektiv orthopedic-surgery had been written informed with a formular and personally by an anaesthetist a day before. All patients gave their writtten approval to the procedure. Each patient got a 7.5 mg midazolam-premedikation the previous evening and in the morning before surgery. All patients got an isoflurane-remifentanil-anaesthesia and were randomised by an independent person in one of the three study-groups: BIS, Narcotrend or standard-practice. Each anesthesia was controlled by BIS, Narcotrend or solely by clinical parameters. For induction of anesthesia we used 0.4 µg/kg/h remifentanil and 2 mg/kg propofol i.v..

After intubation remifentanil was infused with a constant rate of 0.2 µg/kg/min whereas isoflurane was adjusted with a flow of 1.5 l/min O₂/Air, according to clinical parameters or the following target values: "60" (Narcotrend) or "50" (BIS). In the standard-practice group the isoflurane supply was exclusive controlled by clinical parameters like blood pressure, heartbeat frequency and somatic reaction. In the standard-practice group both monitors couldn't be sawn by the anaesthetist, dependant on the group-membership BIS or Narcotrend 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 ± SD.

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

The gas evaporator had been weight before and after operation and the consumption per minute had been 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 (6,8 ± 2,2 min), and with BIS (7,1 ± 2,5 min) when compared to standard practice (8,5 ± 3,1 min).

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

3 EINLEITUNG

Zur den Hauptaufgaben des Anästhesisten während einer Allgemeinanästhesie gehört die lückenlose Überwachung des Patienten. Dazu steht ihm je nach operativem Eingriff und dem spezifischem Risikoprofil des Patienten ein umfangreiches apparatives Monitoring zur Verfügung:

- EKG zur Überwachung der Herzfrequenz und der elektrischen Herzfunktion
- Nichtinvasive und invasive Blutdruckmessung
- Pulsoxymetrie
- Messung von endexpiratorischer Narkosegaskonzentration
- Messung verschiedener Beatmungsparameter
- Relaxometrie zur Beurteilung der Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxantien

Hierbei ergibt sich schon seit jeher das Problem, dass man damit zwar Störungen des Kreislaufes oder z.B. der Oxygenierung frühzeitig erkennen kann, jedoch nur eingeschränkte Aussagen zur Narkosetiefe möglich sind. Dies beinhaltet für den Patienten vielfältige Gefahren. Während eine zu flache Narkosetiefe neben unerwünschten Bewegungen des Patienten mit kardiovaskulären Reaktionen wie Blutdruckanstieg und Tachykardie einhergeht und im schlimmsten Fall durch intraoperative Awareness zu bleibenden psychischen Problemen des Patienten führen kann, führt eine zu tiefe Narkose ebenfalls zu unerwünschten Kreislaufreaktionen (Hypotonie und Bradykardie). Dies kann im schlimmsten Fall zur Minderdurchblutung von Organen führen [Larsen R, 2002]. Abgesehen von den direkten Folgen einer zu tiefen Narkose für den Patienten, geht damit auch immer eine finanzielle Mehrbelastung einher. So entstehen Kosten durch die unnötig lange Blockierung eines Operationssaals und auch durch den höheren Medikamentenverbrauch. Es liegt daher nahe, die Wirkung der Anästhetika direkt an Ihrem Zielorgan - dem Gehirn - zu messen um damit die Tiefe einer Allgemeinanästhesie besser steuern zu können. Diesen Weg beschritt Berger bereits im Jahr 1928, als er erstmals eine EEG Ableitung bei mit Chloroform betäubten Mäusen durchführte [Berger H, 1928]. Obwohl sich in den nachfolgenden Jahrzehnten das Fachgebiet Anästhesie und die verwendeten Medikamente und Techniken immer weiter entwickelten, blieb die präzise Überwachung der Narkosetiefe weiterhin ein teils ungelöstes Problem.

3.1 Definitionen

Der wohl bekannteste Versuch die verschiedenen Stadien einer Allgemeinanästhesie einzuteilen stammt von dem 1883 in Indianapolis geborenen Arzt Dr. Arthur Guedel [Guedel A, 1920]. Sein besonderes Augenmerk richtete er dabei auf die Reaktion der Pupillen während einer damals typischen Äthernarkose. Er kam dabei zu einer Einteilung in vier Stadien:

1. Stadium der Analgesie
2. Stadium der Exzitation
3. Stadium der chirurgischen Toleranz
4. Stadium der Asphyxie

Da sich diese Einteilung in Ihrer ursprünglichen Form auf eine reine Äther Narkose bezog, kann man sie auf die heutigen modernen Anästhesieverfahren nur noch sehr begrenzt anwenden.

Aufbauend auf den von Guedel gewonnen Erkenntnissen befasste sich auch Woodbridge 1957 mit dem Thema der Narkosetiefe [Woodbridge PD, 1957]. Er unterschied als einer der ersten verschiedene Bestandteile einer Allgemeinanästhesie:

1. Sensorischer Block („Afferent Impulses“): Impulse die normalerweise das Gehirn erreichen würden, werden auf Ihrem Weg dorthin geblockt.
2. Motorische Blockade („Efferent Impulses“): Aus einer absoluten Blockade resultiert eine komplette Muskelrelaxation
3. Blockade von Reflexen: z.B. Arrhythmien, Bronchospasmus
4. Mentale Blockade und Ausschalten des Bewusstseins

Diese Arbeit zeigte, dass Narkose kein einheitlicher Zustand darstellt, sondern ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Einzelbestandteile ist. Dies lässt eine Definition von Narkose sehr schwierig werden. 1987 definierte Prys-Roberts [Prys-Roberts C, 1987] Narkose als einen Bewusstseinsverlust, der durch Medikamente hervorgerufen wird. Die dazugehörige Dämpfung von Reflexen lässt sich durch Medikamente unabhängig voneinander steuern. Noch schwieriger gestaltet sich die Suche nach einer Definition der Narkosetiefe, hier wurde bis heute keine einheitliche Erklärung gefunden. Sebel [Sebel PS, 2001] stellte trotz all dieser Probleme Anforderungen an ein effektives Verfahren zur Messung der Narkosetiefe:

1. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung sollte von dem verwendeten Anästhetikum unabhängig sein
2. Eine evtl. auftretende intraoperative Wachheit sollte erkannt werden
3. Vermeidung von zu hohen als auch zu niedrigen Anästhetika Dosen
4. Möglichkeit bei Narkoseeinleitung und Narkoseausleitung die Narkosetiefe kontinuierlich zu bestimmen
5. Sicheres Erkennen von Fehlerhaften Geräten und Bauteilen

3.2 Klinische Einschätzung der Narkosetiefe

3.2.1 PRST Score nach Evans

Die bisher üblichen Zeichen zur Bestimmung der Narkosetiefe wie Schwitzen, Tachykardie, Hypertonie und Tränenfluss sind nur eingeschränkt zur Beurteilung der Narkosetiefe verwertbar. So zeigten Moerman et al [Moerman N et al, 1993] in ihrer retrospektiven Untersuchung, dass es im Nachhinein nicht möglich war, Patienten die intraoperativ ein Wachheitserlebniss hatten, nur anhand von den in den Narkoseprotokollen eingetragenen Kreislaufparametern (Blutdruck, Herzfrequenz) zu identifizieren.

Evans [Evans JM, 1987] kombinierte die verschiedenen oben aufgeführten vegetativen Zeichen und erstellte einen Punkte Score, der die Überwachung der Narkosetiefe vereinfachen sollte:

Tabelle 1: PRST Score nach Evans

Vegetativer Parameter	Veränderung	Punkte
Systolisch Arterieller Blutdruck (Pressure)	Kleiner Ausgangswert + 15%	0
	Kleiner Ausgangswert + 30%	1
	Größer Ausgangswert + 30%	2
Herzfrequenz (heart rate)	Kleiner Ausgangswert + 15%	0
	Kleiner Ausgangswert + 30%	1
	Größer Ausgangswert + 30%	2
Schweißproduktion (sweating)	Haut trocken	0
	Haut feucht	1
	Sichtbare Schweißperlen	2
Tränenfluss (tear production)	Keine Tränen sichtbar	0
	Tränen bei offenen Augen	1
	Tränen bei geschlossenen Augen	2

Ein PRST Score Wert größer 2 soll demnach eine zu flache Narkose anzeigen. Dieser Score ist allerdings im klinischen Alltag nur eingeschränkt anwendbar und zur Einschätzung der Narkosetiefe nur unzureichend geeignet. So neigen gerade instabile Patienten im hämorrhagischen Schock zu eher hypotonen Blutdruckwerten, die eine zunehmende Wachheit verschleiern. Auch ein Anstieg der Herzfrequenz kann z.B. bei regelmäßiger Einnahme sympatholytischer Substanzen (β -Blocker) ausbleiben.

3.2.2 Isolierte Unterarmtechnik nach Tunstall

Tunstall führte mit seiner isolierten Unterarmtechnik 1977 ein Verfahren ein, dass die große klinische Relevanz von intraoperativer Wachheit weiter unterstrich [Tunstall ME, 1977].

Er legte Patienten während einer Sectio caesarea an einem Arm eine Blutdruckmanschette an, die er kurz vor Einleitung der Narkose etwas über den systolischen Blutdruck aufpumpfte. Damit stellte er sicher, dass der Bereich distal der Manschette nicht durch die Muskelrelaxantien erreicht wurde. Nun sprach er die Patienten nach Narkoseeinleitung und vor Entbindung des Kindes an. Sie sollten einfache Kommandos mit dem „isolierten Arm“ befolgen. Erschreckender Weise waren 33% der Patientinnen in der Lage die Hand des Untersuchers zu drücken [Tunstall ME, 1977; Tunstall ME, 1979]. Schultetus et al führten eine ähnliche Studie durch und kamen hierbei sogar auf 58% [Schultetus et al, 1998]. Obwohl sich die meisten Patienten postoperativ nicht an das intraoperative Geschehen erinnern konnten, kann man doch ohne jeden Zweifel von einer intraoperativen Wachheit sprechen.

Tunstalls Verfahren brachte viele neue Erkenntnisse bezüglich dem Auftreten und der Inzidenz von intraoperativer Wachheit. Es konnte sich trotzdem unter anderem wegen befürchteter Schäden durch die Blutdruckmanschette und den recht kurzen Anwendungszeiten in der Praxis nicht behaupten.

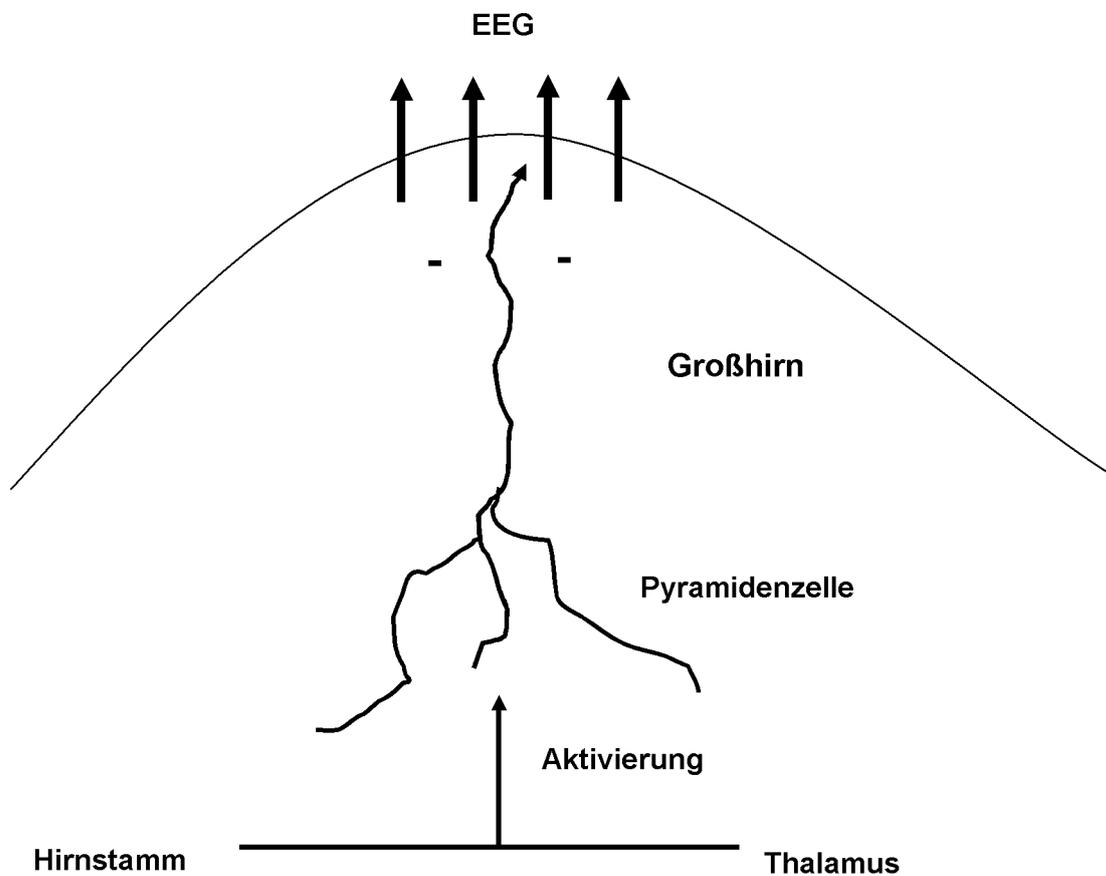
3.3 Das EEG in der Anästhesie

3.3.1 Das normale EEG

Durch die Ableitung eines Elektroencephalogramm (EEG) kann der darin geschulte Arzt mit relativ geringem Aufwand Aussagen über die cerebrale Funktion des Patienten machen. Dieses Verfahren wurde durch den deutschen Psychiater Hans Berger (1873–1941) erstmals am Menschen getestet, nachdem der englische Arzt Richard Caton (1842–1926) bereits früher elektrische Potentiale bei Hunden nachgewiesen hatte.

Mittels entsprechend angebrachter Elektroden werden dabei Potentialveränderungen der Hirnzellen und hier vor allem der senkrecht angeordneten großen Pyramidenzellen gemessen. Da die Potentialveränderungen einzelner Pyramidenzellen so gering sind, dass sie durch außen an der Kopfhaut angebrachte Elektroden nicht gemessen werden können, führt erst die gleichgerichtete Aktivierung vieler Pyramidenzellen überhaupt zu messbaren Potentialen. Allerdings lassen sich nur hirnrindennahe Ströme durch die Ableitung an der Kopfoberfläche darstellen. Trotzdem ist einer der großen Vorteile der EEG Diagnostik die Tatsache, dass man damit auch Aussagen über tiefer liegende Hirnareale machen kann. Dies liegt daran, dass selbst der normale Alpha-Grundrhythmus von ca. 10 Hertz nicht direkt im Cortex, sondern im Thalamus entsteht. Im Cortex wird dieser Rhythmus nur zusätzlich moduliert und stabilisiert.

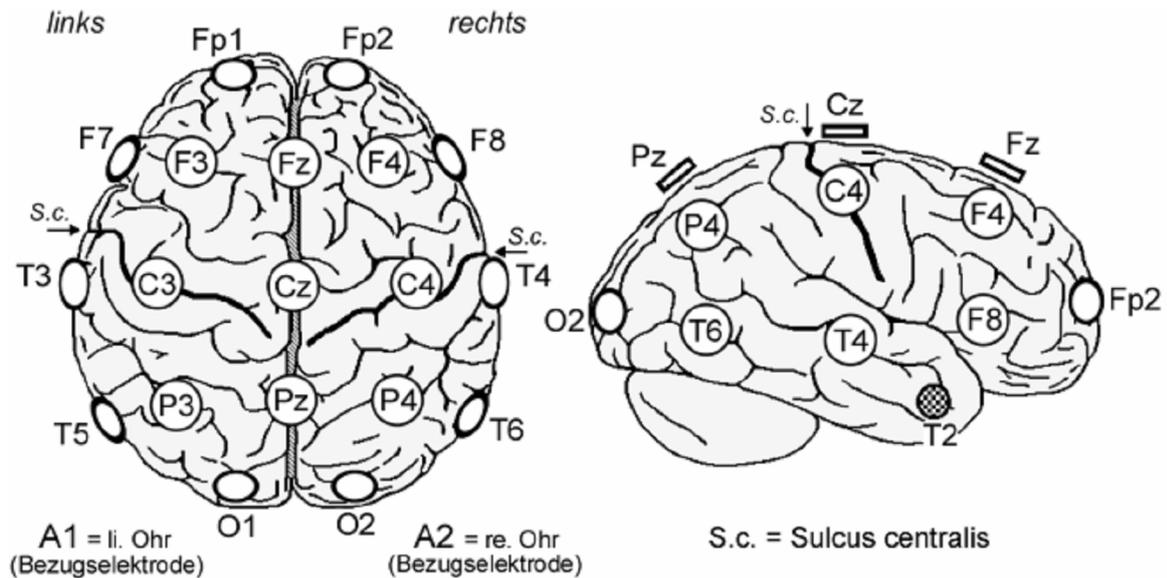
Abbildung 1: Schematische Darstellung EEG Entstehung
nach: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.). Überwachung der Narkosetiefe (2. Auflage).
Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2006



Nach internationaler Standardisierung werden die Elektroden bei der neurologischen Routinediagnostik nach einem festen System an 19 Punkten angebracht. Dieses sogenannte 10-20 System bezieht sich auf festgelegte Verbindungslinien auf der Kopfhaut. Damit wird sichergestellt, dass auch bei unterschiedlichen Kopfgrößen oder Formvarianten die EEG Elektroden immer an den relativ gleichen Stellen befestigt werden können.

Abbildung 2: Internationales Ableitschema für das Routine-EEG (10-20-System). *Fp* = frontopolar, *F* = frontal, *T* = temporal, *P* = parietal, *O* = okzipital, *A* = aurikulär. Das *z* in *Fz*, *Cz*, *Pz* bedeutet „Zero“.

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



Auf dem Markt existieren verschiedene Typen an Elektroden. Neben Hauben- oder Pilzelektroden, werden auch Klebe- und Nadelelektroden verwendet. Auch die Materialien unterscheiden sich. So kommen neben Silber auch Platin und Gold zum Einsatz. Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass EEG Ableitungen immer mit den Elektroden des gleichen Typs durchgeführt werden, da nur so die Vergleichbarkeit gewährleistet ist.

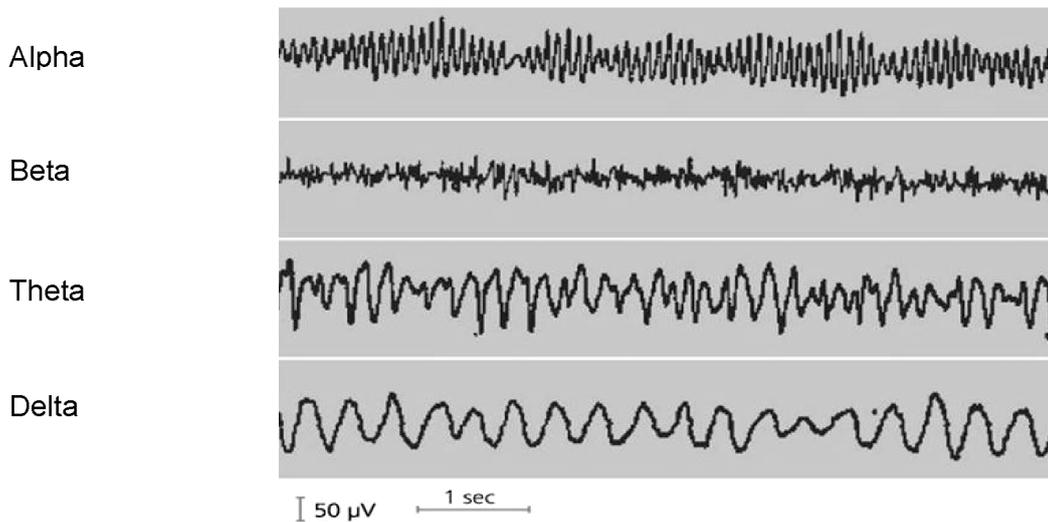
Die Frequenz ist der wichtigste Parameter zur Beschreibung des Roh EEG. Diese wird standardmäßig in Hertz angegeben. Es werden klassischer Weise 4 Frequenzbereiche unterschieden, wobei das Spektrum bei der Ableitung von der Kopfoberfläche von 0 bis 30 Hertz reicht.

Tabelle 2: Frequenzbereiche des Oberflächen-EEG

Name	Frequenz (Hertz)
Beta-Wellen	>13
Alpha-Wellen	8–13
Theta-Wellen	4–8
Delta-Wellen	0,5–4

Abbildung 3: Typische EEG Wellen

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



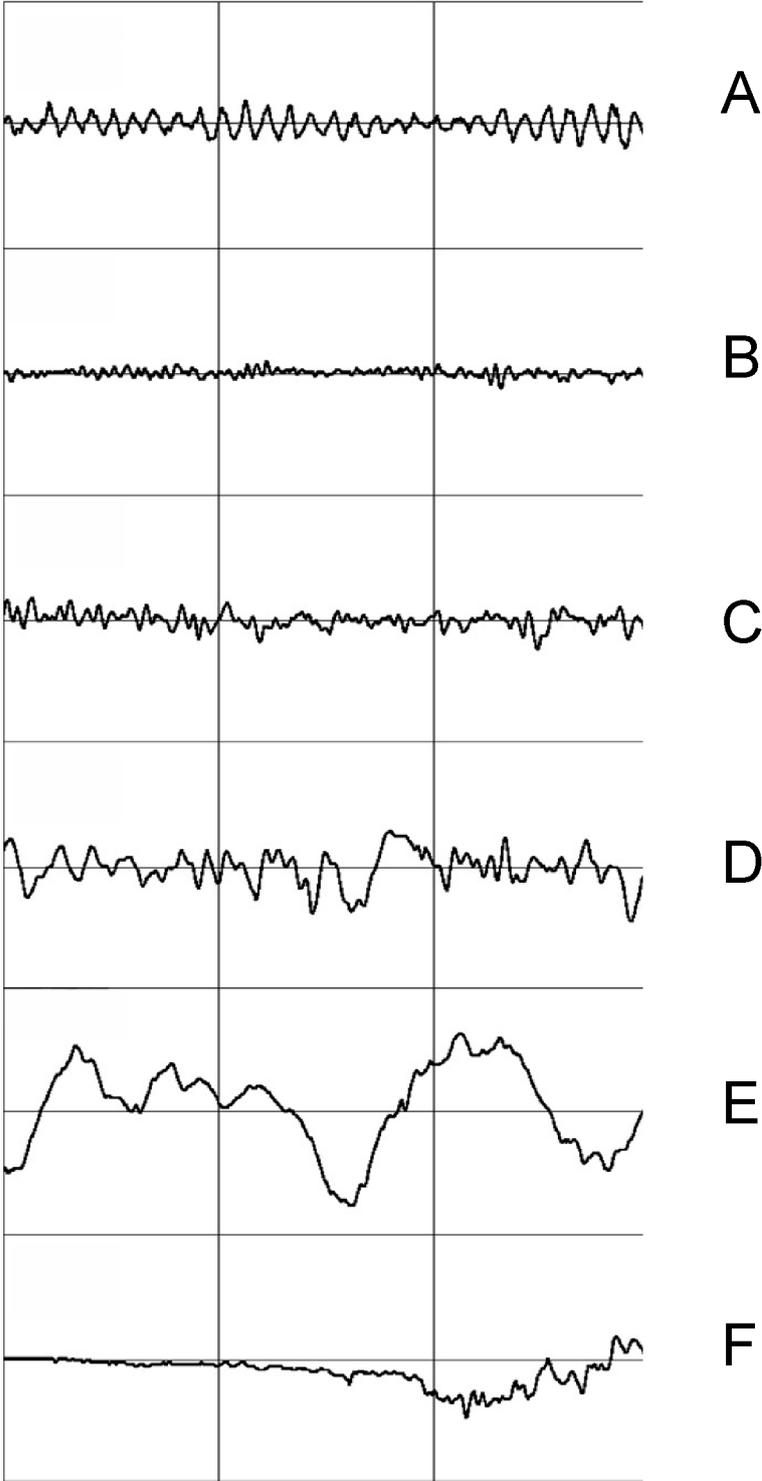
Bei einem gesunden Menschen kann man über der hinteren Hirnregion den EEG Grundrhythmus ableiten. Dies ist bei 86% aller Menschen ein Alpha Rhythmus zwischen 8 und 13 Hertz und zeigt sich bei geschlossenen Augen und möglichst guter Entspannung. Beim Öffnen der Augen oder bei sonstigen Störungen bricht der Alpha Rhythmus sofort ab.

3.3.2 EEG Veränderungen während Allgemeinanästhesie

Während der wache Patient charakteristisch ein EEG von eher hoher Frequenz und niedriger Amplitude aufweist, verändert sich dies während einer Allgemeinanästhesie (Abbildung 4, A). So sorgen die meisten volatilen und intravenösen Anästhetika für einen Frequenzabfall und eine Zunahme der Amplitude [Rampil IJ, 1998]. Geringe Dosen an Anästhetika führen dabei erst zu einer Steigerung der Frequenz mit Zunahme der Beta-Wellen (Abbildung 4, B) und Abnahme der Alpha-Wellen. Erst eine weitere Erhöhung der Dosis führt dann zur charakteristischen Frequenzabnahme mit überwiegend Theta- und Delta-Wellen (Abbildung 4, C - E).

Erhöht man die Dosis immer weiter, so nimmt die Frequenz immer mehr ab und es entwickelt sich ein Burst-Suppression-Muster und schließlich eine elektrische Inaktivität, die sich in einem Nulllinien EEG widerspiegelt (Abbildung 4, F) [Clark DL, Rosner BS, 1973]. Bei der Narkoseausleitung laufen diese Stadien gegensätzlich ab.

Abbildung 4: Typische EEG - Veränderungen bei zunehmender Narkosetiefe
Aus: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.). Überwachung der Narkosetiefe (2. Auflage).
Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2006



3.3.3 Verschiedene EEG Parameter

Obwohl man durch Befunden der Roh EEG Daten vielfältige Informationen auch bezüglich des Wachheitsgrades des Patienten gewinnen kann, ist diese Art der EEG Ableitung nicht für den anästhesiologischen Alltag geeignet.

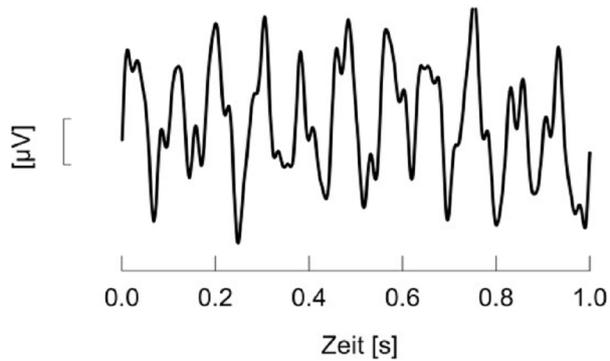
Wegen der Komplexität des Roh EEGs, die eine spezielle Schulung zum Erlernen der Diagnostik voraussetzt und der Tatsache, dass verschiedene Anästhetika sich unterschiedlich bemerkbar machen [Kato T, 1998; Kochs E, 1994], hat sich diese zuerst eingesetzte Form zur Überwachung der Narkose [Doenicke A, 1966] in der Praxis nicht durchgesetzt.

Das Ziel in der anästhesiologischen Forschung war die Zusammenfassung der Roh EEG Daten zu einem Parameter, anhand dessen die Steuerung der Narkosetiefe eindeutiger möglich ist. Dies wurde durch die Entwicklung leistungsfähiger Minicomputer weiter erleichtert.

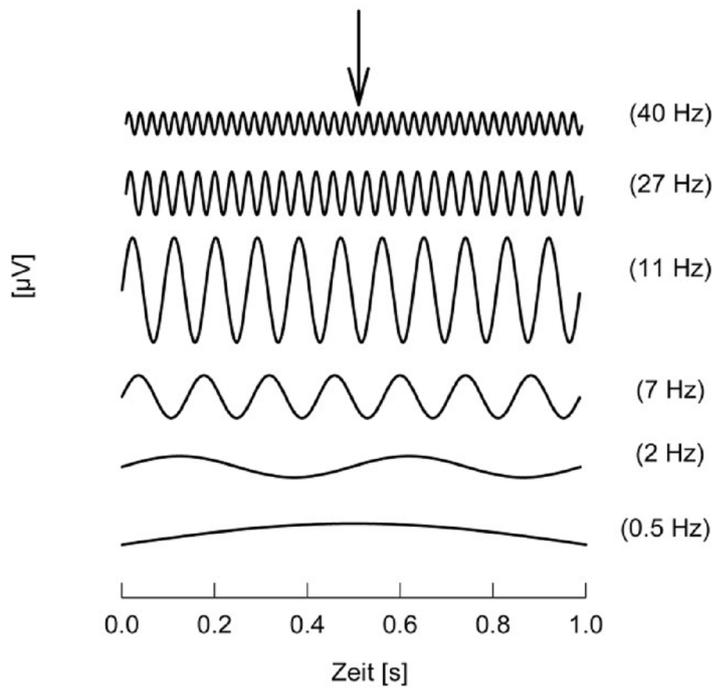
Ein wichtiger Schritt dazu war die Etablierung der Spektralanalyse. Hierbei wird das spontane EEG mittels Fast-Fourier-Transformation (FFT) [Priestley M, 1981] analysiert. Das Grundprinzip dieser Analyse beruht auf einer Zerlegung der Roh EEG Daten in eine Reihe von Einzelschwingungen mit bekannter Wellenlänge.

Das Ergebnis der FFT ist das sogenannte Leistungsspektrum, aus dem die Verteilung der einzelnen Frequenzanteile ersichtlich wird.

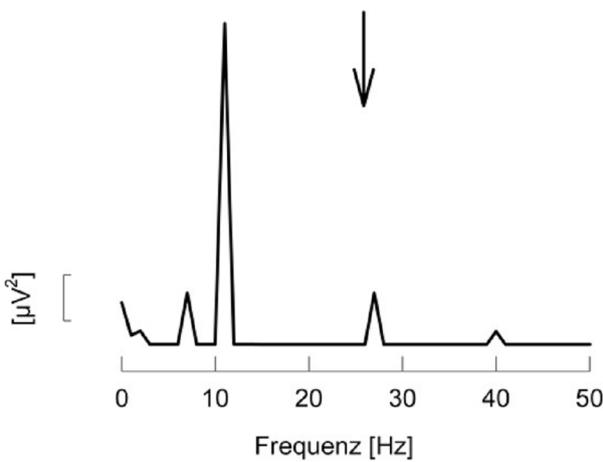
Abbildung 5: Berechnung eines Leistungsspektrums
 Aus: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.). Überwachung der Narkosetiefe (2. Auflage).
 Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2006



EEG Segment Analyse bei einem wachen Patienten mit anschließender Fast-Fourier-Analyse (FFT) nach vorangegangener Digitalisierung des Roh EEG



Mittels FFT werden die dem EEG Segment zugrundeliegenden Sinuswellen herausgefiltert (vereinfachte, schematische Darstellung)



Das Ergebnis der FFT ist das sogenannte Leistungsspektrum. Dies verdeutlicht die Verteilung der verschiedenen Frequenzanteile. Beim wachen Patienten liegen diese vor allem im Alpha Bereich.

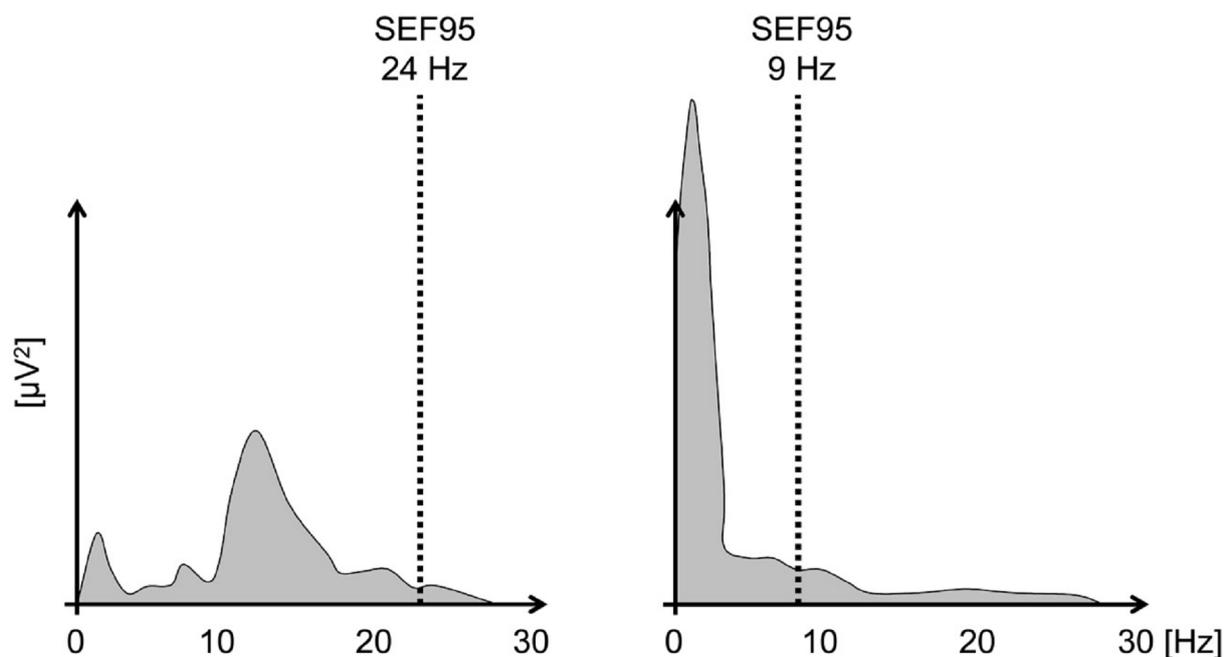
Weitere Kenngrößen, mit denen man das Leistungsspektrum näher charakterisieren kann, sind die Medianfrequenz und die spektrale Eckfrequenz.

Die Medianfrequenz wurde im Jahr 1980 eingeführt. Sie ist diejenige Frequenz innerhalb des Leistungsspektrums, unter und oberhalb derer je 50 % der elektrischen Aktivität liegen. Sie teilt also das Leistungsspektrum in zwei Hälften. Um eine ausreichende Narkosetiefe während eines chirurgischen Eingriffs zu gewährleisten, wird eine Medianfrequenz zwischen 2 und 3 Hertz empfohlen [Schwilden H et al, 1987].

Die spektrale Eckfrequenz ist die Frequenz, unterhalb derer 90 (SEF 90) oder 95 Prozent (SEF 95) der elektrischen Aktivität liegen. Hier werden 8–12 Hertz als Zielwerte für chirurgische Eingriffe empfohlen.

Abbildung 6: Spektrale Eckfrequenz eines wachen (links) und eines anästhesierten Patienten (rechts)

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



Stanski zeigte 1994, dass es nach Gabe von Thiopental oder Fentanyl zu einer stetigen Abnahme der spektralen Eckfrequenz kommt, während gleichzeitig die Plasmakonzentration der Medikamente ansteigt [Stanski DR, 1994]. Am Ende der Narkose ist dieser Effekt umgekehrt nachweisbar. Die spektrale Eckfrequenz steigt und die Plasmakonzentration nimmt ab.

Dieser Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und spektraler Eckfrequenz wurde für verschiedene Medikamente gezeigt z.B. für Etomidat, Propofol, Thiopental [Arden JR et al 1986; Homer TD, Stanski DR, 1985; Schwender D et al, 1996]

3.3.4 Der BIS Monitor

Der BIS Monitor gehört zu den EEG Monitorsystemen, die mehrere Variablen liefern, um die Tiefe einer Narkose zu überwachen. Er erhielt im Oktober 1996 als erstes Verfahren die Zulassung durch die amerikanische Food and Drug Administration zur intraoperativen Überwachung der Narkosetiefe [Johansen JW, Sebel PS, 2000]. Der Bispektrale Index (BIS) gehört mittlerweile zu den am besten untersuchten Werten zur intraoperativen Überwachung der Narkosetiefe [Kreuer S. et al, 2001].

Abbildung 7: BIS Monitor



Die Aufnahme des EEG Signals erfolgt mittels einer Einmal-Klebelektrode, die auf der Stirn des Patienten angebracht wird. Diese enthält eine Referenz- und zwei Messelektroden. Das Gerät errechnet mittels eines mathematischen Algorithmus den eigentlichen BIS Wert. Dies ist eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 99 [Rampil IJ, 1998]. Es ergibt sich folgende Zuordnung der verschiedenen Narkosestadien [Johansen JW, Sebel PS, 2000]:

Tabelle 3: Zuordnung BIS Wert und Narkosestadium

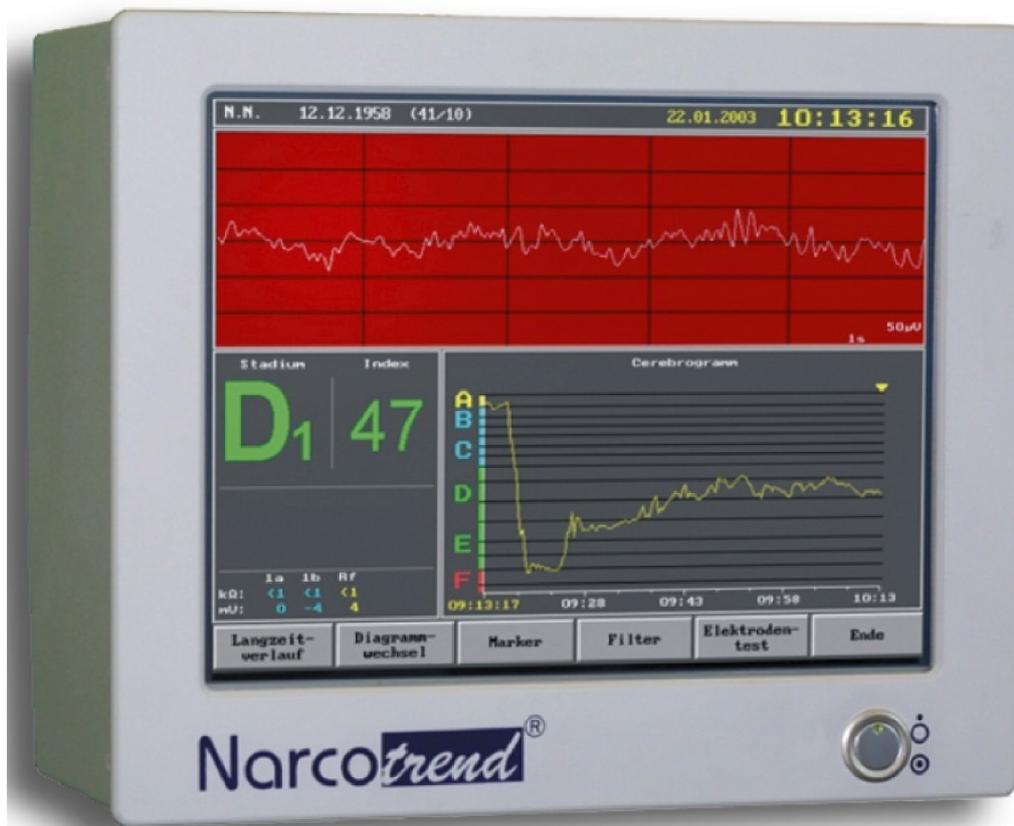
Narkosestadium	BIS Wert
Wachheit mit intakter Erinnerung	99–85
Sedierung	85–65
Allgemeinanästhesie	60–40
Beginnende Burst-Suppression	30–0

Mittlerweile konnte in vielen Studien eine hohe Korrelation zwischen den gemessenen BIS Werten und der entsprechenden Narkosetiefe gefunden werden [Flaishon R et al, 1997; Glass PS et al, 1997]. Als adäquat wird die Narkosetiefe bei einem BIS Wert von 40–65 angesehen [Johansen JW, Sebel PS, 2000]. Bei BIS Werten unter 60 wird der Patient wahrscheinlich keine intraoperative Wachheit erfahren [Manberg PJ et al, 2000].

3.3.5 Der Narcotrend Monitor

Seit dem Jahr 2000 gibt es auf dem kommerziellen Markt ein weiteres Gerät zur intraoperativen Überwachung der Narkosetiefe durch automatische EEG Analyse, der Narcotrend Monitor. Dieser wurde durch eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe der Medizinischen Hochschule Hannover entwickelt und wird aktuell durch die Firma MonitorTechnik, Bad Bramstedt vertrieben.

Abbildung 8: Narcotrend Monitor



Die Aufnahme des EEG Signals erfolgt hierbei durch drei normale EKG-Elektroden, die ebenfalls auf der Stirn des Patienten platziert werden. Nach automatischer Erkennung von Störungen und Artefakten errechnet das Gerät den zugehörigen Wert. Dieser orientiert sich an der Einteilung nach Kugler [Kugler J, 1981], welche im weiteren Verlauf durch Schultz modifiziert wurde [Schultz B et al, 2000]. Es ergeben sich folgende Zuordnungen:

Tabelle 4: Zuordnung Narcotrend Wert und Narkosestadium

Zustand	Stadium
Wachheit	A
Müdigkeit/ beginnende Sedierung	B
Sedierung/ oberflächliche Anästhesie	C
Allgemeinanästhesie	D
Tiefe Allgemeinanästhesie	E
Zunehmende Burst Suppression	F

In den aktuellen Software Versionen wurde diese doch recht grobe Einteilung um einen numerischen Index von 0 bis 100 ergänzt, auch hier entspricht 100 einem wachen Patienten und 0 einer Burst Suppression im EEG [Grouven U, 2002]. Durch unsere Arbeitsgruppe wurde diese Einteilung weiter modifiziert [Kreuer S et al, 2004]:

Tabelle 5: Narcotrend Stadien und Indizes der Software Version 4.0, modifiziert nach [Kreuer S et al, 2004]

Zustand	Narcotrend Stadium	Narcotrend Index
Wachheit	A	100–95
Müdigkeit und Sedierung	B0	94–90
	B1	89–85
	B2	84–80
Sedierung und oberflächliche Anästhesie	C0	79–75
	C1	74–70
	C2	69–65
Allgemeinanästhesie	D0	64–57
	D1	56–47
	D2	46–37
Tiefe Allgemeinanästhesie	E0	36–27
	E1	26–20
	E2	19–13
Burst-Suppression EEG	F0	12–5
	F1	4–0

3.4 Intraoperative Wachheit

Die Inzidenz einer bewussten Erinnerung an eine Operation oder die chirurgischen Maßnahmen liegt bei den heute üblichen Anästhetika bei unter 0,03 % [Lyons G, MacDonald R, 1991]. Trotzdem ist dieses Erlebnis sowohl für den Patienten als auch für den Anästhesisten eine erschreckende Komplikation.

Für die Patienten, die während der Narkose erwachen, bedeutet dies eine mitunter lebenslange seelische Belastung. Neben ständiger Angst, kann daraus im Extremfall auch ein Posttraumatisches Stresssyndrom entstehen. Vermeidungshaltung, Alpträume und Depressionen sind weitere Symptome, die sich ergeben können [Macleod AD, Maycock E, 1992].

Nicht alle Fälle von intraoperativem Erwachen gehen auch mit der Erinnerung an das Geschehen einher. So wird die Häufigkeit von Erwachen ohne Erinnerung in der Literatur bei ca. 0,2 % gesehen [Jones JG, 1994; Liu WHD et al, 1991].

Jones formulierte 1994 verschiedene Stadien der Erinnerung an Intraoperative Ereignisse. Die Erinnerung nimmt mit zunehmender Narkosetiefe ab [Jones JG, 1994].

1. Explizite Erinnerung und bewusstes Erleben der Wachheit und der intraoperativen Schmerzen
2. Explizite Erinnerung und bewusstes Erleben der Wachheit ohne Schmerzerleben
3. Zwar bewusste Wachheit und durch niedere Bewusstseinsleistungen hervorgerufenen befolgt einfacher Anordnungen (z.B. Handdrücken), aber keine explizite Erinnerung, evtl. im Unterbewusstsein.
4. Unbewusste Wachheit und Amnesie, allerdings unterbewusst implizite Erinnerung
5. Keine intraoperative Wachheit

Wenn man sich die weitreichenden Folgen intraoperativer Wachheit für den Patienten vorstellt, ist es sicherlich nicht verwunderlich, dass in den letzten Jahren verstärkt nach Wegen gesucht wurde, dieses Risiko sicher auszuschließen.

Nach den weiter oben im Text beschriebenen nur unzureichenden klinischen Möglichkeiten die Narkosetiefe einzuschätzen (z.B. PRST Score nach Evans), rückte auch die EEG Analyse in den Brennpunkt der Forschung. So wurden in den letzten Jahren einige Versuche unternommen, eine Risikoreduktion durch Einsatz des BIS Monitorings zu erreichen. Eine

Untersuchung dazu, die sogenannte B-Aware Studie [Myles PS, Leslie K et al, 2004] untersuchte 2500 Patienten. Diese hatten ein erhöhtes Awareness Risiko, da sie entweder bereits eine Awareness Episode in früheren Operationen hatten oder sich einem Eingriff unterzogen, bei dem wegen kardialer Vorerkrankungen eine möglichst geringe Narkosetiefe wünschenswert wäre (z.B. Herzchirurgie). Diese prospektiv randomisierte multizentrische Doppelblindstudie zeigte ebenso wie die 2004 veröffentlichte Safe 2 Studie [Ekman A, Lindholm ML et al, 2004], eine eindeutige Reduktion von intraoperativer Wachheit bei denjenigen Patienten, die mittels BIS Monitor überwacht wurden. Die Inzidenzminderung betrug in der Safe 2 Studie 77 Prozent und in der später durchgeführten B-Aware Studie sogar 82 Prozent.

3.5 Optimierung der Aufwachzeiten

Neben den bereits erwähnten vielfältigen Einflüssen einer zu flachen oder zu tiefen Narkose auf den Patienten, spielen in der heutigen Zeit auch immer mehr ökonomische Gesichtspunkte in der klinischen Praxis eine Rolle. Dies spiegelt sich im Konzept der „Fast-Track-Anästhesie“ wieder. Bei diesem ursprünglich aus den USA stammenden Konzept, ist das Hauptziel neben einer maximalen Patientenzufriedenheit auch möglichst kurze Transitzeiten zu erreichen, um damit unnötig lange Blockierung von OP Ressourcen und Personal zu verhindern. Ein wesentlicher Bestandteil der damit verbundenen Forschung obliegt der Verkürzung der Aufwachzeiten nach einer Allgemeinanästhesie. Hierzu gibt es bereits einige Daten von Arbeitsgruppen, die auch den intraoperativen Einsatz eines Neuromonitoring Systems untersuchten. Meistens wird hierbei eine Standard Gruppe, bei der die Narkosetiefe anhand klinischer Parameter gesteuert wird, mit einer Neuromonitoring Gruppe verglichen, bei der die Narkosetiefe anhand eines Zielwertes gesteuert wird. Da hierbei mit verschiedenen Monitorsystemen, mit teilweise unterschiedlichen Softwareversionen gearbeitet wurde und die gewählten Zielwerte sich ebenso unterschieden, ist die Vergleichbarkeit der Studien nur bedingt gegeben.

3.5.1 Optimierung der Aufwachzeiten durch BIS Monitoring

Der Einsatz eines BIS Monitors zur Verringerung der Aufwachzeiten bei einer Allgemeinanästhesie wurde bereits durch einige Studien untersucht. Die in Tabelle 6 erfassten Studien zu dem Thema BIS gesteuerte Narkosen kommen zu dem Ergebnis, dass es durch den intraoperativen Einsatz des BIS Monitors zur Reduktion der Aufwachzeiten kommt. Im Durchschnitt liegt die Verkürzung bis zur Extubation bei 11–61 %.

Tabelle 6: Klinische Untersuchungen zum Vergleich BIS gesteuerte Narkose zu Standardgruppe

Literatur		Anästhesie-Konzept	Bis Zielwert		Reduktion in % bis:		
			Intra - OP	Letzte 15min	Augen öffnen	Extubation	Orientierung
Gan	[Gan TJ et al, 1997]	Propofol-Alfentanil-N ₂ O	45–60	60–75	–34,3	–35,2	–13,4
Anez	[Anez C et al; 2001]	Propofol-Alfentanil	40–60	60	–46,7		–32,6
Yli-Hankala	[Yli-Hankala A et al, 1999]	Propofol-Fentanyl-N ₂ O	50–60		–67,1	–60,7	–29
Kreuer	[Kreuer S et al, 2003]	Propofol-Remifentanil	50	60	–62,4	–57,7	–29,4
Yli-Hankala	[Yli-Hankala A et al, 1999]	Sevofluran-Fentanyl-N ₂ O	50–60		–48,4	–25	–40
Bannister	[Bannister CF et al, 2001]	Sevofluran-N ₂ O-Kaudalanästhesie	45–60	60–70	–40	–37,2	–25
Basar	[Basar H et al, 2003]	Sevofluran	40–60		–3,4		–4,7
Paventi	[Paventi S et al, 2001]	Sevofluran-Remifentanil					–40
Wrobel	[Wrobel M et al, 2005]	Sevofluran-Remifentanil	50	60	–9,8	–17,1	
Bruhn	[Bruhn J et al, 2005]	Desfluran-Remifentanil	50	15	+5,3	+4,8	+4,1
Song	[Song D et al, 1997]	Desfluran-Fentanyl-N ₂ O	60		–63,3	–44,6	–30,8
Kreuer	[Kreuer S et al, 2005]	Desfluran-Remifentanil	50	60	–10,6	–12,0	–12,4
White	[White PF et al, 2004]	Desfluran-Fentanyl-N ₂ O	50–60		–22,2	–33,3	–30
Wong	[Wong J et al, 2002]	Isofluran-Fentanyl-N ₂ O	50–60	60–70	–18,4		–27,3
Guignard	[Guignard B et al, 2001]	Isofluran-Sufentanil-N ₂ O	40–60	60–70	–9,6	–10,7	–25

Schaut man sich die aufgeführten Studien mit volatilen Anästhetika genauer an, erkennt man, dass die Verkürzung der Aufwachzeiten stark von dem verwendeten Anästhesie Konzept abhängt. So zeigte Song [Song D et al, 1997], dass es bei einer Desfluran-Fentanyl-Lachgas Narkose bei Einsatz des BIS Monitors zu einer Reduktion der Extubationszeit um durchschnittlich 3 Minuten kommt. Diese signifikante Reduktion ging allerdings nicht mit einer kürzeren Verweildauer im Aufwachraum einher. Unsere Arbeitsgruppe zeigte 2005 [Kreuer S et al, 2005], dass es trotz BIS und Narcotrend Monitoring bei einer Desfluran-Remifentanyl Anästhesie zu keiner signifikanten Reduktion der Aufwachzeiten im Vergleich mit einer Standardgruppe kam.

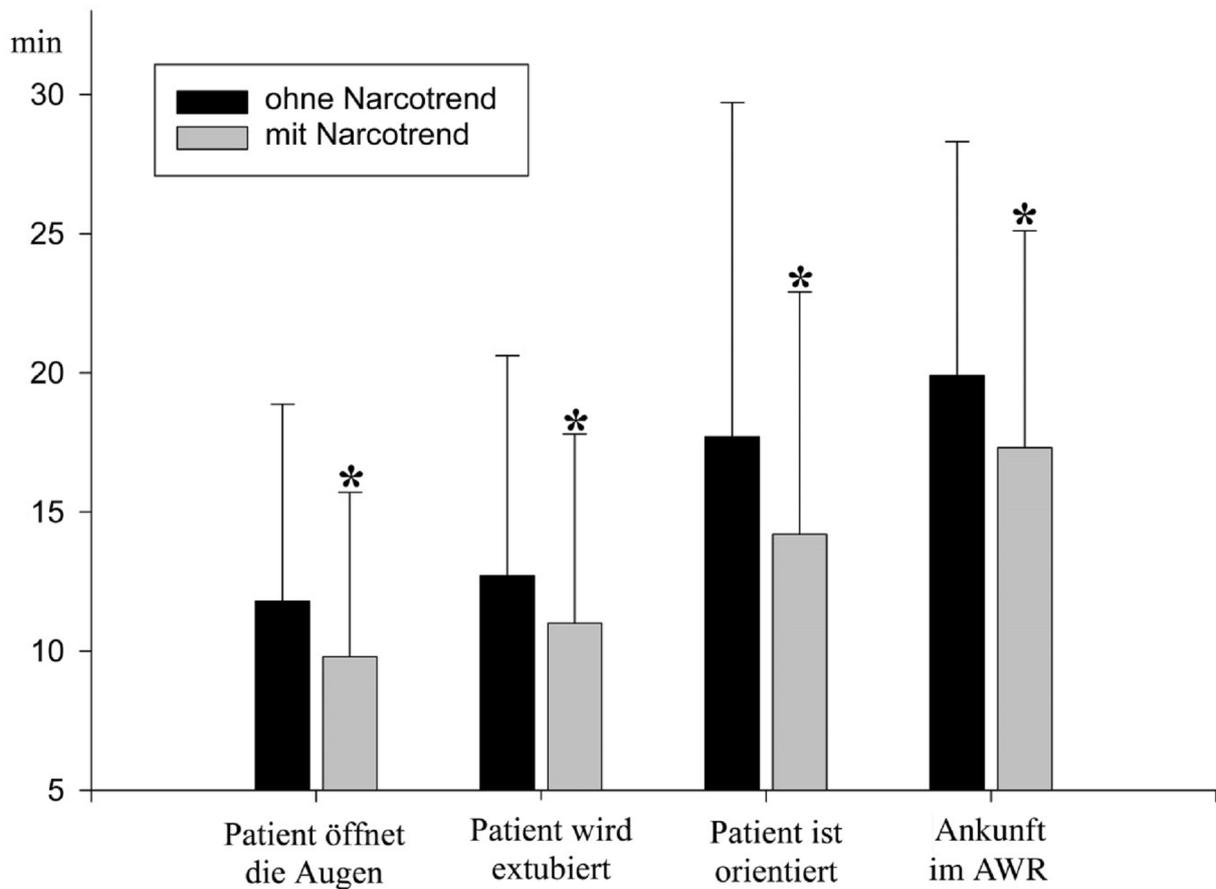
Auch bei Sevofluran sind die Ergebnisse uneinheitlich, so zeigte sich bei Bannister [Bannister CF et al, 2001] zwar eine signifikante Reduktion der Aufwachzeiten bei einer Sevofluran-Lachgas Anästhesie bei Kindern, bei den von Basar und Mitarbeitern untersuchten Sevofluran Mononarkosen [Basar H et al, 2003] erbrachte der Einsatz eines BIS Monitors aber keinen Vorteil bezüglich kürzerer Aufwachzeiten.

Das in meiner Promotion verwendete Isofluran wurde bisher nur bei zwei Studien verwendet. Sowohl Wong [Wong J et al, 2002] der Isofluran-Fentanyl-Lachgas Anästhesien durchführte, als auch Guignard [Guignard B et al, 2001], der Isofluran-Sufentanyl-Lachgas Anästhesien untersuchte, kamen zu dem Ergebnis, dass der intraoperativer Einsatz des BIS Monitors zu einer Reduktion der Aufwachzeiten führt.

3.5.2 Optimierung der Aufwachzeiten durch Narcotrend Monitoring

Eine der größten Studien zum Thema Aufwachzeiten bei Anwendung eines Narcotrend Monitors wurde als Multicenterstudie an insgesamt 46 Institutionen durchgeführt [Wilhelm W et al, 2002]. Bei insgesamt 4109 Patienten wurde intraoperativ die Narkosetiefe mittels Narcotrend Monitor gemessen. Diese wurden mit einer 521 Patienten umfassenden Kontrollgruppe verglichen. Bei allen Patienten wurde als Anästhetikum Propofol zum Aufrechterhalten der Narkose verwendet. Es zeigte sich, dass neben einer Reduktion der Aufwachzeiten in der Narcotrend Gruppe, diese Patienten auch signifikant früher orientiert waren. Außerdem untermauerte die besagte Studie die These, dass die Verkürzung der Aufwachzeiten auch maßgeblich vom angestrebten Anästhesieniveau (Narcotrend Stufe beim Abschalten der Propofolinfusion) am OP Ende abhängt.

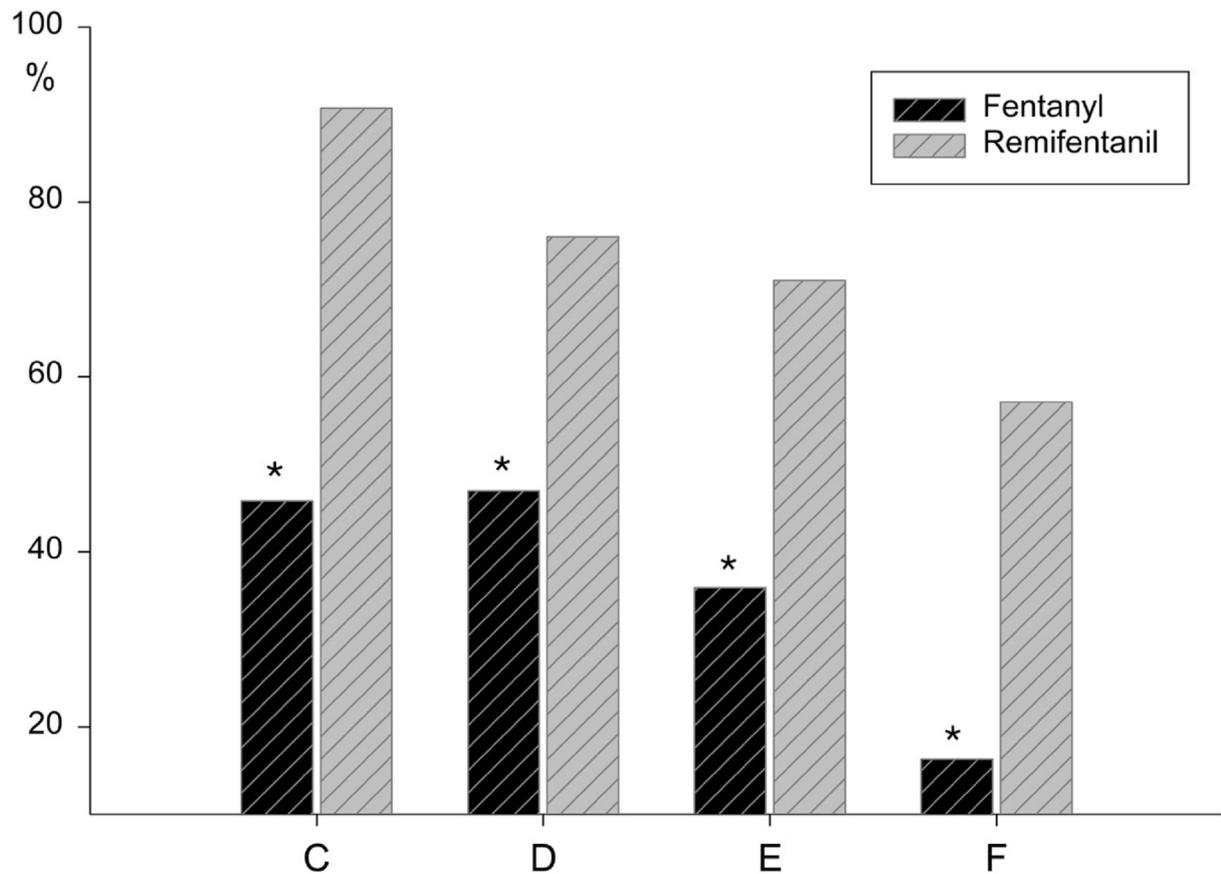
Abbildung 9: Vergleich der Aufwachzeiten mit und ohne Narcotrend Analyse, Daten als Mittelwert und Standardabweichung
 Wilhelm W, Kreuer S, Larsen R (2002) Narcotrend-EEG-Monitoring bei total intravenöser Anästhesie: Klinische Erfahrungen bei 4630 Patienten. Anaesthesist 51:980–988



92 % aller an der Untersuchung beteiligten Patienten erhielten entweder Fentanyl oder Remifentanyl als Opioid. Dadurch war es möglich, auch getrennt den Einfluss des Opioids auf die Aufwachzeiten zu untersuchen.

Wie in der folgenden Abbildung zu erkennen ist, hängt das Aufwachverhalten neben dem Narcotrendstadium bei Ende der Propofolinfusion auch vom verwendeten Opioid ab. So sind die Aufwachzeiten bei Remifentanyl im Vergleich zu Fentanyl deutlich kürzer. Dies ist, wenn man die Pharmakokinetik dieses Opiats betrachtet, nicht verwunderlich.

Abbildung 10: Anteil der Patienten, die abhängig vom verwendetet Opioid und dem Narcotrendstadium bei Ende der Propofolinfusion unmittelbar nach Extubation orientiert waren
Aus: Wilhelm W, Kreuer S, Larsen R (2002) Narcotrend-EEG-Monitoring bei total intravenöser Anästhesie: Klinische Erfahrungen bei 4630 Patienten. Anaesthesist 51:980–988



Auch in dieser großangelegten Studie zum Narcotrend Monitor, wird ähnlich wie bei entsprechenden Studien zum BIS Monitor ersichtlich, dass das Aufwachverhalten eines Patienten neben der Überwachung der Narkosetiefe auch vom verwendeten Anästhesie Regime abhängt.

Auch durch unsere Arbeitsgruppe wurden bereits Studien zu diesem Thema durchgeführt. Neben Narcotrend gestützten Propofol-Remifentanyl Narkosen [Kreuer S et al, 2003], bei denen noch eine Reduktion der Aufwachzeiten um bis zu 60 % gezeigt werden konnte, führten wir bei identischem Studienprotokoll diese Untersuchung auch bei Sevofluran-Remifentanyl Narkosen durch [Wrobel M et al, 2005]. Hier zeigte sich, dass es zwar bei Verwendung eines Narcotrend Monitors zu einer Reduktion der Aufwachzeiten um 30–40 % kommt, dies aber nur eine absolute Zeitersparnis von 2–3 Minuten brachte.

Die Untersuchung einer Narcotrend geführten Desfluran-Remifentanyl Narkose im Vergleich zu einer Standardgruppe, bei der die Narkosetiefe nach klinischen Kriterien beurteilt wurde [Kreuer S et al, 2005] ergab keine Zeitersparnis bezüglich dem Aufwachverhalten.

3.6 Pharmakologie

3.6.1 Remifentanyl

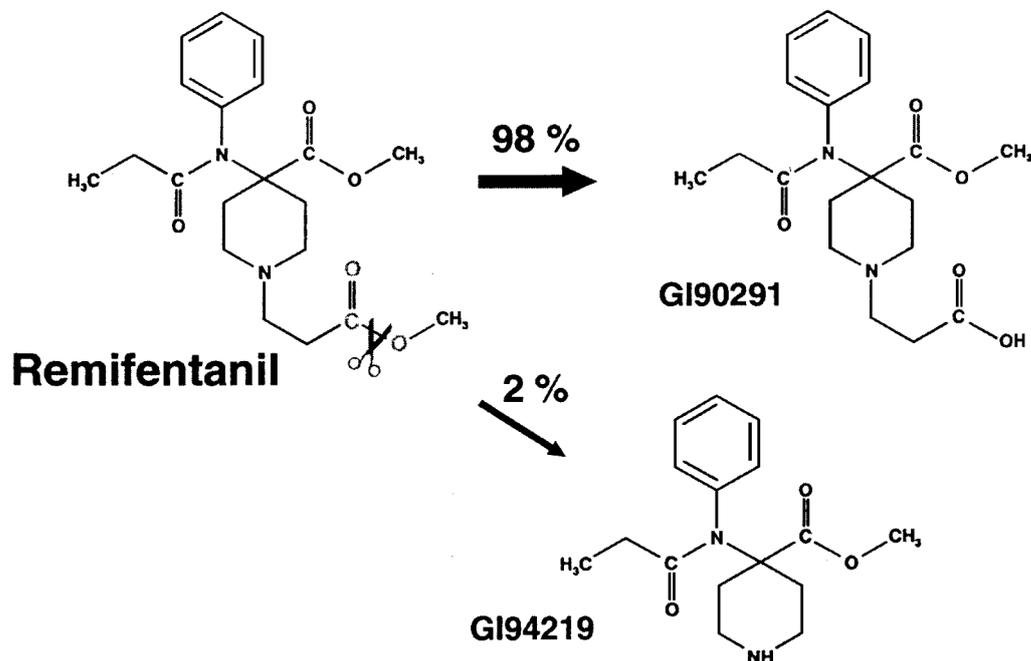
Remifentanyl gehört ebenso wie Fentanyl und Sufentanyl zur Gruppe der 4-Anilinopiperidin-Opioide. Es wirkt selektiv am μ -Rezeptor. Seine Affinität zu den κ - und δ -Opioid-Rezeptoren ist gering. Die analgetische Potenz von Remifentanyl ist ungefähr mit der von Fentanyl vergleichbar und entspricht somit der ca. hundertfachen Potenz des Morphins, mit welchem alle Opiate verglichen werden [Wilhelm W et al, 2003; Glass P S, 1995].

Tabelle 7: Pharmakologische Daten und Eigenschaften der "Narkose Opiate" aus [Thiel H, Roewer N, 2004]

	Fentanyl	Sufentanyl	Alfentanyl	Remifentanyl
Einführung	1963	1993	1983	1996
Bolusdosis	1–4 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0,2–0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	10–20 $\mu\text{g}/\text{kg}$	1–2 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Erhaltungsdosis		ca. 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$	3–5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0,1–0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Anschlagszeit	4–5 min	2–3 min	1–1,5 min	1–1,5 min
Dauer der max. Analgesie	20–30 min	Ca. 30 min	10–15 min	5–10 min
Eliminations-Halbwertszeit	3–4 h	2–3 h	1,5 h	5–15 min
Kontextsensitive Halbwertszeit				Konstant 3–4 min
Plasmaproteinbindung	85 %	93 %	92 %	70 %
Kumulation	Deutlich	Deutlich	Mäßig	Nein

Eine der größten Unterschiede im Vergleich zu den anderen Opioiden beruht auf der Ester Struktur des Remifentanyl Moleküls, die den Abbau durch körpereigene Enzyme möglich macht. Diese unspezifischen Esterasen, die im Plasma und Gewebe vorkommen, sind sowohl von der Aktivität der Plasmacholinesterase, als auch von der Nieren- und Leberfunktion [Egan TD et al, 1993] unabhängig.

Abbildung 11: Remifentanil Abbau Aus: "Remifentanil" Anaesthesist
1997 • 46:897-908



Durch die Esterhydrolyse entsteht zu 98 % das nur noch schwach am Opioid Rezeptor wirkende GI90291, welches dann unverändert über die Niere ausgeschieden wird. Die restlichen 2 % werden nach N-Dealkylierung in den Metaboliten GI94219 umgewandelt [Hänel F, Werner C, 1997]

Es wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen, dass der Abbau sowohl bei Nieren- als auch bei Leberinsuffizienz gewährleistet ist [Cortinez LI et al, 2001; Navapurkar VU et al, 1998]. Ein Maß für den Abbau pro Zeit ist die Clearance, also die Zeit, in der eine bestimmte Menge Plasma von Remifentanil befreit wird. Sie liegt mit 30–40 ml/kg/min deutlich über den anderen Opioiden [Egan, TD et al, 1996].

Gerade bei langen Operationen ist dieser Abbaumechanismus von Vorteil. Hier musste früher meistens wiederholt Fentanyl gegeben werden, um eine entsprechende Analgesie zu erreichen. Die Gefahr der Kumulation mit verzögertem Erwachen und Atemdepression am Ende der Narkose war stets gegeben. Dies ist bei Remifentanil nahezu ausgeschlossen [Kapila A et al, 1995]. Dieser Sachverhalt zeigt sich in der mit 3–4 Minuten sehr kurzen kontextsensitiven Halbwertszeit. Die kontextsensitive Halbwertszeit beschreibt den Abfall der Plasmakonzentration eines Medikaments um 50 % in Abhängigkeit von der Infusionsdauer [Hughes MA et al, 1992].

3.6.2 Volatile Anästhetika

Zu der Gruppe der Inhalationsanästhetika zählt man neben den echten Gasen wie z.B. Stickoxydul (Lachgas) oder Xenon, die volatilen Anästhetika. Die chemische Struktur der meisten volatilen Anästhetika ist sehr ähnlich, sie gehen letztendlich alle auf den Diethyläther („Äther“) zurück. Desfluran und Isofluran unterscheiden sich nur dadurch, dass bei Desfluran die Chloratome durch Fluor ersetzt sind. Dieser kleine Unterscheid führt aber zu einer erheblich anderen Pharmakodynamik und Pharmakokinetik.

Die volatilen Anästhetika werden mittels spezieller Verdampfern („Vapor“) der Inspirationsluft des Beatmungsgeräts zugemischt und gelangen damit in die Lunge. Hier erfolgt der Übergang ins Blut, mit welchem sie nicht nur zu ihrem Hauptwirkort dem Gehirn, sondern auch in alle anderen Organe transportiert werden. Die Geschwindigkeit bis zum Eintritt einer messbaren Anästhesie hängt also maßgeblich von der Zeit ab, in der die volatilen Anästhetika das Gehirn 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. Dieser ist für Desfluran 0,45. Dies bedeutet, dass im Gleichgewichtszustand die Konzentration von Desfluran im Blut 45 % der Konzentration in der Alveolarluft entspricht. Ein hoher Blut-Gas-Verteilungskoeffizient bedeutet also eine längere Anflutung des volatilen Anästhetikums, da der Gleichgewichtszustand zwischen Alveolarluft und Blut erst später erreicht wird.

Tabelle 8: Blut-Gas-Verteilungskoeffizient [Thiel H, Roewer N, 2004]

	Blut-Gas-Verteilungskoeffizient
Isofluran	1,4
Sevofluran	0,65
Desfluran	0,45
Lachgas	0,46

Ein weiterer für die klinische Praxis entscheidender Koeffizient ist der Fett-Blut-Verteilungskoeffizient, dieser liegt für die heutzutage verwendeten volatilen Anästhetika zwischen 29 (Desfluran) und 52 (Sevofluran). Dieser Wert ist vor allem für die Phase der Narkoseausleitung wichtig, da es bei längerer Anästhesie Dauer zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Sättigung des Fettgewebes mit dem volatilen Anästhetikum kommt und dies 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 einhergeht.

Tabelle 9: Fett-Blut-Verteilungskoeffizient [Kreuer S, 2007]

	Fett-Blut-Verteilungskoeffizient
Isofluran	50
Sevofluran	52
Desfluran	29
Lachgas	2,39

Neben der Geschwindigkeit mit der eine bestimmte Narkosetiefe erreicht wird, spielt für den klinisch tätigen Anästhesisten auch die Wirkstärke eines volatilen Anästhetikums eine wichtige Rolle. Diese wird durch den MAC Wert ausgedrückt, welcher damit auch die Vergleichbarkeit der verschiedenen volatilen Anästhetika ermöglicht.

Der MAC Wert ist definiert, als die minimale alveoläre Konzentration im steady state einer Narkose, bei der 50 % der Patienten auf eine Hautinzision nicht mehr mit Abwehrbewegungen reagieren [Thiel H, Roewer N, 2004]. 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]

Obwohl Körpergewicht und Körpergröße keinen Einfluss auf den MAC Wert haben, spielen das Alter des Patienten oder die Kombination des volatilen Anästhetikums mit einem Opioid sehr wohl eine Rolle [Rampil IJ et al, 1991].

Tabelle 10: MAC Werte verschiedener Inhalationsanästhetika

	MAC Wert (Vol %) in 100 % O ₂
Isofluran	1,15
Sevofluran	2,05
Desfluran	6
Lachgas	104 (theoretisch)

Der MAC Wert war lange Zeit das Maß zur Beurteilung der Narkosetiefe bei Verwendung volatiler Anästhetika. Erst als die Arbeitsgruppe um Rampil im Tierexperiment an Ratten zeigte, dass die in der Definition des MAC Wertes aufgeführte „Reaktion auf eine Hautinzision“ durch spinale Reflexe zustande kommt und auch ausgelöst werden kann, wenn man dem Versuchstier das Gehirn entfernt hat, musste man die Rolle des MAC Wertes neu überdenken [Rampil IJ et al, 1993; Rampil IJ et al 1994].

3.6.3 Isofluran

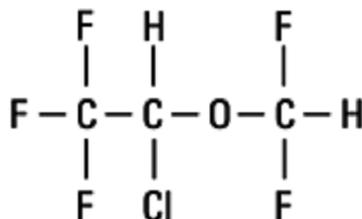
Seit der Entdeckung des Äthers zur Durchführung einer Narkose, versuchten verschiedene Arbeitsgruppen ein optimales gasförmiges Anästhetikum zu entwickeln.

Nach Loscar müsste dieses optimale Anästhetikum verschiedenen Anforderungen genügen [Loscar M, Conzen P, 2002]:

- Keine Brennbarkeit
- Abgabe über einfachen Verdampfer möglich
- Nicht umweltschädlich
- Hohe anästhetische Potenz
- Hohe analgetische Potenz
- Geringe Blutlöslichkeit um schnelles Anfluten zu garantieren
- Keine Reizung der Atemwege
- Nicht toxisch
- Geringe kardialen Nebenwirkungen

Isofluran wurde genau wie Enfluran 1965 durch die Arbeitsgruppe um R.C. Terrell synthetisiert. Man war damit dem idealen Inhalationsanästhetikum ein Stück näher gerückt, da das bis dahin verwendete Halothan unter anderem wegen seiner hepatotoxischen Effekte nicht optimal für den klinischen Gebrauch war. Isofluran ist chemisch gesehen ein Isomer des Enfluran. Seine Metabolisierungsrate ist wesentlich geringer als die des Halothan [Holday DA et al, 1975]. Ebenso flutet es schneller an und ab als Halothan.

Abbildung 12: Chemische Struktur von Isofluran



3.7 Zusammenfassung

In den bereits durchgeführten Studien zum Thema „intraoperative Überwachung der Narkosetiefe“ wird ersichtlich, dass sowohl BIS als auch Narcotrend Monitore zu einer Verringerung der Aufwachzeiten beitragen können. Dies ist sowohl aus Patientensicht, zur Vermeidung unerwünschter Kreislaufreaktionen bzw. Awareness, als auch im Rahmen der Fast-Track-Anästhesie zur Einsparung von Ressourcen erstrebenswert.

Allerdings ist auch ersichtlich, dass gerade bei sehr gut steuerbaren Anästhetika und Opioiden wie z.B. bei Desfluran-Remifentanil Narkosen diese Vorteile nur gering ausgeprägt sind. Bei Verwendung von Isofluran könnte dieser Effekt allerdings wieder größer sein, dies wurde bisher nur eingeschränkt untersucht.

Die bisherigen Studien waren von ihrem Design so ausgelegt, dass sie meist nur ein Monitorsystem verwendeten und eine danach gesteuerte Narkose mit einer Kontrollgruppe (Narkosesteuerung nach klinischen Gesichtspunkten) verglichen. Studien bei denen Narcotrend und BIS Monitore miteinander und zusätzlich mit einer Kontrollgruppe verglichen wurden sind rar.

Mein Ziel war es mit der hier vorliegenden Promotionsarbeit diese Lücke zu schließen und jeweils eine Narcotrend-, eine BIS gesteuerte und eine nach klinischen Gesichtspunkten gesteuerte Remifentanil-Isofluran Narkose miteinander zu vergleichen.

4 FRAGESTELLUNG

In der vorliegenden doppelblind randomisierten Studie wurde der Narcotrend Monitor (MonitorTechnik, Deutschland) und der BIS Monitor (Aspect, USA) bei einer Isofluran-Remifentanil Narkose miteinander und gegenüber einer traditionell gesteuerten Narkose verglichen.

Ziel war es, etwaige Unterschiede bezüglich der Aufwachzeiten, des Isofluran Verbrauchs, des Vasopressor Verbrauchs und des Kreislaufverhaltens zwischen den einzelnen Gruppen aufzudecken.

5 METHODIK

Die vorliegende Untersuchung wurde bei 120 Patienten durchgeführt, die sich kleineren orthopädischen Operationen in der Orthopädischen Klinik innerhalb der Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar, unterzogen.

Das Forschungsvorhaben erfolgte mit Befürwortung durch die zuständige Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes.

Die Patienten wurden spätestens am Tag vor der Operation durch einen Anästhesisten nach den allgemeinen Regeln über die Narkose und die entsprechenden Risiken aufgeklärt. Patienten, die sich dabei für eine Vollnarkose entschieden, wurden zusätzlich über die Studie informiert. Bei Teilnahme erfolgte eine standardisierte Aufklärung und schriftliche Fixierung der Einwilligung auf einem gesonderten Aufklärungsbogen.

Insgesamt wurden 120 Männer und Frauen in die Studie eingeschlossen. Es erfolgte eine Einteilung in drei Gruppen durch ein geprüfetes Losverfahren (120 Lose in einer abgeschlossenen Box), so dass die Doppelblindheit jederzeit gewährleistet war.

Gruppeneinteilung:

Standard Gruppe Steuerung der Narkosetiefe anhand klinischer Parameter durch den Anästhesisten
Patienten: 20 Frauen und 20 Männer

Narcotrend Gruppe Steuerung der Narkosetiefe mithilfe eines Narcotrend Monitors
Patienten: 20 Frauen und 20 Männer

BIS Gruppe Steuerung der Narkosetiefe mithilfe eines BIS Monitors
Patienten: 20 Frauen und 20 Männer

Alle Narkosen wurden durch denselben Anästhesisten durchgeführt.

5.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden insgesamt 120 erwachsene Patienten zwischen 18 und 80 Jahren beiderlei Geschlechts in die Studie einbezogen. Diese unterzogen sich allesamt kleineren orthopädischen Eingriffen. Dabei wurden ausschließlich Patienten der ASA Gruppen I bis III aufgenommen.

Als Ausschlusskriterien wurden im definiert:

- Bekannte neurologische Erkrankung z.B.: Epilepsie oder cerebrovaskuläre Durchblutungsstörung
- Vorbestehende EEG Veränderungen
- Hypersensitivität zu Opioiden
- Allergien gegen die benutzen Medikamente
- Bekannte Opiat oder Alkohol Abhängigkeit
- Einnahme psychoaktiver Substanzen

Patienten die an Operationen teilnahmen, bei denen mit einem erhöhten Komplikationsrisiko oder auch einem erhöhtem Blutverlust gerechnet wurde, wurden ebenso ausgeschlossen (z.B. Knie oder Hüft TEP).

5.2 Patientengruppen

5.2.1 Standard Gruppe

Die Einschätzung der Narkosetiefe erfolge anhand der bekannten klinischen Parameter (z.B. Bewusstseinsverlust, Tränensekretion, Lidreflex) und hämodynamischer Veränderungen (Blutdruck und Herzfrequenz). Notwendige Veränderungen der Narkosetiefe wurden gemäß dem Studienprotokoll ausschließlich durch Änderung der inspiratorischen Isofluran Konzentration durchgeführt. Die verwendeten EEG Monitore waren für den Anästhesisten nicht einsehbar. Alle erhobenen Messdaten wurden durch den Doktoranden protokolliert, ohne dass der Anästhesist Rückschlüsse auf die aktuelle Narkosetiefe ziehen konnten.

5.2.2 BIS und Narcotrend Gruppe

In diesen beiden Gruppen wurde die Narkose, je nach Gruppenzugehörigkeit anhand des jeweiligen Monitorsystems gesteuert. Der jeweils andere EEG Monitor war für den Anästhesisten nicht sichtbar. Der Anästhesist musste versuchen, die im Studienprotokoll für die jeweilige Gruppe definierten Zielwerte einzuhalten, dazu durfte er lediglich die inspiratorische Isofluran Konzentration verändern.

Zielwerte:

BIS	50
Narcotrend	D0 - 60

Auch hier wurden alle Messdaten durch den Doktoranden protokolliert, ohne dass der Anästhesist diese einsehen konnte.

5.3 Vorbereitungen

5.3.1 Allgemeine Vorbereitungen

Alle Patienten, die für die Studie in Frage kamen, wurden spätestens am Tag vor der Operation prämediziert. Nach ausführlicher Anamnese, die besonders etwaige Ausschlusskriterien aufdecken sollte, erfolgte die körperliche Untersuchung inklusive der obligatorischen Blutdruckmessung im Liegen. Nach Aufklärung und Einwilligung erfolgte die Aufnahme des Patienten in das Studienprotokoll.

Alle Patienten bekamen sowohl am Vorabend der Operation, als auch 40–45 Minuten vor Operationsbeginn eine orale Prämedikation in Form von 7,5 mg Midazolam (Dormicum). Nach Transport in die OP Abteilung, Umbettung und Lagerung erfolgten die weiteren Vorbereitungen im Narkoseeinleitungsraum der Anästhesie.

Der Patient wurde an das Monitoring angeschlossen und kontinuierlich überwacht:

- Nicht Invasive Blutdruckmessung
- EKG
- Pulsoxymetrie

Nun erfolgte die Anlage einer Venenverweilkanüle der Größe GA-16 oder GA-18 in eine großlumige Vene des Unterarms und der Anschluss einer Vollelektrolyt Lösung.

5.3.2 Anschluss des EEG Monitors

Nach Anschluss des hämodynamischen Monitorings wurde der Patient für die Anlage der EEG Monitore vorbereitet und ihm parallel alle Einzelschritte erklärt. Dazu wurde zuerst die haarfreie Stirn des Patienten mit 70 % Isopropanol gesäubert und etwas angeraut. Nun wurde die BIS Elektrode (BIS XP Sensor, Aspect Medical Systems Inc.) streng nach den Angaben des Herstellers angelegt. Anschließend wurden die drei Narcotrend Elektroden aufgeklebt (Blue Sensor, Medicotest, Olstykke, Dänemark). Alle Elektroden wurden auf den richtigen Sitz hin überprüft. Nach Anschluss an den jeweiligen Monitor (BIS: A-2000 BIS Monitor, Version XP; Narcotrend: Narcotrend Monitor, Software Version 2.0 AF) wurden die aufgetretenen Widerstände gemessen und gegebenenfalls der Sitz der Elektroden optimiert, so dass die Widerstände stets unter den von den Herstellern geforderten Werten lagen:

Narcotrend	Kleiner 6 kΩ
BIS	Kleiner 7,5 kΩ

Abbildung 13: Position BIS Elektrode

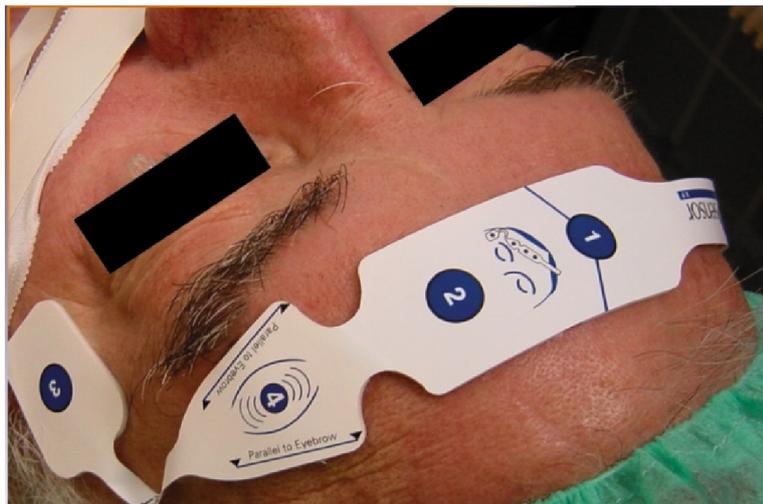
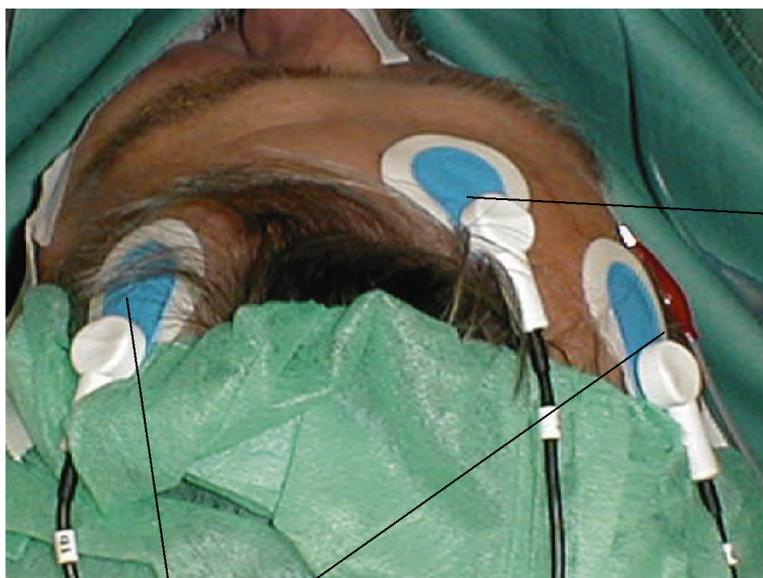


Abbildung 14: Narcotrend Elektroden Position



Referenz Elektrode

Messelektroden

5.3.3 Messung des Verbrauchs an Inhalationsanästhetikum

Der Verbrauch des volatilen Anästhetikums wurde für jeden Patienten bestimmt. Dazu wurde der Isofluran Vapor jeweils vor und nach der Narkose mittels einer Präzisionswaage gewogen (Kern 470, Kern und Sohn, Balingen, Deutschland). Dies erfolgte auf 0,1 g genau. Der Verbrauch an Isofluran pro Minute wurde dann anhand dieser Daten berechnet.

5.4 Studienprotokoll

5.4.1 Narkoseeinleitung

Nach Abschluss aller Vorbereitungen wurde mit der Narkoseeinleitung begonnen. Der Patient erhielt 5 Minuten lang 0,4 µg/kg/min Remifentanil (Ultiva®) als kontinuierliche Infusion über einen Perfusor. Parallel dazu wurde mit einer dicht sitzenden Maske bei maximalem Sauerstoff Fluss präoxygeniert. Nun wurde die Narkose mit 2 mg/kg KG Propofol als Bolus eingeleitet. Nach eingetretenem Bewußtseinsverlust erfolgte die manuelle Beatmung über eine Gesichtsmaske und die anschließende Relaxierung mit 0.5 mg/kg KG Atracurium. Nach weiteren 3 Minuten, in welchen der Patient manuell beatmet wurde, erfolgte die endotracheale Intubation. Die korrekte Tubuslage wurde mittels Kapnometrie und Auskultation verifiziert. Der Endotrachealtubus wurde sicher fixiert und der Patient an das Beatmungsgerät (Primus, Dräger, Lübeck) angeschlossen. Das Atemminutenvolumen wurde so gewählt, dass eine endexpiratorische CO₂ Konzentration von 35 mmHg erreicht wurde. Unmittelbar nach erfolgter Intubation wurde der Frischgas Flow des Beatmungsgeräts auf 1,5 l/min und die Laufgeschwindigkeit des Remifentanil Perfusors auf 0,2 µg/kg/min reduziert. Ab diesem Zeitpunkt wurde Isofluran dem Atemgas zugeführt. Die weitere Steuerung der Narkosetiefe erfolgte je nach Studiengruppe entweder nach klinischen Parametern oder zielwertgesteuert nach BIS oder Narcotrend. In allen drei Gruppen wurde die Narkosetiefe aber ausschließlich durch Veränderungen der inspiratorischen Isofluran Konzentration reguliert.

5.4.2 Intraoperatives Monitoring

Während der gesamten Anästhesiedauer wurden folgende Parameter kontinuierlich gemessen:

- Herzfrequenz
- Nicht Invasiver arterieller Blutdruck
- Atemfrequenz
- Inspiratorischer und expiratorischer Sauerstoffgehalt des Atemgases
- Inspiratorische und expiratorische Konzentration des Inhalationsanästhetikums
- Endexpiratorische CO₂ Konzentration
- Sauerstoffsättigung

Die Konzentration des Inhalationsanästhetikums wurde dabei mittels der Infrarot Absorptionsmethode bestimmt (PM 8050, Dräger, Lübeck). Die Messung und Aufzeichnung von Herzfrequenz und Blutdruck erfolgte alle 5 min.

5.4.3 Intraoperative Narkosesteuerung

Während der gesamten Narkose wurden alle Patienten kontinuierlich auf Zeichen einer inadäquaten Narkosetiefe hin überwacht. Hierbei galten:

- Hypertonie
- Tachykardie
- Bewegungen des Patienten
- Augenöffnen
- Übermäßiges Schwitzen
- Tränenfluss

als Zeichen einer zu geringen Narkosetiefe.

Wohingegen :

- Hypotension und
- Bradykardie

als Zeichen einer zu tiefen Narkose galten.

Als Basiswert des systolisch arteriellen Blutdrucks (=SAP) galt der Wert, der von einer Messung am Vortag der Operation und direkt unmittelbar vor Narkoseeinleitung am

niedrigsten war. Alle Veränderungen wurden auf diesen Wert hin bezogen. Wir richteten uns dabei nach den von Garrioch und Fitch [Garrioch MA, 1992] eingeführten Definitionen:

Tachykardie	Herzfrequenz > 100/min
Bradykardie	Herzfrequenz < 45/min
Hypertension	Abweichung SAP > 40 mmHg vom Basiswert
Hypotension	Abweichung SAP < 40 mmHg vom Basiswert

Während in der Standard Gruppe der Anästhesist die Narkose nach klinischen Parametern steuerte, wurden in der BIS und Narcotrend Gruppe die jeweiligen Zielwerte angestrebt:

BIS	50
Narcotrend	60

Die Vertiefung oder Abflachung der Narkose erfolgte in allen Gruppen durch Änderungen der inspiratorischen Isofluran Konzentration in Schritten von 0,1 %.

Falls trotzdem Zeichen einer zu flachen Narkose auftraten, wurde die Laufgeschwindigkeit des Remifentanil Perfusors jeweils um 0,05 µg/kg/min erhöht.

Blutdruckabfälle wurden in allen drei Gruppen zuerst durch Gabe eines Flüssigkeitsbolus behandelt. Ein Vasopressor wurde erst bei bleibender Hypotonie eingesetzt (Akrinor, AWD Pharma, Dresden, Deutschland; 1 ml enthält 100 mg Cafedrine und 5 mg Theoadrenalin). Eine Bradykardie wurde in allen Gruppen durch Injektion eines Parasympatholytikums therapiert (0,5 mg Atropin, Melsungen, Deutschland).

5.4.4 Narkoseausleitung

In allen Gruppen wurde 15 Minuten vor dem erwarteten Ende des operativen Eingriffs die Isofluran Konzentration reduziert. In der Narcotrend und BIS Gruppe erfolgte dies durch Anpassung der Narkosetiefe auf die Zielwerte:

BIS	60
Narcotrend	70

In der Standard Gruppe erfolgte die Steuerung und Reduktion der Narkosetiefe anhand klinischer Parameter durch den Anästhesisten.

Alle Patienten erhielten zu diesem Zeitpunkt zur postoperativen Schmerztherapie eine Kurzinfusion mit 25 mg/kg KG Metamizol (Novaminsulfon Injektionslösung, Winthrop Arzneimittel GmbH, Fürstfeldbruck, Deutschland) in 100 ml NaCl. Metamizol gehört zu den Nicht Opiat Analgetika und wird standardmäßig in unserem Haus zur postoperativen Analgesie eingesetzt.

Als eigentliches Ende des operativen Eingriffs bezeichneten wir den Zeitpunkt der letzten chirurgischen Hautnaht. Hier erfolgte gleichzeitig der Stopp des Remifentanil Perfusors als auch des Inhalationsanästhetikums. Der Frischgasflow wurde auf 10 l/min reinen Sauerstoff erhöht, während die weiteren Einstellungen des Beatmungsgeräts unverändert blieben.

Durch den Doktoranden wurden ab jetzt folgende Zeiten festgehalten:

- Zeitpunkt der letzten Hautnaht
- Zeitpunkt der ersten spontanen Augenöffnung
- Patient ist ansprechbar
- Patient befolgt Anweisungen
- Zeitpunkt der Extubation
- Ankunft im Aufwachraum

5.4.5 Aufwachraum und sonstige Maßnahmen

Nach Ankunft im Aufwachraum wurden die Patienten an das diensthabende Fachpflegepersonal übergeben. Auch hier wurden kontinuierlich der Blutdruck, die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung gemessen.

Die weitere Therapie und Überwachung erfolgte unabhängig von der jeweiligen Studiengruppe. Das Pflegepersonal wusste zwar, dass die Patienten an einer Studie teilgenommen haben, jedoch nicht zu welcher Gruppe sie gehörten, so dass auch hier eine Einflussnahme ausgeschlossen war.

Der Zeitpunkt der Verlegung des Patienten auf die Station richtete sich nach klinischen Parametern und wurde ebenfalls dokumentiert.

5.4.6 Postoperative Visite

Alle Patienten wurden am ersten und dritten postoperativen Tag visitiert. Neben der allgemeinen Zufriedenheit mit dem gewählten Anästhesie Regime, wurde ganz gezielt nach Erinnerungen an die Narkose oder an intraoperative Ereignisse gefragt.

5.5 Statistik

Als primärer Endpunkt der Studie wurde der Zeitpunkt des ersten Augenöffnens gewählt.

Die Demografischen Daten, die Aufwachzeiten, der Verbrauch an Remifentanil und Isofluran und die Dauer der Anästhesie wurden dabei statistisch untersucht. Zur Überprüfung der Ergebnisse wurde der Chi-Quadrat-Test oder die One way analysis of variance (ANOVA) mit einem Student-Newman-Keuls Test verwandt, wobei Daten als signifikant gelten wenn $p < 0,05$.

Die Daten werden als Durchschnittswerte mit entsprechender Standardabweichung dargestellt. Zur statistischen Auswertung wurde SigmaStat 2.03 und SigmaPlot2000 Software verwendet (SPSS GmbH, Erkrath, Germany)

6 ERGEBNISSE

6.1 Demografische Daten

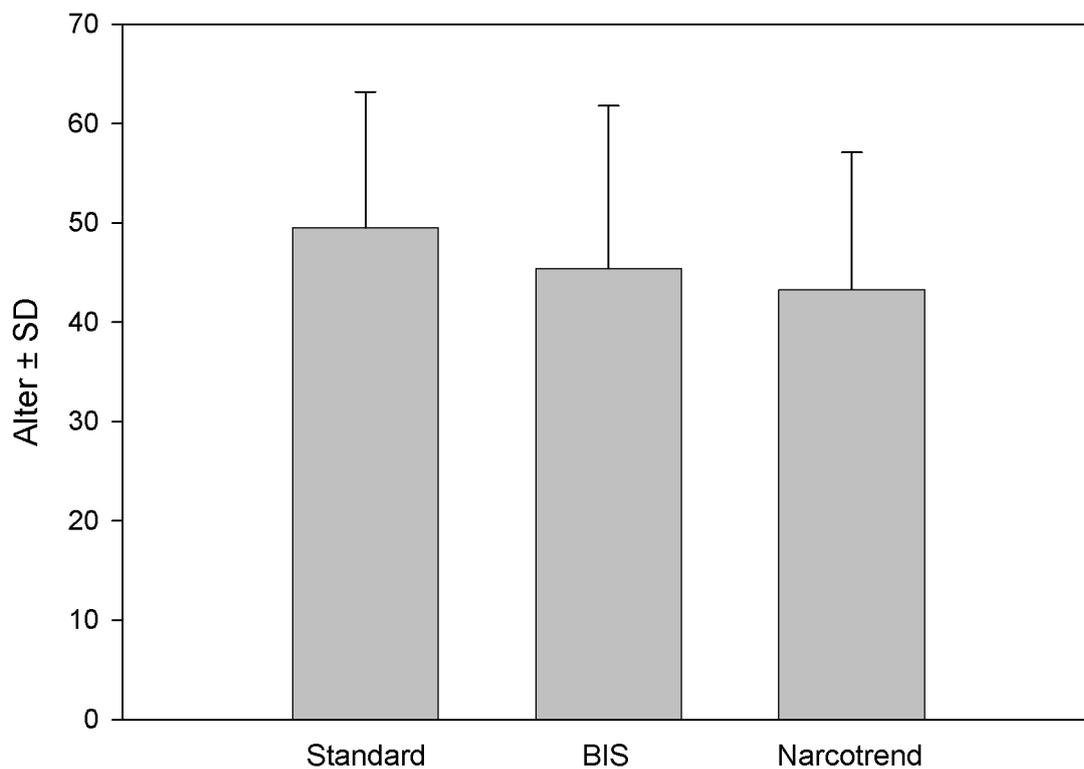
Es wurden insgesamt 120 Patienten in die Studie aufgenommen. In allen drei Gruppen befanden sich jeweils 20 Männer und 20 Frauen. Die demografischen Daten aller drei Gruppen sind in der Tabelle dargestellt. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte \pm die dazugehörige Standardabweichung.

Tabelle 11: Demografische Daten als Mean \pm die Standardabweichung

	Standard Gruppe	BIS	Narcotrend
Anzahl der Patienten	40	40	40
Geschlecht (male/female)	20/20	20/20	20/20
Alter (Jahre)	49.5 \pm 13.7	45.4 \pm 16.4	43.3 \pm 13.8
Größe (cm)	171.5 \pm 10.1	171.6 \pm 9.8	170.1 \pm 8.1
Gewicht (kg)	81.6 \pm 16.8	78.9 \pm 16.3	78.8 \pm 16.8
ASA I/II/III (n)	10/28/2	13/24/3	12/27/1
Dauer der Anästhesie (min)	116 \pm 43	122 \pm 52	123 \pm 51

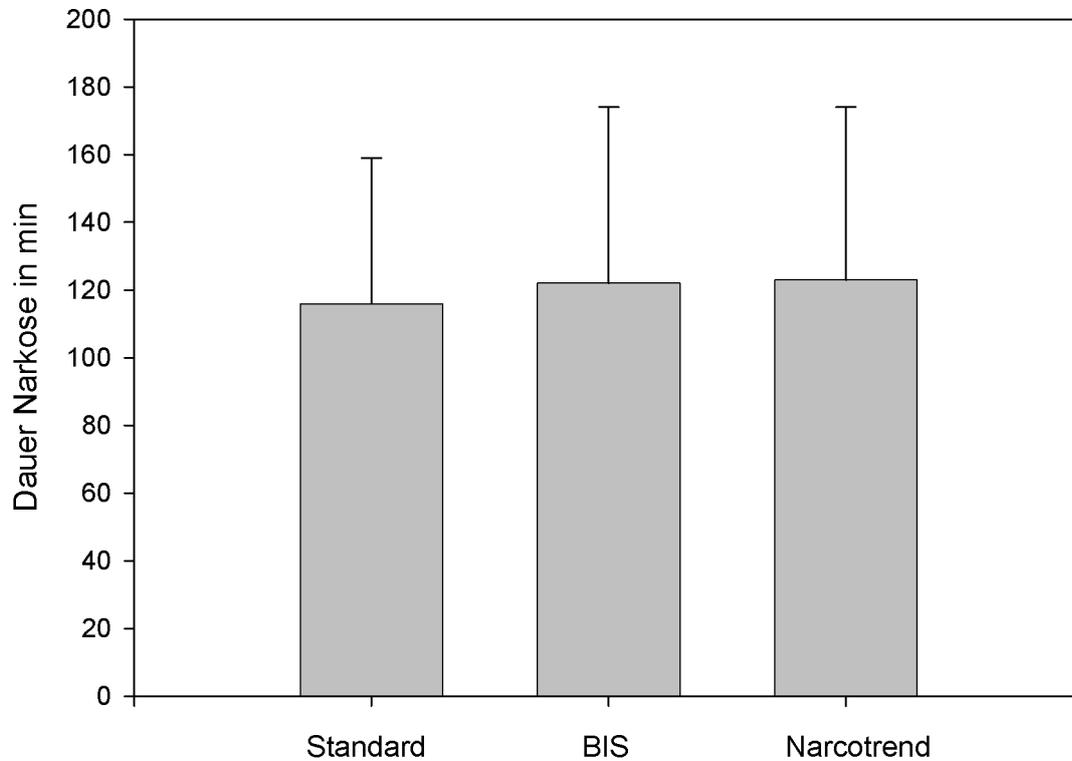
Bezüglich Größe und Gewicht sind die drei Studiengruppen miteinander vergleichbar.

Abbildung 15: Altersverteilung (als Mean \pm Standardabweichung)



Die meisten Patienten gehörten den ASA Gruppen (American Society of Anesthesiologists) 1 und 2 an. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sind nicht signifikant.

Abbildung 16: Dauer der Narkose in Minuten (als Mean \pm SD)



Die durchschnittliche Dauer der jeweiligen Narkosen betrug in der Standard Gruppe 116 \pm 43 min, in der BIS Gruppe 122 \pm 52 min und in der Narcotrend Gruppe 123 \pm 51 min. Diese Unterschiede sind nicht signifikant.

6.2 Aufwachzeiten

Nach Beendigung der letzten Hautnaht wurde sowohl die Remifentanyl- als auch die Isofluran Zufuhr gestoppt. Ab diesem Zeitpunkt wurde die Zeit bis zum ersten Öffnen der Augen und bis zur Extubation gemessen.

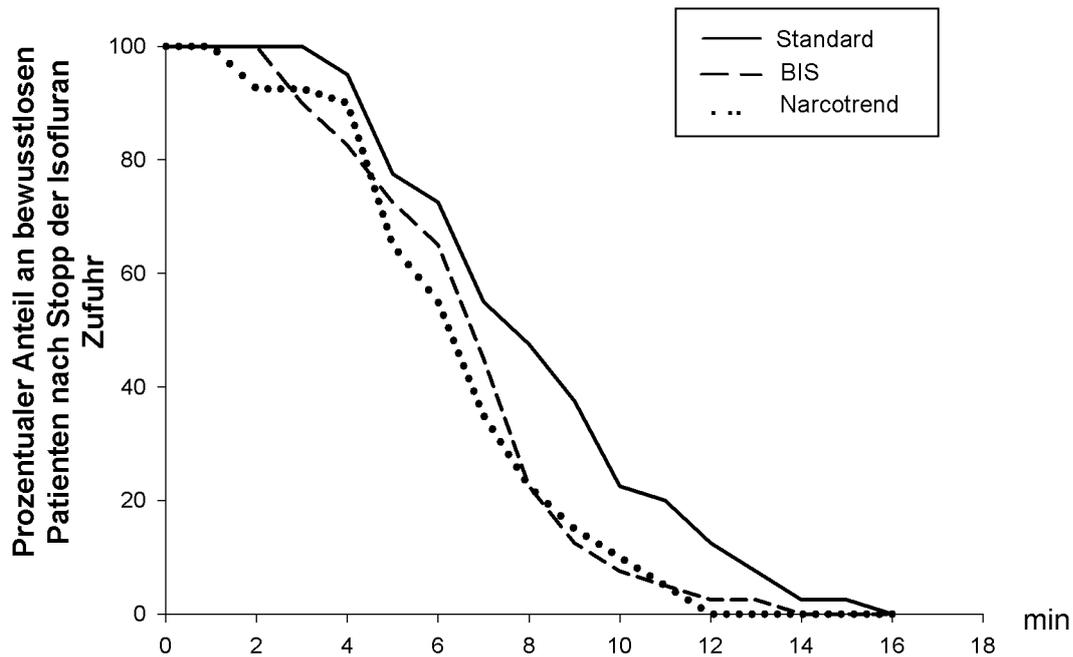
Tabelle 12: Aufwachzeiten

p < 0.05 BIS oder Narcotrend im Vergleich zur Klinischen Gruppe (ANOVA; Student-Newman-Keuls test for multiple comparisons)

	Standard	BIS	Narcotrend
Augen öffnen (min)	8.5 ± 3.1	7.1 ± 2.5 #	6.8 ± 2.2 #
Reduktion im Vergleich zur klinischen Gruppe (%)	N/A	- 16.5	- 20.0
Extubation (min)	8.8 ± 3.1	7.5 ± 2.5 #	7.2 ± 2.5 #
Reduktion im Vergleich zur klinischen Gruppe(%)	N/A	- 14.8	- 18.2

Die Aufwachzeiten unterscheiden sich sowohl in der Narcotrend Gruppe mit 6,8 ± 2,2 min, als auch in der BIS Gruppe mit 7,1 ± 2,5 min signifikant von den Aufwachzeiten in der Standard Gruppe (es gilt jeweils p < 0.05). Weiterhin wurde die Zeit bis zur Extubation gemessen. Diese ist in der Standard Gruppe mit 8,8 ± 3,1 min signifikant länger als in der Narcotrend Gruppe mit 7,2 ± 2,5 min und als in der BIS Gruppe mit 7,5 ± 2,5 min.

Abbildung 17: Kaplan Meier Analyse, Prozentual weiterhin bewusstlose Patienten nach Stopp der Isofluran Zufuhr



Auf dem obigen Diagramm ist eine Kaplan Meier Analyse aufgetragen. Man erkennt hier, dass in der Standard Gruppe zu jedem Zeitpunkt durchschnittlich mehr Patienten weiterhin bewusstlos waren. Nach 16 Minuten sind die Patienten in allen Gruppen aufgewacht.

6.3 BIS und Narcotrend Werte

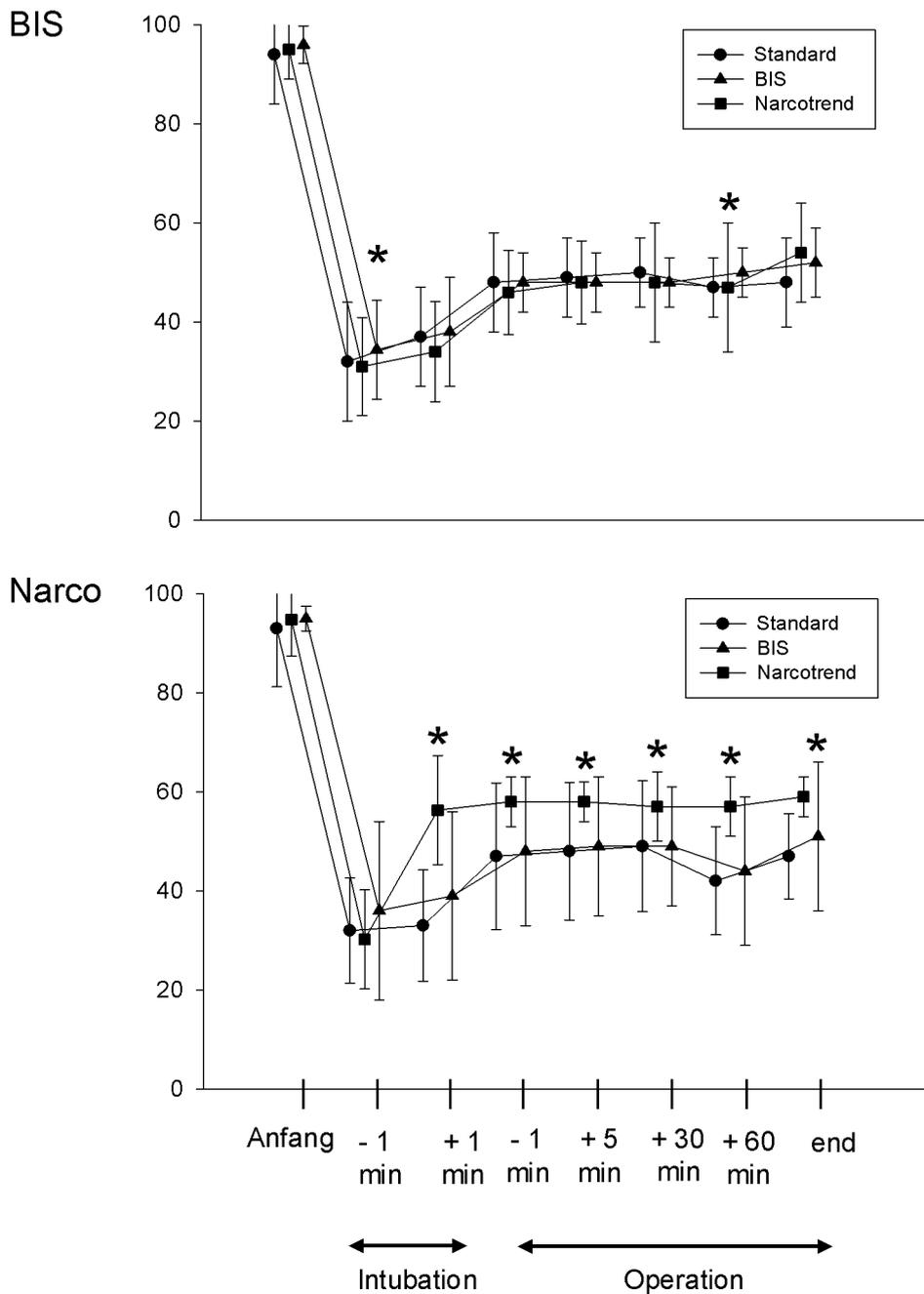
In allen drei Gruppen wurden die BIS und Narcotrend Werte kontinuierlich durch den Doktoranden erfasst. Dies geschah unabhängig von der aktuellen Gruppenzugehörigkeit. In Abbildung 18 erkennt man die aufgenommenen BIS und Narcotrend Werte während der Narkose.

Während die BIS Werte sich in den einzelnen Gruppen statistisch nicht signifikant unterschieden, waren die Narcotrend Werte in der Narcotrend Gruppe durchschnittlich höher als in der BIS und der Standard Gruppe.

Des Weiteren wurde die Treffergenauigkeit der gestellten Zielwerte für BIS und Narcotrend gesteuerte Narkosen untersucht. Dies ergab, dass in 47 % der Zeiten bei BIS gesteuerten Narkosen, BIS Werte wie vorgesehen zwischen 45 und 55 eingehalten werden konnten. In 43 % der Zeiten wurden niedrigere BIS Werte dokumentiert, allerdings nie niedriger als 35. In 10 % wurden höhere BIS Werte dokumentiert. Der höchste Wert war hier 70.

Bei den mittels Narcotrend gesteuerten Narkosen wurde der Zielwert zwischen 55 und 65 zu 55 % der Zeiten eingehalten. In 43 % der Zeiten wurden niedrigere Werte dokumentiert, der niedrigste Wert war hier 15. Nur zu 2 % der Zeiten wurden höhere Narcotrend Werte als 65 erfasst.

Abbildung 18: BIS und Narcotrend Werte während Narkose



6.4 Medikamentenverbrauch

Am Ende jeder Operation wurde der intraoperative Verbrauch des Inhalationsanästhetikums bestimmt. In der unten aufgeführten Tabelle ist der Verbrauch jeweils als Absolutwert aufgeführt. Zusätzlich sieht man die prozentuale Reduktion des Isofluran Verbrauchs im Vergleich der Standard Gruppe mit den EEG Gruppen.

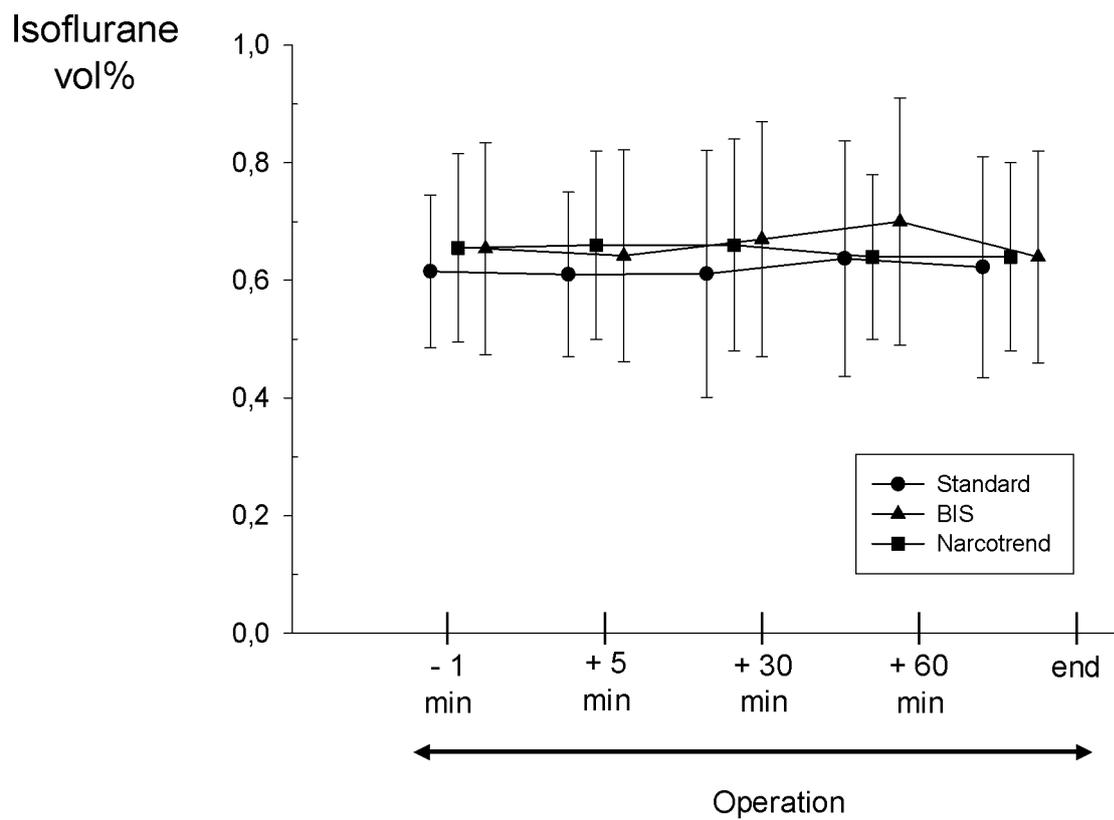
Tabelle 13: Medikamentenverbrauch

	Standard	BIS	Narcotrend
Gesamtverbrauch für einen Patienten			
Isofluran Verbrauch (mg)	18300 ± 7838	21030 ± 18099	22050 ± 10412
Reduktion im Vergleich zur Standard Gruppe (%)	Nicht vergleichbar	+ 14.9	+ 20.5
Verbrauch für einen Patienten in der Minute			
Isofluran Verbrauch (mg/min)	158 ± 38	165 ± 73	165 ± 60
Reduktion im Vergleich zur Standard Gruppe (%)	Nicht vergleichbar	+ 4.4	+ 4.4
Remifentanil µg/kg/min	0.21 ± 0.01	0.21 ± 0.02	0.21 ± 0.01

Sowohl der absolute Verbrauch an Isofluran, als auch der Verbrauch pro Minute ist nicht signifikant unterschiedlich in den drei Gruppen.

Die Dosierung von Remifentanil wurde gewichtsadaptiert durch das Studienprotokoll vorgegeben. Vor Narkoseeinleitung wurden 5 Minuten lang 0,4 µg/kg/min Remifentanil infundiert. Dann erfolgte nach erfolgreicher Intubation die Reduktion der Remifentanil Zufuhr auf 0,2 µg/kg/min. Weitere Änderungen an der Laufgeschwindigkeit des Perfusors fanden bis zum Ende der Operation nicht statt.

Abbildung 19: Isofluran Konzentration



Die Abbildung 19 zeigt die endtidalen Isofluran Konzentrationen in allen drei Studiengruppen. Auch hier sind die Unterschiede nicht signifikant.

6.5 Kreislaufverhalten

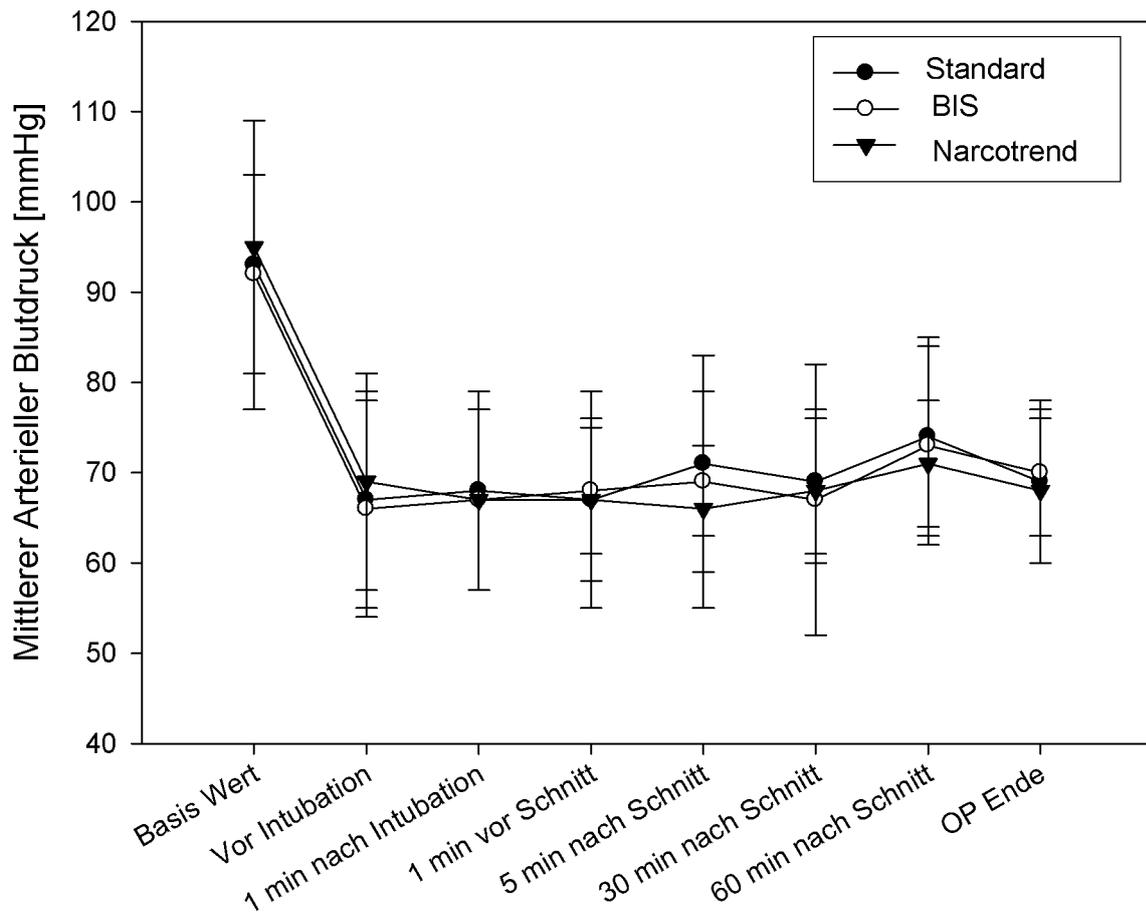
Der Mittlere Arterielle Blutdruck wurde während der gesamten Narkose kontinuierlich überwacht und zu vorher festgelegten Zeiten dokumentiert. Ebenso wurde jede Gabe eines Vasopressors gesondert erfasst.

Tabelle 14: Mittlerer arterieller Blutdruck als Mean \pm Standardabweichung

	Standard Gruppe (mmHg)	BIS Gruppe (mmHg)	Narcotrend Gruppe (mmHg)
Basis Wert	93 \pm 16	92 \pm 11	95 \pm 14
Vor Intubation	67 \pm 12	66 \pm 12	69 \pm 12
1 min nach Intubation	68 \pm 11	67 \pm 10	67 \pm 10
1 min vor Schnitt	67 \pm 12	68 \pm 7	67 \pm 9
5 min nach Schnitt	71 \pm 8	69 \pm 14	66 \pm 7
30 min nach Schnitt	69 \pm 8	67 \pm 15	68 \pm 8
60 min nach Schnitt	74 \pm 11	73 \pm 11	71 \pm 7
OP Ende	69 \pm 9	70 \pm 7	68 \pm 8

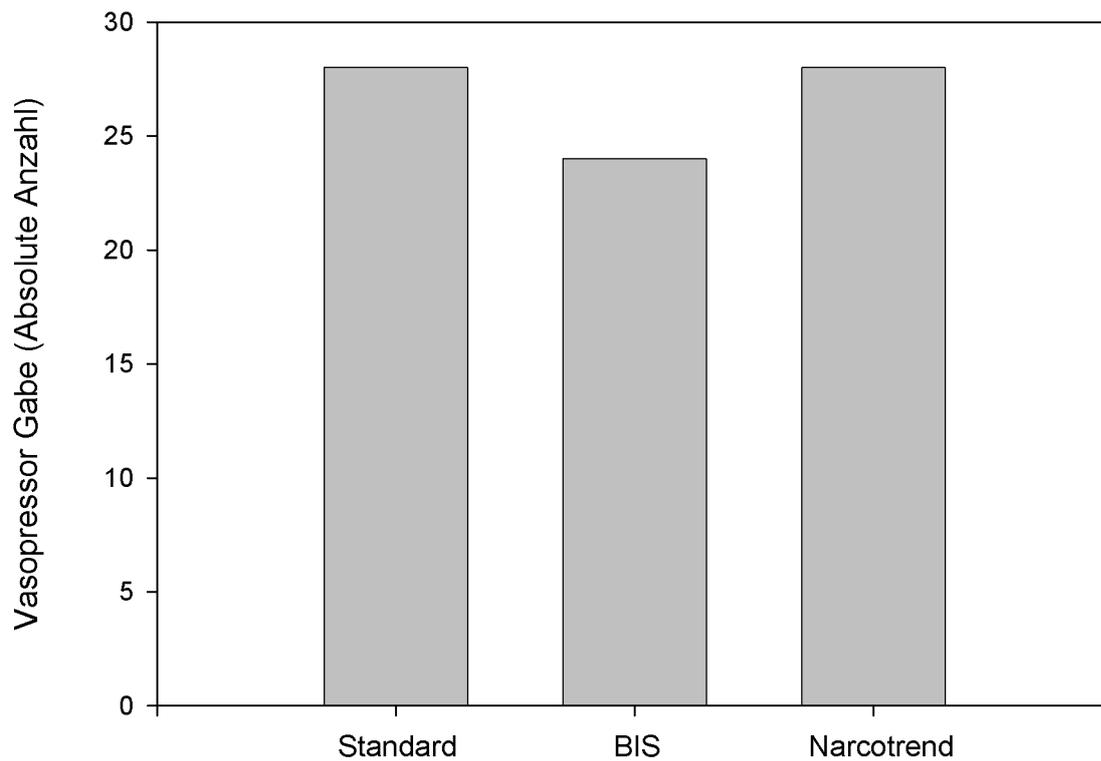
Die gemessenen Blutdruckwerte unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Gruppen.

Abbildung 20: Mittlerer Arterieller Blutdruck im Gruppenvergleich



In insgesamt 28 Fällen war es in der Standard Gruppe notwendig einen Vasopressor einzusetzen. Ebenso viele Patienten in der Narcotrend Gruppe benötigten einen Vasopressor zur Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse. In der BIS Gruppe waren es 24 Patienten. Dieser Unterscheid ist nicht signifikant.

Tabelle 15: Vasopressor Gabe (absolute Anzahl)



6.6 Postoperative Befragung

Alle Patienten wurden nach Verlegung auf die Station am ersten und dritten postoperativen Tag durch den Doktoranden visitiert und gezielt nach Erinnerungen an die Operation befragt. Hierbei gab kein Patient Erinnerungen oder Awareness Erlebnisse an. Alle Patienten waren mit dem gewählten Anästhesie Regime zufrieden.

7 DISKUSSION

In der vorliegenden klinischen Studie verglichen wir eine nach Narcotrend oder BIS Zielwerten gesteuerte Isofluran-Remifentanyl Narkose mit einer nach klinischen Gesichtspunkten gesteuerten Narkose. Es zeigte sich, dass es zu keinen signifikanten Unterschieden bezüglich der Kreislaufparameter und des Medikamentenverbrauchs in den drei Gruppen kam. Die Aufwachzeiten in der Narcotrend und BIS Gruppe waren allerdings signifikant kürzer als in der Standard Gruppe.

7.1 Studiendesign

Das Design unserer Studie sah die Narkoseführung anhand eines vorher festgelegten Studienprotokolls vor. Dies diente dazu, die Vergleichbarkeit der einzelnen Gruppen zu gewährleisten. Als Beispiel erhielten alle Patienten am OP Morgen 7,5 mg Midazolam. Wir versuchten auf diese Weise die Ausgangsbedingungen der einzelnen Patienten aneinander anzunähern. Die evtl. auftretende Beeinflussung der Aufwachzeiten durch die zusätzliche Gabe eines Benzodiazepins konnte durch die Verwendung eines kurzwirksamen Präparats vermieden werden, bzw. war sie durch die generelle Gabe bei allen Patienten vergleichbar. Das Studienprotokoll gab noch weitere Punkte in der Narkoseführung obligat vor. Nach Narkoseeinleitung wurde die Remifentanyl Dosierung auf 0,2 µg/kg/min reduziert. Weitere notwendige Veränderungen der Narkosetiefe erfolgten ausschließlich durch Änderung der Isofluran Konzentration. Diese strikte Handhabung bringt zwar eine größere Vergleichbarkeit der Studiengruppen untereinander, allerdings entspricht die Arbeitsweise nicht ganz der klinischen Realität.

7.2 Medikamentenverbrauch

Viele Studien zeigten, dass man durch Einsatz des Bispektral Index intraoperativ Medikamente einsparen kann. Dies wurde für verschiedene Hypnotika z.B. auch Isofluran gezeigt [Pavlin JD et al, 2005; Wong J et al, 2002]. Das genaue Einsparpotential variiert jedoch je nach Studie zwischen 1 % und 40 %. Zur näheren Klärung führte Ellerkmann eine Analyse von 14 Studien mit insgesamt 2582 Patienten durch [Ellerkmann RK et al, 2006]. Diese Studien verglichen BIS gesteuerte Narkosen mit traditionell nach klinischen Gesichtspunkten gesteuerten Narkosen. Es fand sich eine hohe Korrelation zwischen der Einsparung an Hypnotikum und dem Durchschnitt der BIS Werte bei den BIS gesteuerten

Narkosen. Noch mehr zeigte sich dieser Effekt, wenn man den Medikamentenverbrauch mit der mittleren Differenz der BIS Werte in den beiden Gruppen vergleicht.

Ellerkmann fand einen mittleren BIS Wert in den Standard Gruppen von $43,6 \pm 3,2$. In unserer Studie lag der BIS Wert mit 47 ± 8 höher. Eine mögliche Erklärung für diese Tatsache kann sein, dass durch die regelmäßigen Studien [z.B. Kreuer S et al, 2002] in unserer Abteilung die Erfahrung mit EEG gesteuerten Narkosen höher ist. Dies wäre ein sogenannter „learning contamination bias“, er tritt öfters auf, wenn sich eine Klinik z.B. um die Erforschung eines neuen Monitorsystems bemüht. Die dabei gewonnen Erfahrungen können auch das „klinische“ Handeln der Anwender beeinträchtigen [Roizen MF, Toledano A, 1994].

Außerdem zeigte Hadzidiakos et al, dass bei Anästhesisten mit mehr als 4 Jahren Berufserfahrung eine höhere Korrelation zwischen ihrer subjektiven Einschätzung der Narkosetiefe und der per EEG gemessen Narkosetiefe besteht, als dies bei Anästhesisten mit weniger als 2 Jahren Berufserfahrung der Fall ist [Hadzidiakos D et al, 2006].

Der mittlere BIS Wert in den BIS gesteuerten Gruppen war nach Ellerkmanns Analyse $49,9 \pm 5,4$. Dem gegenüber steht ein mittlerer BIS Wert in unsere Studie von 47 ± 7 , also etwas geringer. Gemäß unserem Studienprotokoll sollte in der BIS Gruppe kontinuierlich ein Zielwert von 50 erreicht werden.

Das EEG ist per se ein Signal, welches den biologischen Schwankungen und Veränderungen des Organismus unterliegt. Zusätzlich verändert sich auch die Intensität der chirurgischen Stimulation kontinuierlich. Es ist daher klar, dass es niemals hundertprozentig gelingen wird einen Zielwert einzuhalten und Schwankungen über oder unter diesem Wert normal sind. Wahrscheinlich neigen Anästhesisten dazu eher zu tiefe BIS Werte als zu hohe zu akzeptieren. Dies könnte aus der Angst heraus begründet sein, höhere Werte könnten mit einem erhöhten Risiko an intraoperativer Wachheit einhergehen. Die Tatsache, dass der mittlere BIS Wert in der BIS Gruppe unserer Studie etwas unter dem erwünschten Zielwert lag, zeigte sich auch schon bei anderen vorhergehenden Studien zu diesem Thema [Bruhn J et al, 2005; Wong J et al, 2002; Luginbühl M et al, 2003; Bannister CF et al, 2001].

Eine Ausnahme war die 1997 von Song D et al veröffentlichte Studie [Song D. et al, 1997]. Hier wurde jeweils eine BIS gesteuerte mit einer klassischen Narkose unter Verwendung von Desfluran und Sevofluran in Kombination mit Fentanyl und Lachgas verglichen, so dass insgesamt 4 Studiengruppen entstanden. Als Zielwert für die Narkosesteuerung wurde ein BIS Wert von 60 gewählt. Die Studie ergab mittlere BIS Werte von 60 in der Desfluran Gruppe und 62 in der Sevofluran Gruppe. Diese höheren BIS Werte gingen aber auch mit einer erhöhten Inzidenz an intraoperativem Husten, Pressen und einem Anstieg des

Beatmungsdrucks einher. Gleichzeitig zeigte auch diese Studie, dass die BIS Werte in der Standard Gruppe deutlich niedriger waren.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass das Einsparpotential an Isofluran in Kombination mit Remifentanil begrenzt ist. Die geschlechterabhängige Untersuchung des Medikamentenverbrauchs wurde von uns nicht durchgeführt, da dies in unserer Fragestellung nicht vorgesehen war. Haensch K und Kollegen veröffentlichten 2009 Unterschiede des Medikamentenverbrauchs bei einer Propofol geführten EEG überwachten Narkose [Haensch K, Schultz A et al, 2009]. Frauen benötigen nach dieser Studie bei vergleichbaren Bedingungen mehr Propofol um einen entsprechenden Narcotrend Wert zu erreichen. Ob dies auch für die volatilen Anästhetika gilt, muss noch weiter untersucht werden.

7.3 Aufwachzeiten

Unsere Studie verglich die Zeiten nach Ende der Isofluran und Remifentanil Zufuhr bei einer Standard Narkose mit denen einer BIS und Narcotrend gesteuerten Narkose.

Hier ergab sich ein signifikanter Unterschied bis zum Zeitpunkt des ersten Augenöffnens. Absolut handelt es sich hierbei allerdings nur um maximal 2 Minuten. Es stellt sich also die Frage, ob dieser Zeitvorteil den erhöhten Aufwand, der mit der EEG Überwachung verbunden ist, rechtfertigen kann.

Unser Studienprotokoll sah eine schrittweise Reduktion der Narkosetiefe 15 Minuten vor dem erwarteten Ende der Operation vor. Dies könnte ein Vorteil einer intraoperativen EEG Überwachung sein, da mit deren Hilfe diese Reduktion der Narkosetiefe zum Op Ende optimiert werden könnte, ohne jedoch ein zu frühes Aufwachen des Patienten zu riskieren.

Abschließend ist zu sagen, dass die klinisch bedeutsamste Zeiteinsparung bei der Narkoseausleitung nicht durch die EEG Überwachung, sondern durch die richtige Wahl des Inhalationsanästhetikums erreicht werden kann. Dass in unserer Studie verwendete Isofluran ist dabei durch seinen hohen Blut-Gas-Löslichkeitskoeffizienten [Eger EI, 1993] die schlechteste Wahl. Dies zeigte auch eine parallel durch unsere Arbeitsgruppe durchgeführte Studie mit gleichem Studienprotokoll unter Verwendung von Sevofluran. Hier waren die Aufwachzeiten im Vergleich zu Isofluran gruppenunabhängig deutlich geringer. Patienten wachen nach einer Desfluran oder Sevofluran Anästhesie schneller auf, ihre kognitiven Funktionen kehren schneller zurück [Scholz J, Tonner PH, 1997]. Wenn man die beiden neueren Inhalationsanästhetika miteinander vergleicht erkennt man, dass Desfluran zum schnellsten Erwachen führt [Dupont J et al, 1999; Nathanson MH et al, 1995].

7.4 Hämodynamik

In allen drei Gruppen zeigten die aufgenommenen Blutdruckwerte im Vergleich keine signifikanten Unterschiede. Es ist erkennbar, dass es nach Einleitung der Narkose zu vergleichbaren Blutdruckabfällen kam. Diese mussten durch Gabe eines Vasopressor behandelt werden. Die Anzahl der Vasopressorgaben war in den Gruppen ähnlich. In vielen vorhergehenden Studien wurde bereits gezeigt, dass durch die intraoperative Verwendung von Remifentanyl eine bessere Stressabschirmung als bei Verwendung anderer Opiode möglich ist [Engoren M et al, 2001; Wilhelm W, 2002]. Gleichzeitig wurde durch die Autoren aber auch betont, dass es dadurch mitunter zu behandlungsdürftigen Blutdruckabfällen kommen kann.

Dies konnten wir auch in unserer Studie beobachten. Die zusätzliche Nutzung eines EEG Monitors bringt hierbei keinen Vorteil.

7.5 Vergleich BIS zu Narcotrend

Durch die Schwierigkeiten bei der Interpretation der Roh EEG Daten während einer Allgemeinanästhesie entwickelten sich auf dem Markt verschiedene Systeme zur Bestimmung der Narkosetiefe.

Obwohl die beiden in unserer Studie verwendeten Monitore jeweils eine numerische Skala von 0 bis 100 zur Darstellung der Narkosetiefe verwenden, sind die dahinterstehenden mathematischen Algorithmen nicht vergleichbar [Rampil IJ, 1998; Kreuer S, Wilhelm W, 2006].

Unsere Arbeitsgruppe führte 2004 zur genaueren Untersuchung der Korrelation zwischen den Monitorsystemen bereits eine Studie durch [Kreuer S et al, 2004]. Hier wurden bei urologischen Eingriffen insgesamt 18 Patienten eingeschlossen, bei denen jeweils die BIS und Narcotrend Werte kontinuierlich erfasst wurden. Man erhielt somit 38629 Datenpaare, die den kompletten Bereich von 1 bis 100 abdeckten. Das Ergebnis dieser Studie war, dass zwar eine weitgehende Korrelation zwischen den beiden Monitorsystemen besteht, die angezeigten Werte aber nicht eins zu eins übertragen werden dürfen.

Die in unserer Studie gewählten Zielwerte (BIS: 50 und Narcotrend: 60) zeigten sich als richtig gewählt. Trotzdem sieht man anhand der etwas kürzeren Aufwachzeiten und den etwas höheren Narcotrend Werten in der Narcotrend Gruppe verglichen mit denen der BIS Gruppe, dass keine 100% Übereinstimmung vorliegt.

7.6 Intraoperative Awareness

Alle Patienten in unserer Studie wurden am ersten und dritten postoperativen Tag durch den Doktoranden visitiert und gezielt nach Erinnerungen oder Wachheitserlebnissen während der Narkose befragt. Hierbei gab kein Patient Erinnerungen oder sogar Awareness an. Trotzdem war unsere Studie vom Studiendesign her nicht darauf ausgelegt, Aussagen bezüglich der Überlegenheit eines EEG Monitor Systems zur Verhinderung intraoperativer Wachheit aufzuzeigen.

Die Häufigkeit an intraoperativer Wachheit wird in der Literatur je nach operativem Eingriff und gewähltem Anästhesieregime mit 0,03 bis 0,2 % angegeben [Lenmarken C et al, 2002; Sandin RH et al, 2000]. Über die potentiell gesundheitlichen Folgen existieren ebenso vielfältige Berichte. Zur Untersuchung ob EEG Monitoring die Inzidenz an intraoperativer Wachheit statistisch signifikant reduziert sind wesentlich höhere Fallzahlen bis zu 200.000 notwendig [O'Connor MF et al, 2001].

Gerade bei Einsatz kurzwirksamer Medikamente zur Anästhesie, wie sie mit Remifentanyl und Desfluran auf dem Markt sind, muss man die Verzögerung der EEG Monitore berücksichtigen, die sich durch die Berechnung und Prozessierung der Roh EEG Daten ergibt. Diese sind bei Verwendung des Narcotrend Monitors ca. 5 Sekunden.

Auch wenn der BIS Monitor seit seinem ersten klinischen Einsatz stetig weiterentwickelt wurde und die Vorteile nicht von der Hand zu weisen sind, muss der Patient trotzdem jederzeit von einem gut ausgebildeten Anästhesisten betreut werden. Nur so lassen sich Fehlinterpretationen der angezeigten Werte verhindern [Duarte LT, Saraiva RA, 2009].

7.7 Ausblick

An die Überwachung der Narkosetiefe durch EEG Monitore wurden vielfältige Erwartungen geknüpft. Neben einer eventuellen Kostenersparnis durch verminderten Verbrauch an Narkosemitteln, sollte auch ein möglicher Schutz vor intraoperativer Wachheit bestehen.

Obwohl bereits mehrere Studien eine Kosteneinsparung durch den Einsatz von BIS [Sandler NA, 2001] und Narcotrend [Kreuer S et al, 2003; Wilhelm W et al, 2002] zeigten, konnte dies durch unsere Studie nicht bestätigt werden, zumal dieser Kostenersparnis immer die Anschaffungskosten der Geräte und Elektroden gegenübergestellt werden müssen.

Durch verschiedene Studien wurde aufgezeigt, dass es durch den konsequenten Einsatz eines EEG Monitors möglich ist, Phasen der zu geringen Sedierung zu erkennen und dem entgegen zu wirken [Liu J et al, 1997; Kerssens C et al 2003; Faulcauner A Jr 1953; Struys M, 1998].

Ob andere Monitorsysteme und Prinzipien wie Akustisch evozierte Potentiale weitere Vorteile bei der Überwachung der Narkosetiefe bringen bleibt abzuwarten.

Mögliche Einsatzbereiche des Neuromonitoring befinden sich auch außerhalb des Operationssaales. Auf der Intensivstation konnte erst kürzlich eine Arbeitsgruppe aufzeigen, dass der BIS Monitor auch zur Überwachung und Steuerung einer tiefen Burst Suppression Narkose bei der Behandlung eines Status Epilepticus geeignet ist [Musialowicz T et al, 2010]. Auch in der Präklinik scheint der BIS Monitor durchaus dazu geeignet, die tiefe der Sedierung und Narkose bei kritisch kranken Patienten zu beurteilen [Heegaard W et al, 2009].

8 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Anez C, Papaceit J, Sala JM, Fuentes A, Rull M (2001) The effect of electroencephalogram bispectral index monitoring during total intravenous anesthesia with propofol in outpatient surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 48: 264–269
- 2 Arden JR, Holley FO, Stanski DR (1986) Increased sensitivity to etomidate in the elderly: initial distribution versus altered brain response. *Anesthesiology* 65: 19–27
- 3 Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS (2001) The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg* 92: 877–881
- 4 Basar H, Ozcan S, Buyukkocak U, Akpınar S, Apan A (2003) Effect of bispectral index monitoring on sevoflurane consumption. *Eur J Anaesthesiol* 20: 396–400
- 5 Berger H (1928): Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr*
- 6 Bruhn J, Kreuer S, Bischoff P, Kessler P, Schmidt GN, Grzesiak A, Wilhelm W (2005) Bispectral index and A-line AAI index as guidance for desflurane-remifentanyl anaesthesia compared with a standard practice group: a multicentre study. *Br J Anaesth* 94:63–69
- 7 Clark DL, Rosner BS (1973) Neurophysiologic effects of general anesthetics: I. The electroencephalogram and sensory evoked responses in man. *Anesthesiology* 38:564–580
- 8 Cortinez LI, et al. (2001) No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanyl-based anaesthesia. *Br J Anaesth*. 87:866–869
- 9 Doenicke A, Kugler J, Schellenberger A, Gurtner T (1966) The use of electroencephalography to measure recovery time after intravenous Anaesthesia *Br J Anaesth* 38: 580–590

- 10 Duarte LT, Saraiva RA. When the bispectral index (bis) can give false results (2009) *Rev Bras Anesthesiol* 59:103–109
- 11 Dupont J, Tavernier B, Ghosez Y, et al (1999) Recovery after anaesthesia for pulmonary surgery: desflurane, sevoflurane and isoflurane. *Br J Anaesth* 82:355–359
- 12 Egan TD, et al (1993) The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 79:881–92.
- 13 Egan TD, et al (1996) Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 84:821–33
- 14 Eger EI (1993) *Desflurane – a compendium and reference*. The Healthpress Publishing Group Rutherford, NY
- 15 Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R (2004) Reduction in the Incidence of Awareness Using BIS Monitoring. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 48:20–26
- 16 Ellerkmann RK, Kreuer S, Wilhelm W, Roepcke H, Hoeft A, Bruhn J (2006) Reduction in anaesthetic drug consumption is correlated with mean titrated intra-operative bispectral index values. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:1244–1249
- 17 Engoren M, Luther G, Fenn-Buderer N (2001) A comparison of fentanyl, sufentanil, and remifentanil for fast-track cardiac anesthesia. *Anesth Analg* 93:859–64.
- 18 Evans JM (1987) Patients experiences of awareness during general anaesthesia. In: Rosen M, Lunn JN (eds) *Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia*. Butterworth, London 18–34
- 19 Faulcauner A Jr (1953) Correlation of concentrations of ether in arterial blood with electro-encephalographic patterns occurring during ether-oxygen and nitrous oxide, oxygene and ether anesthesia of human surgical patients. *Anesthesiology* 13:361
- 20 Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS (1997) Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiology* 86:613–619

- 21 Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P (1997) Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 87:808–815
- 22 Garrioch MA, Fitch W (1993). Anaesthesia for carotid artery surgery. *Br J Anaesth* 71:569–579
- 23 Glass PS (1995) Pharmacology of remifentanil. *Eur J Anaesthesiol Suppl*, 10:73–74
- 24 Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P (1997) Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 86:836–47
- 25 Grouven U, Schultz B, Bokelmann B, Schultz A (2002) EEG-adaptierter Index zur automatischen Bewertung der Hypnosetiefe. Abstractband DAK A–200
- 26 Guedel AE (1920) Third-stage ether anesthesia: A sub-classification regarding the significance of the position and movements of the eyeball. *Am J Surg.* 34:53–57
- 27 Guignard B, Coste C, Menigaux C, Chauvin M (2001) Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 308–314
- 28 Hadzidiakos D, Nowak A, Laudahn N, Baars J, Herold K, Rehberg B (2006) Subjective assessment of depth of anaesthesia by experienced and inexperienced anaesthetists. *Eur J Anaesthesiol* 23:292–299
- 29 Haensch K, Schultz A, Krauss T, Grouven U, Schultz B (2009) Women need more propofol than men during EEG-monitored total intravenous anaesthesia. *Biomed Tech* 54:76–82
- 30 Hänel F, Werner C (1997) Remifentanil. *Anaesthesist* 46:897–908

- 31 Heegaard W, Fringer RC, Frascone RJ, Pippert G, Miner J (2009) Bispectral index monitoring in helicopter emergency medical services patients. *Prehosp Emerg Care.* 13:193–197.
- 32 Holady DA, Fiserova-Bergerovav, Latto IP et al (1975) Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* 43; 325–332
- 33 Homer TD, Stanski DR (1985) The effect of increasing age on thiopental disposition and anesthetic requirement. *Anesthesiology* 62:714–724
- 34 Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR (1992) Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 76:334–41.
- 35 Johansen JW, Sebel PS (2000) Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 93:1336–1344
- 36 Jones JG (1994) Perception and memory during general anaesthesia *Br J Anaesth* 73:31–37
- 37 Kapila A, et al (1995) Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology* 83:968–75
- 38 Katoh T, Ikeda K (1987) The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 66:301–303
- 39 Katoh T, Suzuki A, Ikeda K (1998) Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 88:642–50
- 40 Kerssens C, Klein J, Bonke B (2003) Awareness: Monitoring versus remembering what happened. *Anesthesiology* 99:570–5
- 41 Kochs E (1994) Kann das EEG einen Beitrag zur Narkosetiefenbestimmung leisten? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 29:319–321

- 42 Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Altmann S, Wilhelm W (2001) The Narcotrend - a new EEG monitor designed to measure the depth of Anaesthesia A comparison with bispectral index monitoring during propofol-remifentani-Anaesthesia *Anaesthesist* 50:921–5
- 43 Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W (2003) Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentani anesthesia. *Anesthesiology* 99:34–41
- 44 Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Bialas P, Wilhelm W (2004) Comparability of Narcotrend index and bispectral index during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 93:235–240
- 45 Kreuer S, Bruhn J, Stracke C, Aniset L, Silomon M, Larsen R, Wilhelm W (2005) Narcotrend or bispectral index monitoring during desflurane-remifentani anesthesia: A comparison with a standard practice protocol. *Anesth Analg* 101:427–434
- 46 Kreuer S, Wilhelm W (2006) The Narcotrend monitor. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 20:111–119
- 47 Kreuer S, Bruhn J, Wilhelm W, Bouillon T (2007) Pharmakokinetische/ Pharmakodynamische Modelle für Inhalationsanästhetika. *Anaesthesist* 56:538–556
- 48 Kugler J (1981) *Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis – Eine Einführung*. 3. Auflage Thieme Verlag, Stuttgart
- 49 Larsen R (2002) *Vorbereitung und Durchführung von Allgemeinanästhesien, Anästhesie*, Urban-Fischer 447
- 50 Lehmann A, Thaler E, Boldt J (2001) Is measuring the depth of anesthesia sensible? An overview on the currently available monitoring systems. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 36:683–92
- 51 Lennmarken C, et al (2002) Victims of awareness. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:229–31

- 52 Liu WHD, Thorp TAS, Graham SG, Aitkenhead AR (1991) Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia* 46:435–437
- 53 Liu J, Singh H, White PF (1997) Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg* 84:185–189
- 54 Loscar M, Conzen P (2002) Volatile Anästhetika. *Anaesthesist* 2:183–196
- 55 Luginbühl M, Wüthrich S, Petersen-Felix S, Zbinden AM, Schnider TW (2003) Different benefit of bispectral index (BIS) in desflurane and propofol anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 47:165–173
- 56 Lyons G, MacDonald R (1991) Awareness during caesarean section. *Anaesthesia* 46:62–64
- 57 Macleod AD, Maycock E (1992) Awareness during anaesthesia and post traumatic stress disorder. *Anaesth Intensive Care* 20: 378–382
- 58 Manberg PJ, Zratek D, Kovitch L, Christman L (2000) Awareness during anesthesia with BIS monitoring. *Anesthesiology*, ASA Annual Meeting, San Francisco A1371 2000
- 59 Manberg PJ, Zraket D, Kovitch L, Christman L (2001): Awareness during BIS monitoring. *Anesthesiology* 95:546
- 60 Moerman N, Bonke B, Oosting J (1993) Awareness and recall during general anaesthesia. *Anesthesiology* 79:454–464
- 61 Musialowicz T, Mervaala E, Kälviäinen R, Uusaro A, Ruokonen E, Parviainen I (2010) Can BIS monitoring be used to assess the depth of propofol anesthesia in the treatment of refractory status epilepticus? *Epilepsia* Epub ahead of print
- 62 Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV (2004) Bispectral Index Monitoring to Prevent Awareness During Anaesthesia: The B-Aware Randomised Controlled Trial. *The Lancet* 363:1757–1763

- 63 Nathanson MH, Fredman B, Smith I, White PF (1995) Sevoflurane versus desflurane for outpatient anesthesia: a comparison of maintenance and recovery profiles. *Anesth Analg* 81:1186–1190
- 64 Navapurkar VU, et al (1998) Metabolism of remifentanil during liver transplantation. *Br J Anaesth* 81:881–886.
- 65 O'Connor MF, et al (2001) BIS monitoring to prevent awareness during general anesthesia. *Anesthesiology* 94:520–522
- 66 Paventi S, Santevecchi A, Metta E, Annetta MG, Perilli V, Sollazzi L, Ranieri R (2001) Bispectral index monitoring in sevoflurane and remifentanil anesthesia. Analysis of drugs management and immediate recovery. *Minerva Anestesiol* 67:435–439
- 67 Pavlin JD, Souter KJ, Hong JY, Freund PR, Bowdle TA, Bower JO (2005) Effects of bispectral index monitoring on recovery from surgical anesthesia in 1,580 inpatients from an academic medical center. *Anesthesiology* 102:566–73.
- 68 Priestley M (1981) Spectral analysis and time series. Academic Press London
- 69 Prys-Roberts C (1987): Anaesthesia: a pragmatic construct? *Anaesth* 59:1341
- 70 Rampil IJ, Lockhart SH, Zwass MS et al (1991) Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: minimum alveolar concentration. *Anesthesiology* 74:429–433
- 71 Rampil IJ, Mason P, Singh H (1993) Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 78:707–712
- 72 Rampil IJ (1994) Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 80:606–610
- 73 Rampil IJ (1998) A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 89:980–1002
- 74 Roizen MF, Toledano A (1994) Technology assessment and the learning contamination bias. *Anesth Analg* 79:410–412

- 75 Sandin RH, et al (2000) Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 355:707–11
- 76 Sandler NA, Hodges J, Sabino M (2001) Assessment of recovery in patients undergoing intravenous conscious sedation using bispectral analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 59:603–11
- 77 Schneider G, Wagner K, Reeker W, Hanel F, Werner C, Kochs E (2002) Bispectral Index (BIS) may not predict awareness reaction to intubation in surgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 14:7–11
- 78 Scholz J, Tonner PH (1997) Desfluran und Sevofluran – eine Zwischenbilanz. *Anaesthesist* 46:816–825
- 79 Schultetus RR, Hill CR, Dharamraj CM, Banner TE, Berman LS (1986) Wakefulness during cesarean section after anesthetic induction with ketamine, thiopental or ketamine and thiopental combined. *Anesth Analg* 65: 723–728
- 80 Schultz B, Schultz A, Grouven U (2000) Sleeping stage based systems (Narcotrend). In *New aspects of high technology in medicine*. Bruck HP (Hrsg) Monduzzi Editore
- 81 Schwender D, Dauderer M, Klasing S, Mulzer S, Finsterer U, Peter K (1996) Monitoring intraoperativer Wachzustände - Vegetative Zeichen, isolierte Unterarmtechnik, Elektroenzephalogramm und akustisch evozierte Potentiale, *Anästhesist* 45:708–721
- 82 Schwender D, Dauderer M, Mulzer S, Klasing S, Finsterer U, Peter K (1996) Spectral edge frequency of the electroencephalogram to monitor „depth“ of anaesthesia with isoflurane or propofol. *Br J Anaesth* 77:179–184
- 83 Schwilden H, Schüttler J, Stoeckel H (1987) Closed-loop feedback control of methohexital anesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Anesthesiology* 67:341–347
- 84 Sebel PS (2001): Can we monitor depth of anaesthesia? *Anesth Analg* 92:94–98

- 85 Song D, Joshi GP, White PF (1997) Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 87:842–848
- 86 Stanski DR (1994) Monitoring depth of anesthesia. In: Miller RD (ed) 1994 *Anesthesia* Churchill Livingstone, New York Edinburgh Melbourne 1127–1159
- 87 Struys M, Versichelen L, Byttebier G, Mortier E, Moerman A, Rolly G (1998) Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. *Anaesthesia* 53:4–12
- 88 Thiel H, Roewer N (2004) *Anästhesiologische Pharmakotherapie*, Thieme Verlag, Stuttgart
- 89 Tunstall ME (1977) Detecting wakefulness during general anaesthesia for Caesarean section *BMJ* 1:1321
- 90 Tunstall ME (1979) The reduction of amnesic wakefulness during Caesarean section *Anaesthesia* 34:316–319
- 91 White PF, Ma H, Tang J, Wender RH, Sloninsky A, Kariger R (2004) Does the use of electroencephalographic bispectral index or auditory evoked potential index monitoring facilitate recovery after desflurane anesthesia in the ambulatory setting? *Anesthesiology* 100: 811–817
- 92 Wilhelm W, Grüneß V, Kleinschmidt S, Larsen R (1998) Anästhesie-Konzepte mit Remifentanil. *Anästhesiol Intensivmed* 39:353–361
- 93 Wilhelm W et al (2002) Comparison of the effects of remifentanil or fentanyl on anaesthetic induction characteristics of propofol, thiopental or etomidate. *Eur J Anaesthesiol* 19:350–356
- 94 Wilhelm W, Kreuer S, Larsen R (2002) Narcotrend-EEG-Monitoring bei total intravenöser Anästhesie: Klinische Erfahrungen bei 4630 Patienten. *Anaesthesist* 51: 980–988

- 95 Wilhelm W, Kreuer S, Larsen R (2002) Narcotrend-Studiengruppe. Narcotrend-EEG-Monitoring bei total intravenöser Anästhesie. *Anaesthesist* 51:980–8
- 96 Wilhelm W, et al (2003) Remifentanil. An update. *Anaesthesist* 52:473–494
- 97 Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.) (2006) Überwachung der Narkosetiefe (2. Auflage) Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
- 98 Wong J, Song D, Blanshard H, Grady D, Chung F (2002) Titration of isoflurane using BIS index improves early recovery of elderly patients undergoing orthopedic surgeries. *Can J Anaesth* 49:13–18
- 99 Woodbridge PD (1957) Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology* 18:536–50
- 100 Wrobel M, Kreuer S, Schlaich N, Thielen T, Larsen R, Wilhelm W (2005) Narcotrend or BIS monitoring during sevoflurane-remifentanil anaesthesia - a comparison with a standard practice group. *Eur J Anaesth* 22:A–120
- 101 Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annala P, Korttila K (1999) EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery. *Acta Anaesthesiol Scand* 43:545–549

9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNISS

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	Kilohm
l	Liter
m	männlich
MAC	minimale 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
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

10 LEBENS LAUF

Ich wurde am 25.03.1980 als Sohn von Helene Schröder geb. Kaißling und Dieter Schröder im Marienkrankenhaus St. Wendel geboren.

Zwischen 1986 und 1990 besuchte ich die Grundschule Namborn, anschließend bis zum Abitur 1999 das Cusanus Gymnasium in St. Wendel.

In der Folge leistete ich bis September 2000 meinen Zivildienst auf den Rettungswachen des Deutschen Roten Kreuzes Kreisverband St. Wendel ab. In diesem Rahmen erwarb ich auch die Qualifikation zum Rettungssanitäter.

Im Oktober 2000 begann ich das Medizinstudium an der Universität des Saarlandes in Homburg/ Saar. Nach bestandenem Physikum 2002, erstem Staatsexamen 2003, zweitem Staatsexamen 2005 beendete ich das Medizinstudium mit erfolgreich bestandenem drittem Staatsexamen im April 2007.

Seit 1 Juni 2007 arbeite ich als Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der Universitätsklinik des Saarlandes.

11 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während des Studiums und der Promotion unterstützt haben:

Prof. Dr. Sascha Kreuer für die langjährige Unterstützung und für die Möglichkeit die Promotion überhaupt anfertigen zu dürfen.

Allen aktuellen und ehemaligen Oberärzten der Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin der Universitätskliniken des Saarlandes, die mich bei der Auswahl und Betreuung der Studienpatienten unterstützt haben.

Und natürlich meinen Eltern und Großeltern, die mir das Studium überhaupt erst ermöglicht haben.