

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Van Aken, FRCA, FANZCA

**Effekte verschiedener analgetischer Verfahren auf die BIS gesteuerte
endexpiratorische Desflurankonzentration**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:

Krauß, Ralf Georg

aus Landau/Pfalz
2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. A. Meißner
2. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. A. Semjonow

Tag der mündlichen Prüfung: 29.03.06

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Van Aken, FRCA, FANZCA
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. A. Meißner
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. A. Semjonow

Zusammenfassung

Effekte verschiedener analgetischer Verfahren auf die BIS gesteuerte endexpiratorische Desflurankonzentration

Ralf Georg Krauß

Das Ziel dieser Studie bestand darin, den Einfluß einer thorakalen Epiduralanästhesie im Vergleich zu intravenösen Narkosen bei BIS-gesteuerten Desflurannarkosen zu untersuchen. Die Studie wurde bei 80 Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen, durchgeführt. Es erfolgte eine Randomisierung der Patienten in 4 Gruppen mit unterschiedlichen analgetischen Verfahren. Die Analgesie wurde in der Gruppe I über die Epiduralanästhesie gesteuert.

Bei allen Gruppen wurden ab dem Zeitpunkt des Hautschnittes in 5-Minuten Abständen die Parameter BIS-Wert, endtidale Desflurankonzentration, Blutdruck, Herzfrequenz und Atemminutenvolumen aufgezeichnet.

Wir konnten einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Desflurankonzentration zwischen Patienten der Epiduralgruppe, verglichen mit intravenösen Analgesieverfahren nachweisen.

In der Gruppe mit der Epiduralanästhesie waren die niedrigsten endtidalen Desflurankonzentrationen nötig, um die Narkosetiefe auf den geforderten BIS-Wert von 45-55 zu steuern. Eine Epiduralanästhesie kann nicht nur einen analgetischen Effekt, sondern auch einen Einfluss auf die hypnotische Komponente einer Anästhesie ausüben.

Im Rahmen von Kombinationsanästhesien kann der Desfluranverbrauch deutlich reduziert und unnötige Hypotensionen durch inadäquat hohe Desflurankonzentrationen vermieden werden ohne die Qualität der Anästhesie zu beeinflussen.

Tag der mündlichen Prüfung: 29.03.06

I. Einleitung	1
1.1 Inhalationsanästhetika	1
1.2 Desfluran	1
1.2.1 Chemische und physikalische Eigenschaften von Desfluran.....	1
1.2.2 Pharmakokinetik von Desfluran	3
1.2.3 Pharmakodynamik von Desfluran	4
1.3 Minimale alveoläre Konzentration.....	7
1.3.1 Erweiterte MAC-Definitionen.....	8
1.4 Remifentanyl.....	9
1.4.1 Pharmakokinetik/Pharmakodynamik von Remifentanyl.....	10
1.4.2 Elimination	11
1.4.3 Remifentanyl bei Nieren- und Leberinsuffizienz.....	11
1.5 Sufentanyl.....	12
1.5.1 Pharmakokinetik von Sufentanyl	12
1.5.2 Metabolismus und Ausscheidung.....	12
1.5.3 Pharmakodynamik von Sufentanyl	13
1.6 Neuromonitoring und Überwachung der Narkosetiefe	13
1.6.1 Akustisch evozierte Potentiale (AEP)	13
1.6.2 Isolierte Unterarmtechnik	15
1.6.3 Narkotrendmonitor	15
1.6.4 Datex-Ohmeda Entropie-Monitor.....	15
1.7 Thorakale Epiduralanästhesie.....	16
1.7.1 Kombinationsanästhesie	17
1.8 Zielsetzung dieser Arbeit	18
II. Material und Methoden.....	19
2.1 Design und Gruppendifinition	19
2.1.1 Patientengruppe I - Epiduralgruppe.....	20

2.1.2 Patientengruppe II - Niedrigdosisremifentanalgruppe	20
2.1.3 Patientengruppe III - Hochdosisremifentanalgruppe	20
2.1.4 Patientengruppe IV - Sufentanalgruppe	21
2.2 <i>Ausschlusskriterien</i>	21
2.3 <i>Das Anästhesieverfahren</i>	21
2.4 <i>Bispektraler Monitor</i>	22
2.5 <i>Studienparameter</i>	22
2.6 <i>Statistik</i>	23
III. Ergebnisse.....	24
3.1 <i>Biometrische Daten</i>	24
3.1.1 Studienparameter	24
IV. Diskussion	32
4.1 <i>Einleitung</i>	32
4.2 <i>Steuerung von Narkosen</i>	32
4.3 <i>Interpretation der Untersuchungsparameter</i>	34
4.3.1 Herzfrequenz und Blutdruck	34
4.3.2 Atemminutenvolumen	36
4.5 <i>Bispektraler Index</i>	37
4.5.1 Definition.....	37
4.5.2 Bispektraler Index und Hypnose	39
4.5.3 Grenzen des BIS	41
4.5.4 Einfluss von Desfluran auf den BIS-Wert.....	42
4.5.5 Einfluss der Epiduralanästhesie auf den BIS-Wert	42
4.5.6 Einfluss von Opiaten auf den BIS-Wert	44
4.5.7 Einfluss von Muskelrelaxantien auf den BIS-Wert.....	45
4.6 <i>Endtidale Desflurankonzentration</i>	46
4.7 <i>Schlussfolgerung</i>	47
V Literaturverzeichnis	48

Inhaltsverzeichnis

VI Abkürzungen	61
Danksagung	63
CURRICULUM VITAE	64

I. EINLEITUNG

1.1 INHALATIONSANÄSTHETIKA

Inhalationsanästhetika sind über die Atemwege applizierbare, lipidlösliche Pharmaka, die im zentralen Nervensystem reversibel Bewusstsein und Empfindung ausschalten. Zu den Inhalationsanästhetika zählen die gasförmigen Substanzen Stickoxydul (Lachgas, N₂O) und Xenon sowie die Stoffgruppe der volatilen Anästhetika, von denen derzeit Halothan, Enfluran, Isofluran, Sevofluran und Desfluran verwendet werden. Wegen ihres Molekülaufbaus werden die volatilen Anästhetika auch als halogenierte Inhalationsanästhetika bezeichnet.

Die frühesten halogenierten Anästhetika (z.B. Chloroform) waren ausschließlich mit Chlor halogeniert. Es folgten Substanzen, die sowohl Chlor als auch Fluor enthielten (Enfluran, Halothan, Isofluran und Methoxyfluran). Bei den Inhalationsanästhetika Desfluran und Sevofluran ist Chlor durch Fluor ersetzt worden.

1.2 DESFLURAN

Desfluran ist ein Inhalationsanästhetikum und gehört zur Gruppe der fluorierten Methyläthyläther. Das Molekulargewicht beträgt 168. In der Bundesrepublik Deutschland ist Desfluran seit 1995 für den klinischen Gebrauch zugelassen.

1.2.1 CHEMISCHE UND PHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN VON DESFLURAN

Durch die Substitution von Fluor wie bei den neueren Inhalationsanästhetika Desfluran und Sevofluran werden viele physikalische Eigenschaften verändert. Das zeigt ein Vergleich zwischen Desfluran und Isofluran. Beide Substanzen unterscheiden sich nur durch die Substitution eines Chloratoms durch Fluor im Desfluranmolekül.

Wird ein Halogen mit höherem Atomgewicht, z.B. Chlor (Atomgewicht 35,5) durch ein Halogen mit niedrigerem Atomgewicht wie Fluor (Atomgewicht 19)

ersetzt, sinkt die anästhetische Potenz. Deshalb ist Desfluran weniger potent als die entsprechenden chlorierten Anästhetika. Das hat zur Folge, dass Desfluran in einer höheren Konzentration zugeführt werden muss (Erhaltungsdosis in reinem Sauerstoff ca. 6 Vol.-%). Die ausschließliche Halogenierung mit Fluor erhöht die Stabilität des Moleküls, vermindert das spezifische Gewicht und senkt den Siedepunkt (22,8°C).

Desfluran riecht ätherartig und eignet sich wegen einer Irritation der Atemwege nicht zur Maskeneinleitung. Es ist eine klare, in klinisch erreichbaren alveolären Konzentrationen, nicht brennbare Flüssigkeit.

Eigenschaft

Chem. Formel	CF ₂ -H-O-CFH-CF ₃
Molekulargewicht	168
Spez. Gewicht bei 20°C	1,465
Siedepunkt (°C)	22,8
Blut/Gas-Verteilungskoeffizient	0,42
Geruch	ätherisch
Konservierungsmittel	nein
Stabilität im feuchtem Atemkalk	ja

Tabelle 1: chemische und physikalische Eigenschaften von Desfluran

Desfluran ist ein sehr stabiles Molekül, dem basischen Milieu des Atemkalks widersteht es fast vollständig. In feuchtem Kalziumhydroxid-Absorber bleibt es bei den in halbgeschlossenen und geschlossenen Systemen auftretenden Atemkalktemperaturen von 40°C und 60°C stabil, und auch 80°C heißer, feuchter Atemkalk zersetzt pro Stunde weniger als 0,5% (Eger 1987).

Bei der Zersetzung von Desfluran im trockenen Atemkalk entsteht genauso wie bei Isofluran unter Umständen Kohlenmonoxid (Baum et al.1995/ Strum et al. 1995/ Woehlick et al 1997). Die CO-Bildung wurde vor allem in den USA

beobachtet, da der dort verwendete bariumhaltige Atemkalk mit volatilen Anästhetika stärker reagiert als der in Deutschland übliche Natronkalk.

Die höchsten CO-Konzentrationen traten bei Verwendung von völlig trockenem Atemkalk auf. Durch Niedrigflussnarkosen und Beendigung des Frischgasflusses nach der letzten Narkose konnte die Austrocknung des Atemkalkes verhindert und das Kohlenmonoxidproblem weitgehend gelöst werden.

1.2.2 PHARMAKOKINETIK VON DESFLURAN

Die Blut- und Gewebelöslichkeiten steuern die Geschwindigkeit von Anstieg und Abfall der alveolären Konzentration während der Einleitung und Ausleitung der Anästhesie und beeinflussen sekundäre Faktoren wie Atmung und Kreislauf. Während der Zufuhr von Anästhetika fördern niedrigere Blut- und Gewebelöslichkeiten einen schnelleren Anstieg der alveolären Konzentration in Richtung der inspiratorischen Konzentration und ein schnelleres Abfallen der alveolären Konzentration während der Elimination.

Desfluran hat mit 0,42 einen sehr niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten. Bei der Narkoseeinleitung steigt die alveoläre Konzentration rasch an, sodass Blut und Gewebe schnell mit Desfluran aufgesättigt werden. Nach Narkoseende flutet Desfluran sehr schnell ab, und die Patienten wachen rasch auf (Eger 1987/Yasuda et al 1991).

Ghuri et al. verglichen 1991 die Aufwachcharakteristika nach Desfluran/Lachgas-Narkosen mit Isofluran/Lachgas-Narkosen. Die Desfluran-Patienten öffneten nach Beendigung der Anästhetikazufuhr schneller die Augen und konnten früher einfache Anweisungen befolgen. Die schnellere Wiederherstellung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach Desflurannarkosen bestätigte auch eine Studie von Tsai et al. 1992.

Die Entlassungsfähigkeit nach ambulanten Narkosen mit Desfluran, Sevofluran und Propofol verglichen Song et al. 1998. Desfluran- und Sevofluran-Patienten erwachten schneller als Propofol-Patienten. Bei Ankunft im Aufwachraum

beurteilten die Untersucher signifikant mehr Desfluran- als Propofol-Patienten als sofort entlassungsfähig.

Juvin et al. verglichen im Jahr 2000 das Erwachen nach Anästhesie mit 50% Stickoxid plus Desfluran versus Propofol (oder Isofluran) bei morbid adipösen Patienten (Durchschnittliches Körpergewicht 130kg), die sich einer Gastroplicatio unterzogen. Die Patienten wachten mit Desfluran schneller auf, hatten bei der Verlegung in den Aufwachraum eine signifikant höhere Sauerstoffsättigung, und die postoperative Sedierung war nach 30 und 120 Minuten signifikant geringer als in der Propofolgruppe.

In einer anderen Studie beobachteten Juvin et al. 1997, dass ältere Patienten (Durchschnittsalter: 76 Jahre) nach Desfluran schneller als nach Propofol aufwachen, wenn beides mit Stickoxid appliziert wird. Die Orientierungsfähigkeit der Patienten war bereits 11 Minuten nach dem Ende der Desfluranzufuhr wieder hergestellt. Nach Allgemeinanästhesie mit Propofol zeigten die Patienten erst nach 18 Minuten eine ausreichende Orientierung. Einige publizierte Vergleichstudien zwischen Desfluran und Sevofluran zeigten keine Unterschiede bei der Aufwachgeschwindigkeit, in den meisten Studien wachten aber Desfluranpatienten signifikant schneller auf. In keiner Studie wachten Sevofluranpatienten schneller auf (Eger et al. 2003).

1.2.3 PHARMAKODYNAMIK VON DESFLURAN

1.2.3.1 WIRKUNGEN AUF LUNGE, ATMUNG UND ATEMWEGE

Wie andere volatile Anästhetika wirkt Desfluran dosisabhängig atemdepressiv, reduziert das Atemzugvolumen und steigert die Atemfrequenz. Die höhere Atemfrequenz kompensiert die Reduktion des Atemzugvolumens nicht vollständig, sodass der $p\text{CO}_2$ ansteigt.

Beim Menschen ist die Inzidenz von Atelektasen nach Inhalationsanästhesien mit Desfluran und Isofluran identisch (DeSouza et al. 1998).

Im Tierversuch wirkt Desfluran bronchodilatatorisch (Park et al. 1998). Die dilatatorische Wirkung hängt von einem funktionierenden Bronchialepithel ab und ist bei geschädigtem Epithel abgeschwächt.

Goff et al. beobachteten 2000 bei 20 normalen Patienten, die endtidal 7% Desfluran erhielten, 10 Minuten nach Beginn der Anästhesie keine Bronchodilatation, aber eine signifikante Dilatation bei 20 Patienten die Sevofluran erhalten hatten. Bei Rauchern nahm der bronchomotorische Tonus mit Desfluran, nicht jedoch mit Sevofluran, leicht zu. Den klinischen Eindruck, dass eine Raucheranamnese die Husteninzidenz steigert, bestätigte die Studie von Ter Riet et al. 2000 nicht. Jedoch beobachteten Wilkes et al. 2000 mit Desfluran bei Rauchern mehr Laryngospasmen.

1.2.3.2 KARDIOVASKULÄRE WIRKUNGEN

Desfluran senkt den systemischen vaskulären Widerstand und den arteriellen Blutdruck, erhöht aber gleichzeitig die Herzfrequenz. Als sichtbares Zeichen der peripheren Vasodilatation steigt schon bei subanästhetischen Konzentrationen die Temperatur in Fingern und Zehen (Jones et al. 1990).

Bei niedrigen Dosierungen (bis 1,24 MAC) nahm die Herzfrequenz nur wenig zu und erreichte keine kritischen Bereiche.

Wegen der schnellen Anflutung reagiert die Hämodynamik auf Änderungen der inspiratorischen Desfluran-Konzentration rasch. Schnelle Steigerungen der Desfluran-Dosis bei Konzentrationen über 6 Vol-% können vorübergehende Tachykardien und Hypertonien auslösen (Fletcher et al. 1991).

Diese sympathikoadrenergen Reaktionen klingen nach wenigen Minuten von selbst wieder ab, können durch die Gabe von Opiaten oder schrittweise Konzentrationserhöhungen vermieden werden.

Auch wenn kardiale Risiken vorliegen, können intraoperative Blutdruckanstiege mit Desfluran effektiv kontrolliert werden, ohne dass größere kardiodepressive Effekte befürchtet werden müssen (Eyraud et al. 1999).

Hartmann et al. konnten 1991 in tierexperimentellen Studien nachweisen, dass trotz der vasodilatatorischen Wirkung von Desfluran kein Coronary-steal-Effekt auftrat.

1.2.3.3 WIRKUNGEN AUF DAS ZNS

In einer klinischen Studie konnte kein Einfluss von Desfluran auf die Krampfbereitschaft des Gehirns nachgewiesen werden, jedoch besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen Desflurankonzentration und EEG-Aktivität (Rampil et al. 1991). Die EEG-Aktivität wird mit zunehmender Konzentration gehemmt. Ab 1,24 MAC kommt es zu Phasen isoelektrischer Stille (burst suppression), bei 1,66 MAC treten diese Phasen regelhaft auf.

Song et al. konnten 1997 in einer Studie an 30 Patienten, die sich in Inhalationsanästhesie mit Desfluran einer laparoskopischen Tubenligatur unterzogen, nachweisen, dass durch Kontrolle des BIS-Wertes der Verbrauch von Desfluran um 30-38% gesenkt werden konnte, und postoperativ die Zeit bis zur verbalen Ansprechbarkeit um 33-55% kürzer war als in der Kontrollgruppe.

Kontrovers wird diskutiert, ob Desfluran den intrakraniellen Druck erhöht. Muzzi et al. verglichen 1992 Desfluran und Isofluran bezüglich der intrakraniellen Drucksteigerung. Sie konnten einen leichten intrakraniellen Druckanstieg bis 7 mmHg unter Desflurannarkosen (1,1 MAC) bei Patienten mit intrakraniellen Tumoren nachweisen. Dieser Effekt blieb bei Isofluran aus.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen beim Menschen verändert ein Anstieg der Desflurankonzentration von 0,5 MAC auf 1,0 MAC und 1,5 MAC beim Hund den intrakraniellen Druck nicht wesentlich (Lutz et al. 1991). Neuere Untersuchungen deuten daraufhin, dass der intrakranielle Druck bei Desflurannarkosen bis 1,0 MAC nicht beeinflusst wird (Fraga et al. 2003).

1.2.3.4 NEUROMUSKULÄRE WIRKUNGEN

Desfluran relaxiert dosisabhängig die Muskulatur. Bei Desflurannarkosen kann deshalb die Dosis von Muskelrelaxantien reduziert werden.

Ab 4% Desfluran kann man auch ohne Muskelrelaxantien problemlos einen Oropharyngealtubus einführen, bei noch höheren Konzentrationen ist sogar eine endotracheale Intubation möglich (Jones et al. 1990).

Desfluran verstärkt wie Isofluran des Weiteren die Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxantien (Caldwell et al. 1991).

1.2.3.5 METABOLISMUS INCL. LEBER UND NIERENTOXIZITÄT

Weniger als 0,02% der aufgenommenen Desfluranmenge werden metabolisiert.

Die Hepatotoxizität von Desfluran ist daher sehr gering.

Eger et al. beobachteten 1997 nach 10 MAC-Stunden Desfluran bei gesunden Freiwilligen keine Anzeichen von Nierenschädigungen.

1.3 MINIMALE ALVEOLÄRE KONZENTRATION

Definition:

Die minimale alveoläre Konzentration (MAC 50) ist diejenige Konzentration eines Inhalationsanästhetikums in Vol-% in Sauerstoff, die im Fließgleichgewicht bei 50% der Patienten eine reflektorische Bewegung der Extremitäten nach einem Hautschnitt verhindert (Hobbahn 2001).

Die MAC ist ein approximatives Maß für die Wirkstärke eines Inhalationsanästhetikums. Das MAC-Konzept basiert auf der Vorstellung, dass der zerebrale Partialdruck des Inhalationsanästhetikums annähernd dem alveolären Partialdruck entspricht. Die setzt voraus, dass der alveoläre Partialdruck über längere Zeit (z.B. 20 min) konstant gehalten wird, sodass sich ein Äquilibrium zwischen Alveolarraum, Blut und Hirngewebe einstellen kann.

Inhalations- anästhetikum	MAC ₅₀ (Vol%) in O ₂	Mac ₉₅ (Vol%) in O ₂	MAC ₅₀ (Vol%) mit 60-70% N ₂ O
Halothan	0,8	0,9	0,3
Enfluran	1,7	1,9	0,3
Isofluran	1,2	1,6	0,5
Desfluran	6,0	n.g.	2,8
Sevofluran	1,7	2,1	0,7
N ₂ O	105	-	-
Xenon	71	-	-

Tabelle 2: Minimale alveoläre Konzentration (MAC₅₀ und MAC₉₅) von Inhalationsanästhetika bei Patienten mittleren Alters. Aufgeführt sind ausserdem die MAC₅₀-Werte bei Supplementierung mit 60-70% N₂O

Narkosedauer, Größe und Gewicht des Patienten haben keinen Einfluss auf den MAC-Wert. Dagegen variiert er erheblich in Abhängigkeit vom Alter. Am niedrigsten sind die Werte bei Frühgeborenen (nur bei Halothan und Isofluran bestimmt) und beim alten Patienten, am höchsten im ersten Lebensjahr.

Der MAC-Wert und damit der Bedarf an volatilen Anästhetika wird durch Kombination mit zentralnervös wirksamen Medikamenten reduziert. Hierzu zählen N₂O, Opioide, Hypnotika, Benzodiazepine und Clonidin.

Bei Hypothermie und fortgeschrittener Schwangerschaft ist der MAC-Wert reduziert, letzteres wird auf erhöhte Progesteron- bzw. Endorphinkonzentrationen zurückgeführt. Der MAC-Wert ist bei Patienten mit Fieber oder chronischem Alkoholabusus erhöht, die um 30-45% höheren MAC-Werte bei chronischem Alkoholabusus werden auf eine Kreuztoleranz mit Alkohol zurückgeführt.

1.3.1 ERWEITERTE MAC-DEFINITIONEN

Um die klinische Anwendung des MAC-Begriffes zu verbessern, wurden von verschiedenen Autoren erweiterte MAC-Definitionen eingeführt:

Die **MAC₉₅** unterdrückt bei 95% der Patienten reflektorische Bewegungen auf einen Hautschnitt und liegt etwa 0,2-0,4Vol% höher als die MAC₅₀.

Die **MAC_{EI50}** bzw. **MAC_{EI95}** (EI= endotracheal intubation) ermöglicht bei 50 bzw. 95% der Patienten die Laryngoskopie und endotracheale Intubation ohne relevanten Hustenreiz. Sie entspricht etwa dem 1,5 bzw. 2fachen der MAC₅₀.

Zur Unterdrückung der sympathiko-adrenergen Reaktion auf den Hautschnitt (MAC_{BAR50} bzw. MAC_{BAR95}; BAR= block of adrenergic response) sind sehr hohe Konzentrationen erforderlich.

Größere klinische Relevanz als die MAC_{EI} und MAC_{BAR} hat die **MAC_{awake}**.

Die MAC_{awake} ist die endtidale Konzentration, bei der Patienten auf Ansprache die Augen öffnen. Sie gilt als Näherungsmaß für die Ausschaltung des Bewusstseins, beträgt etwa ein Drittel der MAC_{50} und nimmt mit zunehmendem Alter ab (Hobbhan 2001).

1.4 REMIFENTANIL

Das neue Opioid Remifentanil (3-(4-Methoxycarbonyl-4-(1-oxopropyl)phenylamino)-1-piperidin) propionsäure-methylester-hydrochlorid) ist wie die bekannten Opiode Fentanyl, Alfentanil und Sufentanil in die Substanzgruppe der 4-Anilinopiperidine einzuordnen.

Der entscheidende strukturelle Unterschied von Remifentanil gegenüber den anderen Opioiden ist die Einführung eines Propionsäuremethylesters als Substituent am Piperidin-Stickstoff.

Durch diese Substitution wird die Substanz für einen ubiquitären Abbau durch unspezifische Esterasen im Blut und Gewebe zugänglich (Feldmann 1991). Nach enzymatischer Spaltung durch Esterasen resultiert ein Grundmolekül mit einer polaren Gruppe, das nur noch eine geringe Affinität zum Opioidrezeptor besitzt.

Remifentanil hat ein Molekulargewicht von 412,9 und ist durch die chemische Formel $C_{20}H_{28}N_{2}O_5 \cdot HCl$ charakterisiert. Es hat kein chirales Zentrum, daher gibt es keine Enantiomere (Wilhelm et al. 2003).

1.4.1 PHARMAKOKINETIK/PHARMAKODYNAMIK VON REMIFENTANIL

	Remifentanil	Fentanyl	Alfentanil	Sufentanil
Lipidlöslichkeit	18	816	129	1727
Plasmaproteinbindung (%)	70	84,4	92,1	92,5
Verteilungsvolumen (l/kg)	0,35	4,0	0,2-1	2,9
Eliminationshalbwertszeit (t _{1/2β} ,min)	5-14	219	16-94	164
Anschlagzeit (min)	1-1,6	5-8	1-1,5	4
Clearance (ml/min/kg)	30-40	13,0	3-9	12,7

Tabelle 3: Pharmakologische Charakteristika von Alfentanil, Fentanil, Sufentanil und Remifentanil nach Freye E, Hänel F, Scholz J

Remifentanil wird im Plasma zu etwa 70% an Proteine gebunden, davon zu einem Drittel an das alpha-saure Glykoprotein. Damit ist die Eiweißbindung von Remifentanil geringer als die der anderen 4-Anilinopiperidin-Opioide (Scholz 1996).

Im Vergleich zu allen anderen 4-Anilinopiperidin-Opioiden weist das Remifentanil-Molekül eine strukturelle Besonderheit auf: Am Stickstoffatom des Piperidinrings ist ein Propionsäuremethylester substituiert, dessen Esterbindung durch körpereigene Blut- und Gewebeesterasen gespalten wird.

Da der menschliche Organismus Esterasen für eine Vielzahl von Stoffwechselfvorgängen benötigt und diese daher ubiquitär vorkommen, ist der Abbau von Remifentanil beim Menschen immer gewährleistet. Dies gilt ausdrücklich auch für Patienten, bei denen ein Pseudocholinsterasemangel vorliegt (Egan 1995).

Beim Abbau von Remifentanil entstehen zwei weitestgehend inaktive Abbauprodukte, durch Esterhydrolyse zu rund 98% der Hauptmetabolit GI 90291, durch N-Dealkylierung zu etwa 2% der Metabolit GI 94219 (Egan 1995).

Da der Hauptmetabolit GI 90291 nach der Esterspaltung eine endständige COOH-Gruppe besitzt, wird diese Substanz auch als Remifentanilsäure bezeichnet. Remifentanilsäure bindet ebenfalls am μ -Rezeptor, jedoch mit einer erheblich geringeren Affinität. Remifentanilsäure wird über die Nieren ausgeschieden.

1.4.2 ELIMINATION

Die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2 \beta}$ wird für Remifentanil mit 5-14 min für Alfentanil mit 16-94 min angegeben, siehe Tabelle 3 (Scholz 1996, Hänel 1997).

Allerdings ist bekannt, dass die kontinuierliche Zufuhr der meisten Anästhetika mit der Zeit zu erheblichen Kumulationseffekten führen kann, sodass die Angabe der Eliminationshalbwertszeit ungeeignet ist, um den Konzentrationsabfall einer Substanz nach mehrstündiger Infusionsdauer zu beschreiben. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurde 1992 der Begriff der „kontextsensitiven Halbwertszeit“ eingeführt, also derjenigen Zeit, die abhängig von der Infusionsdauer erforderlich ist, damit die Substanzkonzentration auf die Hälfte abfällt.

Hier unterscheidet sich Remifentanil deutlich von allen anderen 4-Anilinopiperidin-Opioiden. Da der Esterasemetabolismus keiner Sättigungskinetik unterliegt, beträgt die kontextsensitive Halbwertszeit von Remifentanil unabhängig von der vorausgegangenen Infusionsdauer drei bis vier Minuten (Egan 1993, Westmoreland 1993), während sie z.B. für Fentanyl nach einstündiger Infusion etwa 30 min, nach zweistündiger Infusionsdauer aber bereits 90 min beträgt (Egan 1993).

1.4.3 REMIFENTANIL BEI NIEREN- UND LEBERISUFFIZIENZ

Die Pharmakokinetik von Remifentanil ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht (Dershwitz 1996; Hoke 1997), oder nur geringfügig (Cortinez 2001) verändert.

Verschiedene Studien haben übereinstimmend gezeigt, dass Remifentanil vergleichbare pharmakokinetische Eigenschaften bei Patienten mit

Leberfunktionsstörungen gegenüber dem Normalkollektiv hat. Diese Patienten sind allerdings sensibler gegenüber dem atemdepressiven Effekt von Remifentanyl (Dershwitz 1996, Navapurkar 1998).

1.5 SUFENTANIL

Sufentanyl ist ebenso wie die Opiode Alfentanyl, Fentanyl und Remifentanyl in die Substanzgruppe der 4-Anilinopiperidine einzuordnen.

Die klinische Anwendung beschränkt sich nicht nur auf die i.v.-Applikation, sondern erstreckt sich auch auf die epidurale und intrathekale Anwendung (Wagner 2003).

Die analgetische Potenz von Sufentanyl ist um etwa 700-1000-fach höher als die Referenzsubstanz Morphin (relative analgetische Potenz = 1).

Sufentanyl besitzt eine höhere Affinität zum μ_1 als zum μ_2 -Rezeptor-Subtyp. Da der μ_1 -Subtyp die Analgesie, der μ_2 -Subtyp jedoch unerwünschte Wirkungen wie die Atemdepression vermittelt, wird dem Sufentanyl eine günstigere Relation zwischen analgetischer Potenz und atemdepressiver Wirkung zugeschrieben (Wagner 2003).

1.5.1 PHARMAKOKINETIK VON SUFENTANIL

Sufentanyl ist wesentlich lipophiler als Fentanyl, weist eine stärkere Bindung an Opioidrezeptoren bei nur geringer unspezifischer Bindung im Hirngewebe auf. Die Substanz verteilt sich rasch und umfassend in den peripheren Geweben, die Wirkung von niedrigen Dosen wird durch Umverteilung beendet.

Nach einem i.v. Bolus fällt die Plasmakonzentration rasch ab, und 98% der Substanz verschwindet innerhalb von 30 min aus dem Plasma (Larsen 1999).

1.5.2 METABOLISMUS UND AUSSCHIEDUNG

Sufentanyl weist mit 0,8 eine hohe hepatische Extraktionsrate auf; die Metabolisierung kann daher durch Änderungen der Leberdurchblutung beeinflusst werden. Die Hauptwege des Abbaus sind N-Dealkylierung, oxidative Demethylierung, oxidative Deäthylierung und aromatische Hydroxilierung.

Nach Dealkylierung und O-Methylierung wird Sufentanil in der Leber zu Desmethylsufentanil abgebaut, welches noch eine 10%-ige Wirkung von Sufentanil besitzt. 5-10% werden unverändert renal eliminiert.

Zu den Hauptmetaboliten gehört N-Phenylpropanamid. Nur ein sehr geringer Anteil der Substanz wird unverändert im Urin ausgeschieden.

1.5.3 PHARMAKODYNAMIK

Sufentanil ist ein hochselektiver μ -Rezeptoragonist mit den entsprechenden pharmakodynamischen Wirkungen dieser Substanzgruppe. Höhere Dosen (1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) führen häufig zu ausgeprägter Muskelrigidität und Myokloni bei Narkoseeinleitung, aber auch während der Ausleitungsphase. Mit einer Atemdepression im postoperativen Verlauf muss bei einigen Patienten selbst nach scheinbar vollständiger Erholung von der Anästhesie gerechnet werden, möglicherweise hervorgerufen durch sekundäre Peaks der Plasmakonzentration und begünstigt durch fehlende Stimulation. Die kardiovaskulären Wirkungen von Sufentanil sind mit einem leichten Blutdruckabfall und Abnahme der Herzfrequenz zumeist gering.

Sufentanil wird zumeist als Supplement einer balancierten Anästhesie eingesetzt, weiterhin als Monosubstanz in hohen Dosen oder kombiniert mit Propofol oder Midazolam in der Herzchirurgie. Sufentanil kann zudem epidural appliziert werden (Larsen 1999).

1.6 NEUROMONITORING UND ÜBERWACHUNG DER NARKOSETIEFE

Zum Neuromonitoring während Narkosen und Überwachung der Narkosetiefe kommen derzeit AEP (akustisch evozierte Potentiale), die isolierte Unterarmtechnik, der Narkotrend-Monitor, der DATEX-Ohmeda Entropie-Monitor, sowie der BIS-Monitor zur Anwendung.

1.6.1 AKUSTISCH EVOZIERTE POTENTIALE (AEP)

AEP stellen die elektroencephalographische Reaktion auf akustische Reize dar.

Leistungsverzögerungen oder –unterbrechungen der aufsteigenden Leitungsbahnen können an der Signalkonfiguration der AEP erkannt werden. Die AEP werden in frühe (FAEP), mittlere (MAEP) und späte (SAEP) unterteilt. Zu den frühen akustisch evozierten Potentialen werden die Wellen bis 10 ms zusammengefasst.

Die FAEP werden dem Hörnerv (N. cochlearis) und dem Hirnstamm zugeordnet. FAEP werden durch Anästhetika kaum beeinflusst. Dies limitiert den Einsatz der FAEP zur Abbildung der Narkosetiefe. Auf der anderen Seite wird durch die Stabilität der FAEP die neurologische Beurteilung der Hirnstammfunktionen während der Narkose ermöglicht. Einen diagnostischen Stellenwert haben die FAEP z.B. zur Überwachung von chirurgischen Eingriffen der hinteren Schädelgrube.

Als akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MAEP) werden üblicherweise fünf Peaks in einem Bereich von 10-50 ms bezeichnet. Im Gegensatz zu den FAEP unterliegen die MAEP einer Modulation durch Anästhetika und scheinen daher prinzipiell geeignet, unterschiedliche Narkostiefen widerzuspiegeln. Dabei kommt es mit steigender Dosierung intravenöser und inhalativer Anästhetika zu einer Abnahme der Amplituden und zu einer Zunahme der Latenzen der MAEP-Peaks.

Zu den späten Komponenten der AEP (SAEP) werden die Peaks nach 50 ms gerechnet. Die SAEP können keinen anatomischen Strukturen zugeordnet werden. Sie reflektieren vielmehr die bewusste Wahrnehmung und Weiterverarbeitung der akustischen Reize.

Trotz vielversprechender Untersuchungen zur Abbildung von unterschiedlichen Bewusstseinsstufen durch die AEP gibt es zur Zeit keinen kommerziellen Monitor, der die Information der AEP zuverlässig in einen Index überführt.

1.6.2 DIE ISOLIERTE UNTERARMTECHNIK

Bei der isolierten Unterarmtechnik wird eine Blutdruckmanschette oder Blutsperre angelegt, die kurz vor der Injektion des Muskelrelaxans auf einen Druckwert oberhalb des systolischen Blutdrucks aufgeblasen wird. Dadurch wird der betroffene Arm von der systemischen Wirkung der Muskelrelaxation ausgeschlossen, und der Patient kann, bei unzureichender Bewusstseinsausschaltung, einfache Kommandos wie z.B. „Hand drücken“ befolgen. Allerdings ist diese Methode aufgrund möglicher Druckläsionen und Ischämiegefahr der Extremität nur auf kurze Zeiträume beschränkt und als Verfahren zur Überwachung der Bewusstseinsausschaltung für längere Narkosen ungeeignet.

1.6.3 DER NARKOTRENDMONITOR

Der Narkotrend ist ein automatisches EEG-Messsystem, bei dem die Ableitung des Roh-EEG-Signals mit Klebeelektroden möglich ist. Nach automatischer Artefakterkennung wird das Roh-EEG-Signal anhand einer multivariaten Analyse („Mustererkennungsalgorithmus“) bestimmten Narkosestadien zugeordnet.

Die Klassifikation des Narkose-EEG durch den Narkotrend unterscheidet sechs verschiedenen EEG-Stadien (A-F) mit 15 Unterstadien und einem numerischen Index von 100-0 (Narkotrend-Index).

Zahlreiche Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass der Narkotrend-Monitor geeignet ist, die Anästhetikadosierung an den OP-Verlauf und den individuellen Bedarf des Patienten anzupassen.

1.6.4 DER DATEX-OHMEDA ENTROPIE-MONITOR

Der Algorithmus des Datex-Ohmeda Entropie-Moduls basiert auf der spektralen Entropie, ein „Maß der Ordnung bzw. Unordnung“, das zufälliges Verhalten/Vorhersagbarkeit eines Systems quantifiziert. Neben dem EEG und der Burst-Suppression-Ratio wird auch das Elektromyogramm der Frontalis-Muskulatur (FMEG) erfasst und analysiert. Die EMG-Aktivität der Gesichtsmuskulatur gibt Auskunft über die spontane Muskelaktivität, also z.B.

vertikale Augenbewegungen oder Lidschlag, kann aber auch aufgrund einer schmerzhaften Stimulation bei nicht ausreichender Narkosetiefe beobachtet werden. Diese subkortikalen Ereignisse können möglicherweise über die FEMG-Analyse schneller erfasst werden.

Bisherige Studienergebnisse deuten darauf hin, dass das Datex-Ohmeda Entropie-Modul eine ähnliche Leistungsfähigkeit wie der Bispektralindex besitzt. Inwiefern die zusätzlich verfügbare, rasch aktualisierte EMG-Information greifbare Vorteile besitzt, muss noch in Studien und beim klinischen Einsatz gezeigt werden.

1.7 THORAKALE EPIDURALANÄSTHESIE

Die thorakale Epiduralanästhesie erfährt eine zunehmende Bedeutung sowohl als adjuvantes Anästhesie- als auch als postoperatives Analgesieverfahren.

Mit diesem Verfahren können spezifisch nozizeptive Reflexe unterbrochen werden und die ungünstigen Einflüsse der stressbedingten Änderungen in verschiedenen Organsystemen vermieden werden (Brodner 1997).

Die Periduralanästhesie ist eine vorübergehende Unterbrechung der neuralen Erregungsleitung, hervorgerufen durch Injektion eines Lokalanästhetikums in den Periduralraum des Wirbelkanals. Die peridurale Blockade kann praktisch in jedem Abschnitt der Wirbelsäule durchgeführt werden.

Wenn ein Lokalanästhetikum in ausreichender Menge in den Periduralraum injiziert wird, so tritt nach einer bestimmten Zeit eine sympathische, sensorische und motorische Blockade auf.

Hauptwirkort der Lokalanästhetika bei der Periduralanästhesie sind die Wurzeln der Spinalnerven. Um zu den subdural gelegenen Wurzeln zu gelangen, müssen die Lokalanästhetika durch die Dura diffundieren. Zusätzlich fließt ein Teil des Lokalanästhetikums über die Foramina intervertebralia ab und bewirkt eine multiple paravertebrale Blockade. Die Diffusion des Lokalanästhetikums in das Rückenmark scheint eine sekundäre Rolle zu spielen.

Mit der Periduralanästhesie lässt sich eine differenzierte qualitative Nervenblockade erreichen. Die Qualität der Anästhesie ist hierbei wesentlich von der Konzentration und Menge des Lokalanästhetikums im Bereich der zu blockierenden Segmente sowie von der Dicke der Nervenwurzeln abhängig. (Larsen 1999).

Im Gegensatz zu einer lumbalen Epiduralanästhesie (LEA) ist das Ausmaß der motorischen Blockade in den unteren Extremitäten bei der thorakalen Epiduralanästhesie (TEA) deutlich geringer, so dass Patienten postoperativ schneller mobilisiert werden können. Zudem treten bei der TEA hämodynamische Nebenwirkungen seltener auf als bei der LEA.

Je nach Punktionshöhe kann die Durchblutung ischämiegefährdeter Myokardareale verbessert, paradoxe Reaktionen atherosklerotisch veränderter Koronargefäße auf sympathische Aktivierung günstig beeinflusst werden. In der Herzchirurgie zeigte sich eine Optimierung der postoperativen Betreuung mit einer verbesserten hämodynamischen Stabilität und frühzeitigen Möglichkeit der Extubation (Brodner 1997).

Bei Gefäßoperationen konnte die postoperative Verschlussrate reduziert werden. Die Verbesserung pulmonaler Parameter wird durch die thorakale Epiduralanästhesie nicht zuletzt durch die Fähigkeit der Patienten erreicht, schmerzfrei tief durchzuatmen und abzu Husten.

Eine Sympathikolyse der viszeralen Efferenzen, wie sie durch eine TEA erzielt wird, führt zu einem Überwiegen der parasympathischen Aktivität und damit einer Zunahme der Peristaltik. Durch eine TEA nimmt im Tierexperiment die Aktivität sympathischer Efferenzen in den mesenterialen Gefäßen ab. Klinisch finden diese Effekte ihren Ausdruck in einer beschleunigten Erholung der gastrointestinalen Funktion nach abdominalen Eingriffen (Brodner 1997).

1.7.1 KOMBINATIONSANÄSTHESIE

Eine Kombinationsanästhesie ist die Verbindung einer nach Ausbreitung und Wirkung suffizienten Epiduralanästhesie mit einer Allgemeinanästhesie.

Bei der Kombinationsanästhesie dient die Epiduralanästhesie der intraoperativen Analgesie durch Unterbrechung nozizeptiver Reize, sowie bei Einsatz von Lokalanästhetika, der Unterbindung sympathischer Efferenzen.

Die niedrig dosierte Allgemeinanästhesie ermöglicht die maschinelle Beatmung, die Ausschaltung nicht blockierter, über den N. phrenikus oder N. vagus geleiteter noxischer Reize und die Vermeidung intraoperativer Wachheit.

Additive Effekte beider Verfahren können zur Reduktion der Dosierung der Einzelkomponenten führen und gleichzeitig deren positive Effekte nutzen.

Der wesentliche Vorteil der Kombinationsanästhesie ist die konzeptionelle Verbindung von intraoperativer Anästhesie und postoperativer Analgesie.

(Bleyl 2003).

1.8 ZIELSETZUNG DIESER ARBEIT

Die Epiduralanästhesie, kombiniert mit einer Allgemeinanästhesie, kommt immer häufiger bei der Abdominal-, Thorax- und Extremitätenchirurgie zur Anwendung. Aus zahlreichen Untersuchungen ist bekannt, dass eine thorakale Epiduralanästhesie nicht nur eine Analgesie durch Unterbrechung der nozizeptiven Bahnen, sondern auch einen Einfluss auf die Hypnose einer Anästhesie ausübt.

Neben den klassischen Parametern wie Herzfrequenz und Blutdruck, hat der Bispektralindex wesentlich zur Einschätzung des Anästhesieeffektes beigesteuert.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Effekt von verschiedenen analgetischen Verfahren auf den Verbrauch von Desfluran während radikaler Prostatektomien untersucht.

Wir verglichen den Effekt einer thorakalen Epiduralanästhesie (Th 8-10) mit einer niedrigen Remifentanilinfusion ($0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), einer hohen Remifentanilinfusion ($0,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und einer Sufentanilapplikation ($0,3\mu\text{g}/\text{kg}$). Zur Steuerung der Narkosetiefe durch Adaption der Desflurankonzentration, wurde der Bispektralindex genutzt, wobei BIS-Werte zwischen 45 und 55 angestrebt wurden.

II. MATERIAL UND METHODEN

2.1 DESIGN UND GRUPPENDEFINITION

Bei dieser Studie handelt es sich um eine einfach geblindete, randomisierte klinische Studie. Es soll der Einfluß der Opiate Remifentanyl und Sufentanyl, sowie der thorakalen Epiduralanästhesie auf die minimale alveoläre Konzentration des Inhalationsanästhetikums Desfluran untersucht werden.

Die Untersuchung erfolgte nach Befürwortung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und dem schriftlichen Einverständnis der Patienten. Insgesamt wurden 80 Patienten mit Prostata- oder Harnblasenkarzinom, die sich einer radikalen Prostatektomie bzw. Zystektomie und retroperitonealer Lymphadenektomie unterziehen mussten, in die Studie eingeschlossen.

Alle Patienten wurden in der Klinik und Poliklinik für Urologie des Universitätsklinikums Münster operiert.

Die untersuchten Patienten 1-80 gehören den ASA Gruppen I-III an.

Die achtzig Patienten wurden in vier Gruppen mit jeweils zwanzig Patienten randomisiert. Am Vorabend der Operation und am OP-Morgen erhielten die Patienten 0,3 mg Dikaliumchlorazepat (Tranxilium) per os zur Prämedikation.

Vor Beginn der Allgemeinanästhesie wurde in Höhe Th 8-10 ein Epiduralkatheter in Lokalanästhesie gelegt. Zum Ausschluß einer spinalen Lage erhielten die Patienten eine epidurale Testdosis von 3 ml Bupivacain 0.25%.

Die vier Patientengruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Narkoseeinleitung und der Anästhesieaufrechterhaltung.

2.1.1 PATIENTENGRUPPE I - EPIDURALGRUPPE

Nach Praeoxygenierung mit einem Frischgasfluß von 10l/min Sauerstoff erfolgte die Narkoseeinleitung mit der intravenösen Applikation von 0,4 µg/kg/KG Sufentanil und 3-5 µg/kg/KG Thiopental .

Der Patient wurde nach etablierter Maskenbeatmung mit 0,15 mg/kg/KG Cisatracurium zur endotrachealen Intubation relaxiert.

Die Inhalationsanästhesie erfolgte mit Desfluran in einer endtidalen Konzentration, die zu einem BIS Wert von 50 führt. Über den Periduralkatheter wurden 20 µg Sufentanil und 10 ml Bupivacain 0,25% appliziert.

2.1.2 PATIENTENGRUPPE II - NIEDRIGDOSISREMIFENTANILGRUPPE

Nach Praeoxygenierung mit einem Frischgasfluß von 10l/min Sauerstoff erfolgte die Narkoseeinleitung mit der intravenösen, kontinuierlichen Applikation von Remifentanil in einer Dosierung von 0,5 µg/kg/min.

Nach Zeichen der systemischen Wirkung folgte die Narkoseinduktion mit 3-5 mg/kg/KG Thiopental. Der Patient wurde nach etablierter Maskenbeatmung mit 0,15 mg/kg/KG Cisatracurium zur endotrachealen Intubation relaxiert.

Nach Intubation wurde die Remifentanildosierung auf 0,1 µg/kg/KG reduziert und für die Operation beibehalten. Die Inhalationsanästhesie erfolgte mit Desfluran in einer endtidalen Konzentration, die zu einem BIS Wert von 50 führt. Außer der Testdosis fanden keine weiteren epiduralen Applikationen statt.

2.1.3 PATIENTENGRUPPE III - HOCHDOSISREMIFENTANILGRUPPE

Nach Praeoxygenierung mit einem Frischgasfluß von 10l/min Sauerstoff erfolgte die Narkoseeinleitung mit der intravenösen, kontinuierlichen Applikation von Remifentanil in einer Dosierung von 0,5 µg/kg/min. Nach Zeichen der systemischen Wirkung folgte die Narkoseinduktion mit 3-5 mg/kg/KG Thiopental. Der Patient wurde nach etablierter Maskenbeatmung mit 0,15 mg/kg/KG Cisatracurium zur endotrachealen Intubation relaxiert.

Nach Intubation wurde die Remifentanildosierung auf 0,5 µg/kg/min für die Operation beibehalten. Die Inhalationsanästhesie erfolgte mit Desfluran in einer

endtidalen Konzentration, die zu einem BIS Wert von 50 führt. Außer der Testdosis fanden keine weiteren epiduralen Applikationen statt.

2.1.4 PATIENTENGRUPPE IV - SUFENTANILGRUPPE

Nach Praeoxygenierung mit einem Frischgasfluß von 10l/min Sauerstoff erfolgte die Narkoseeinleitung mit der intravenösen Applikation von 0,3 µg/kg/KG Sufentanil und 3-5 mg/kg/KG Thiopental. Der Patient wurde nach etablierter Maskenbeatmung mit 0,15 mg/kg/KG Cisatracurium zur endotrachealen Intubation relaxiert. Die Inhalationsanästhesie erfolgte mit Desfluran in einer endtidalen Konzentration, die zu einem BIS Wert von 50 führt. Zum Hautschnitt erhielt der Patient nochmals einen Sufentanilbolus von 0,2 µg/kg/KG. Außer der Testdosis fanden keine weiteren epiduralen Applikationen statt.

2.2 AUSSCHLUßKRITERIEN

Patienten die den ASA-Gruppen IV und V angehören, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Mögliche Kontraindikationen der Epiduralanästhesie, wie zum Beispiel Infektionen im Bereich der Punktionsstelle oder verschiedene ZNS- oder Wirbelsäulenerkrankungen stellen neben den von der DGAI festgelegten absoluten und relativen Kontraindikationen ebenfalls Ausschlusskriterien dar.

2.3 DAS ANÄSTHESIEVERFAHREN

Die Narkoseeinleitung wird entsprechend der Gruppeneinteilung vorgenommen. Das Monitoring des Patienten erfolgt nach dem etabliertem Standard der Klinik und umfasst ein 5-Kanal-EKG, Pulsoxymetrie, Kapnographie, inspiratorische und expiratorische Gasanalyse, invasive Blutdruckmessung (A. radialis) und zentralem Multilumenkatheter (Vena jugularis interna, bevorzugt rechts).

Der Frischgasfluss am Narkosegerät wurde nach Intubation auf 2l/min reduziert. Nach gründlicher Hautreinigung der Stirn mittels Alkoholtupfer wurden die

BIS- Elektroden (Ziprepelektroden, Fa. Medical Systems, Natick, MA, USA) nach Herstellerangaben auf die Stirn aufgeklebt und mit dem BIS Monitor ASPECT A-1000 konnektiert.

Bis zum Erreichen der gewünschten endtidalen Desflurankonzentration (Zielwert BIS:50) erfolgte die Beatmung weiterhin mit einem Frischgasfluss von 2l/min. Danach wurde der Frischgasfluss auf 0,5 l/min Sauerstoff-Luft-Gemisch reduziert, wobei eine endtidale CO₂-Konzentration von 35 mmHg angestrebt wurde. Ein PEEP von 5 mmHg wurde bei jedem Patienten zur Verhinderung von Atelektasen eingesetzt.

Die weitere endtidale Desflurankonzentration wurde auf einen BIS-Wert von 50 adaptiert, wobei BIS-Werte von 45 bis 55 toleriert wurden.

2.4 BISPECTRALER MONITOR

Zur Bestimmung des Bispectralen Index verwendeten wir den ASPECT A-1000 der Firma Medical Systems (Natick ,MA,USA). Es kamen ausschließlich original Zipprep tm- Einmalklebelektroden, welche nach Reinigung der Haut mittels Alkoholtupfer nach Herstellerangaben auf die Stirn des Patienten aufgeklebt wurden, zur Anwendung.

2.5 STUDIENPARAMETER

- BIS
- Endtidale Desflurankonzentration (et Vol%)
- Systolischer Blutdruck (mmHg)
- Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)
- Diastolischer Blutdruck (mmHg)
- Herzfrequenz (Schläge/Minute)
- Atemminutenvolumen (L/Minute)

Die o.g. Studienparameter wurden ab dem Zeitpunkt des Hautschnittes in fünf-Minutenabständen protokolliert.

2.6 STATISTIK

Die Statistik erfolgte in enger Kooperation mit dem Institut für medizinische Informatik und Biomathematik, Stabsstelle Medizinische Informationsverarbeitung, der Universität Münster.

Alle erhobenen Daten wurden deskriptiv mit Mittelwert und Standardabweichung dargestellt.

Die Parameter Herzfrequenz, systolischer-, mittlerer- und diastolischer Blutdruck, endtidale Desflurankonzentration und Atemminutenvolumen wurden mit einer Multivarianzanalyse (ANOVA) verglichen und berechnet.

Zur Berechnung der Subgruppen wurde der Duncan's Test verwendet.

Eine statistische Signifikanz war bei $p < 0,05$ erreicht.

Die Tabellen und Graphiken wurden mit MS-Excel 2002 erstellt.

III. ERGEBNISSE

3.1 BIOMETRISCHE DATEN

Die biometrischen Daten der Patientengruppen I-IV sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Es war kein signifikanter Unterschied in den biometrischen Parametern zwischen den Gruppen nachweisbar.

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Alter	62,51+7,21	65,60+3,90	65,27+4,91	63,61+6,39
Größe, cm	177,10+7,54	178,70+7,11	177,15+7,64	175,75+5,75
Gewicht, Kg	86,85+13,50	88,20+15,12	83,10+10,23	83,35+10,98
ASA 1:2:3	2:15:3	4:12:4	2:12:6	2:13:5

Tabelle 4: Biometrische Daten nach Patientengruppen (Mittelwert und Standardabweichung)

3.1.1 STUDIENPARAMETER

3.1.1.1 HERZFREQUENZ

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Mittelwert der Gesamtstichprobe ± Standard- abweichung	56,72 ± 10,01	60,44 ± 11,69	53,12 ± 8,57	58,44 ± 12,72
Standardfehler	0,64	0,755	0,55	0,82
Maximum	82	99	92	102
Minimum	39	42	35	36
Spannweite	43	57	57	66

Tabelle 5: Herzfrequenz der Patientengruppen mit Mittelwert, Standardabweichung des Mittelwertes, Standardfehler, Maximum, Minimum und Spannweite

Hinsichtlich der Herzfrequenz ist ein signifikanter Unterschied zwischen der LDR und HDR-Gruppe festzustellen.

TEA-Gruppe und Sufentanil-Gruppe unterscheiden sich nicht statistisch signifikant.

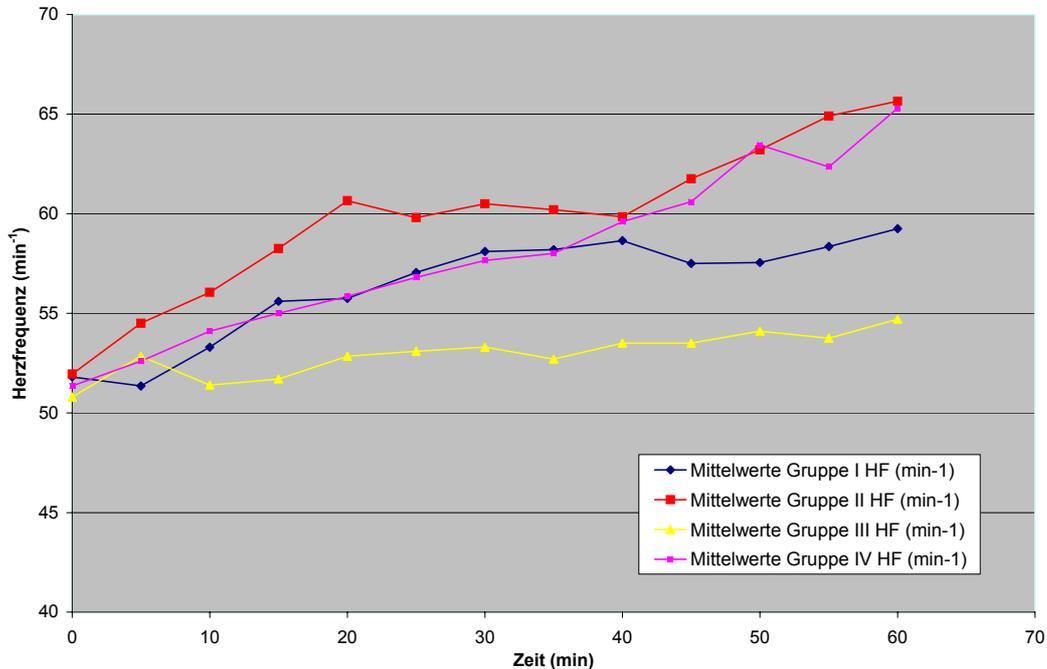


Abbildung 1: Herzfrequenz innerhalb der Gruppen im Verlauf

3.1.1.2 SYSTOLISCHER BLUTDRUCK

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Mittelwert der Gesamtstichprobe	92,23	115,81	94,55	111,76
± Standardabweichung	± 11,34	± 24,45	± 14,62	± 20,89
Standardfehler	0,73	1,57	0,94	1,34
Maximum	131	180	130	178
Minimum	66	71	67	72
Spannweite	65	109	63	106

Tabelle 6: systolischer Blutdruck der Patientengruppen mit Mittelwert, Standardabweichung des Mittelwertes, Standardfehler, Maximum, Minimum und Spannweite

Die Patientengruppen TEA und HDR unterscheiden sich nicht signifikant. Ein signifikanter Unterschied ist zwischen der LDR-Gruppe und Sufentanilgruppe zu beobachten.

3.1.1.3 MITTLERER ARTERIELLER BLUTDRUCK

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Mittelwert der Gesamtstichprobe ± Standardabweichung	66,91 ± 8,1	83,97 ± 17,96	68,79 ± 10,11	82,44 ± 14,89
Standardfehler	0,52	1,15	0,65	0,96
Maximum	90	140	95	128
Minimum	47	51	49	55
Spannweite	43	89	46	73

Tabelle 7: mittlerer arterieller Blutdruck der Patientengruppen mit Mittelwert, Standardabweichung des Mittelwertes, Standardfehler, Maximum, Minimum und Spannweite

Die TEA- und die HDR-Gruppe unterscheiden sich signifikant gegenüber den beiden anderen Gruppen. Zwischen TEA- und HDR jedoch gibt es keinen signifikanten Unterschied.

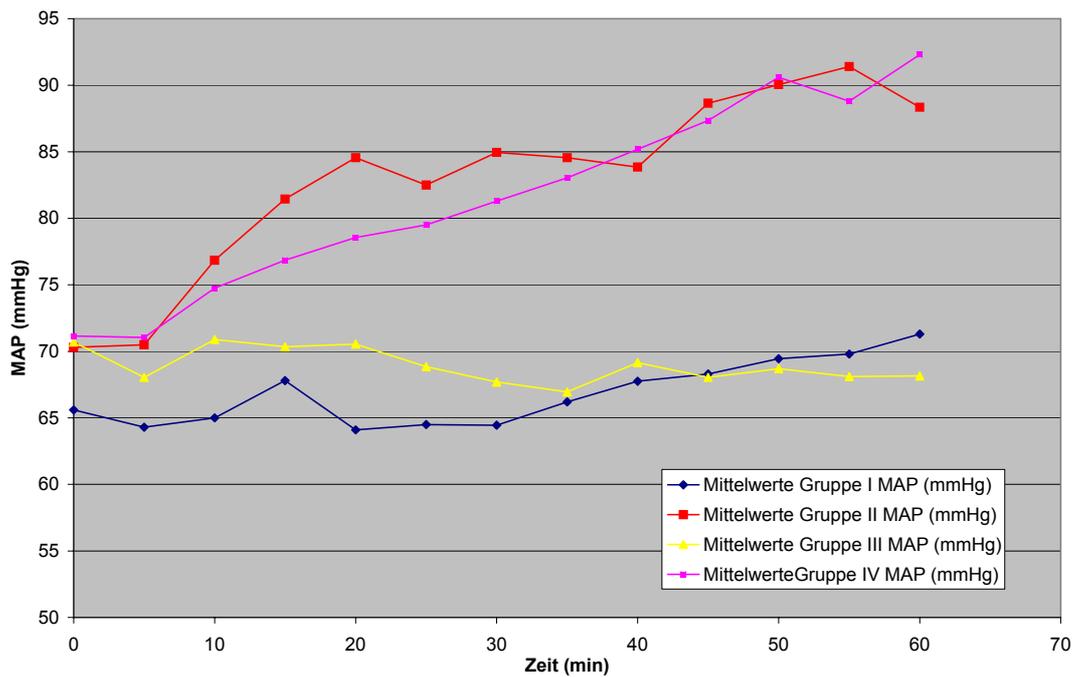


Abbildung 2: MAP innerhalb der Gruppen im Verlauf

3.1.1.4 DIASTOLISCHER BLUTDRUCK

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Mittelwert der Gesamtstichprobe ± Standardabweichung	53,50 ± 6,72	64,32 ± 12,64	54,61 ± 8,33	64,75 ± 11,21
Standardfehler	0,43	0,80	0,53	0,72
Maximum	72	104	81	94
Minimum	39	39	34	41
Spannweite	33	65	47	53

Tabelle 8: diastolischer Blutdruck der Patientengruppen mit Mittelwert, Standardabweichung des Mittelwertes, Standardfehler, Maximum, Minimum und Spannweite

Die TEA- und HDR-Gruppe grenzen sich statistisch signifikant von der LDR und der Sufentagruppe ab. Zwischen der TEA und der HDR-Gruppe, sowie der LDR- und Sufentagruppe besteht selbst kein signifikanter Unterschied.

3.1.1.5 BIS-WERT

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Mittelwert der Gesamstichprobe	45,28	43,66	45,82	44,62
± Standardabweichung	± 5,08	± 4,80	± 4,14	± 4,68

Tabelle 9 :BIS-Wert der Patientengruppen mit Mittelwert und Standardabweichung

Beobachtet man die BIS-Werte der vier Patientengruppen, lässt sich erwartungsgemäß kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen (siehe Tabelle und Graphik). Der BIS-Wert stellte in unserer Studie eine feste Größe dar, da die Desflurankonzentration auf einen BIS-Wert von 50 (45-55) titriert wurde.

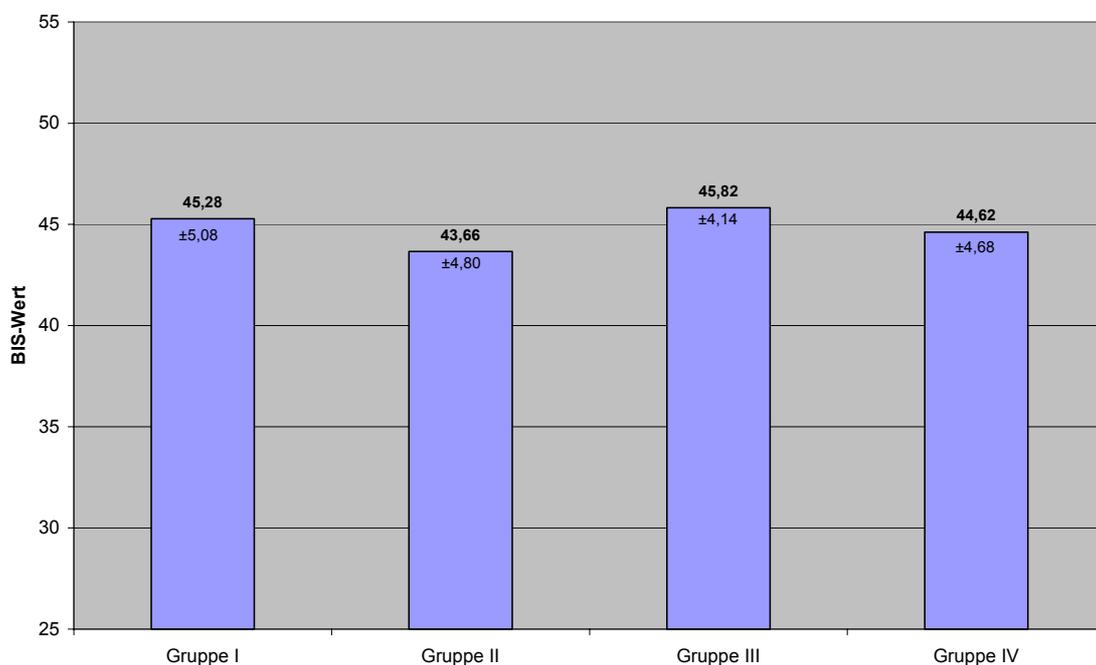


Abbildung 3: BIS-Werte der Patientengruppe I-IV

3.1.1.6 FET DESFLURAN (VOL %)

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Mittelwert der Gesamtstichprobe	3,78	3,97	3,91	4,13
± Standardabweichung	± 0,43	± 0,69	± 0,56	± 0,98
Standardfehler	0,02	0,04	0,03	0,05
Maximum	7,0	8,0	6,3	7,5
Minimum	3,5	3,4	3,5	3,5
Spannweite	3,5	4,6	2,8	4,0

Tabelle 10: Fet Desfluran (Vol %) der Patientengruppen mit Mittelwert, Standardabweichung des Mittelwertes, Standardfehler, Maximum, Minimum und Spannweite

Bezüglich der endtidalen Desflurankonzentration unterscheidet sich die TEA-Gruppe von den Remifentanylgruppen und der Sufentanylgruppe signifikant. Zwischen den Remifentanylgruppen besteht kein signifikanter Unterschied.

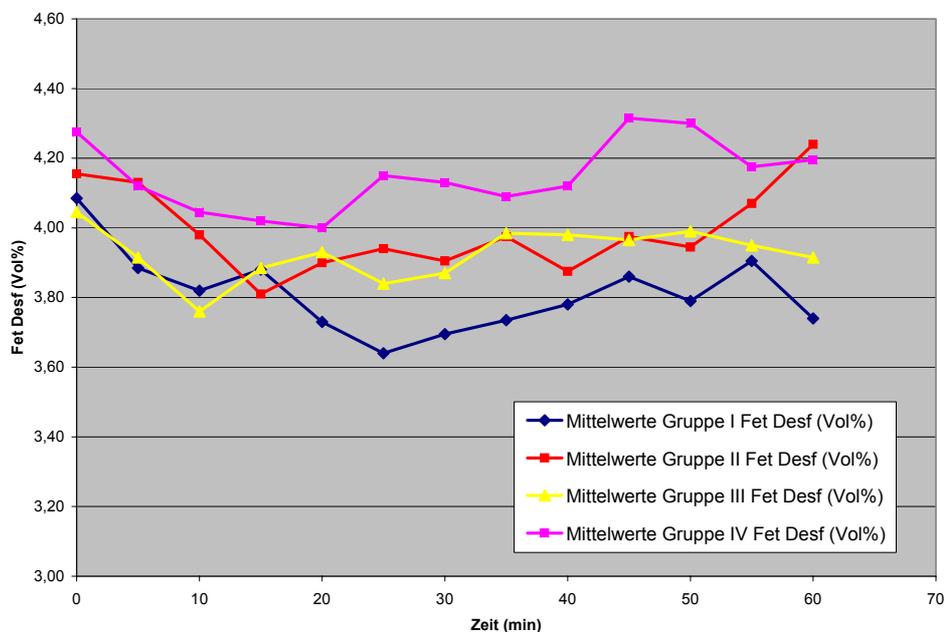


Abbildung 4: Fet Desfluran (Vol%) der Gruppen I-IV im Verlauf

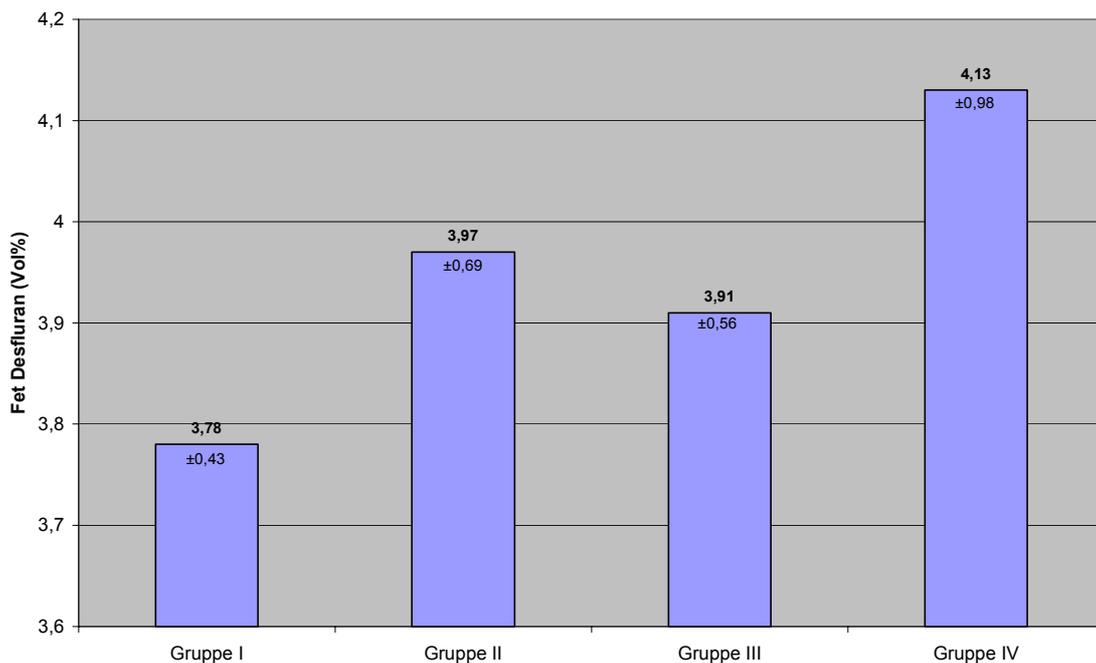


Abbildung 5: endtidale Desflurankonzentrationen (Fet Desfluran in Vol%) der Gruppen I-IV

3.1.1.7 ATEMMINUTENVOLUMEN (L/MIN)

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Mittelwert der Gesamtstichprobe	5,41	6,06	5,73	5,63
± Standardabweichung	±0,95	±0,94	±0,94	±0,91
Standardfehler	0,06	0,06	0,06	0,06
Maximum	7,9	8,4	7,9	9,1
Minimum	3,1	4,4	3,7	3,4
Spannweite	4,8	4	4,2	5,7

Tabelle 11: Atemminutenvolumen (l/min) der Gruppen I-IV

Hinsichtlich des Atemzugvolumens hebt sich die TEA-Gruppe statistisch signifikant von allen anderen Gruppen ab, wobei zwischen diesen kein signifikanter Unterschied besteht.

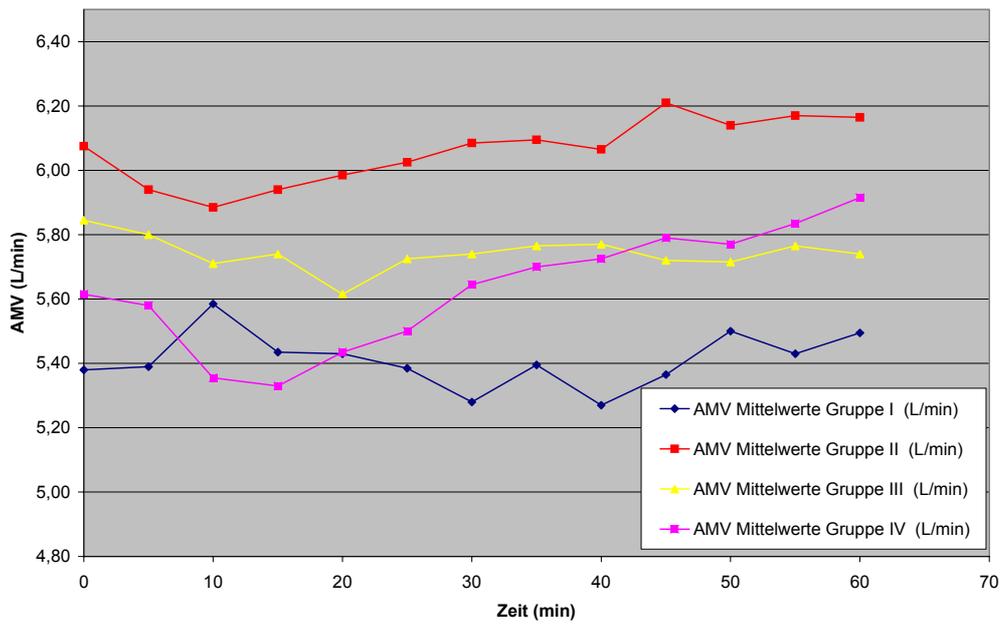


Abbildung 6: Atemminutenvolumen (l/min) der Gruppen I-IV im Verlauf

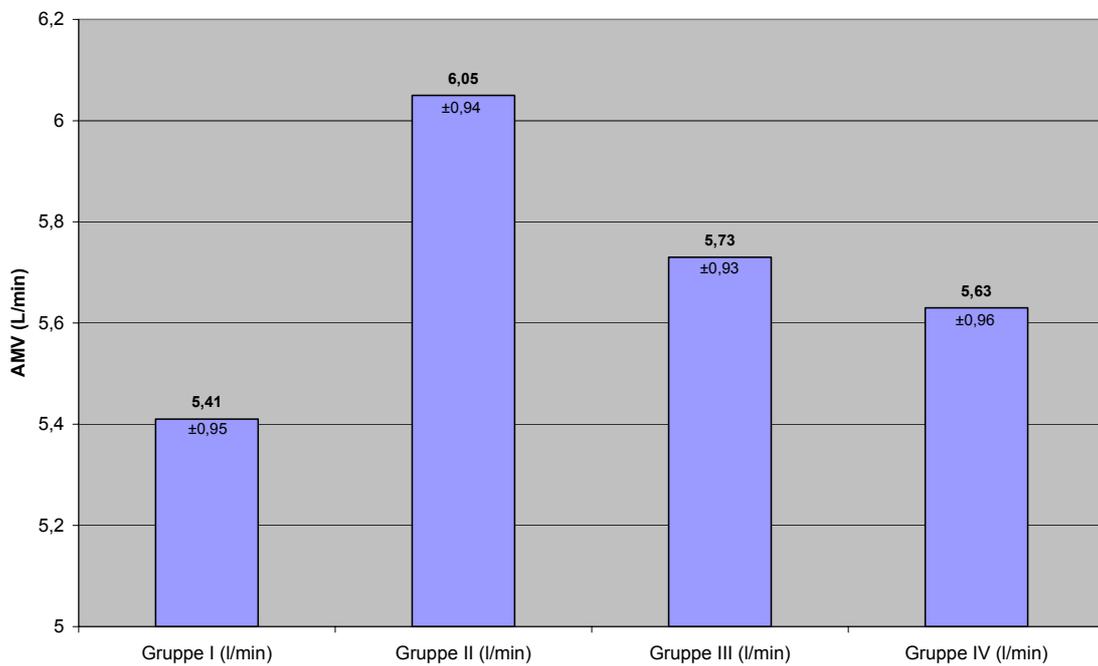


Abbildung 7: Atemminutenvolumen (l/min) der Gruppen I-IV

IV. DISKUSSION

4.1 EINLEITUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von verschiedenen analgetischen Verfahren auf den Narkosegasverbrauch von Desfluran bei insgesamt 80 Patienten während radikaler Prostatektomien untersucht. Das besondere Interesse bestand darin, ob und in welchem Ausmaß eine thorakale Epiduralanästhesie (TEA) neben der Analgesie die hypnotische Komponente einer Anästhesie beeinflusst. Um diese Fragestellung zu beantworten, verglichen wir drei verschiedene intravenöse Analgesieverfahren (kontinuierliche Niedrigdosisremifentanilinfusion (0,1µg/kg/min), kontinuierliche Hochdosisremifentanilinfusion (0,5µg/kg/min) und Sufentanil (0,2µg/kg)) mit einer TEA-Gruppe, wobei in allen Gruppen die Desflurankonzentration auf einen Ziel-BIS Wert von 50 gesteuert wurde.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass unter Einsatz der thorakalen Epiduralanästhesie deutlich niedrigere Desflurankonzentrationen notwendig waren als in den anderen Gruppen. Desweiteren konnte durch die Kombinationsanästhesie und Hochdosisremifentanilgabe eine deutlich stabilere Kreislaufsituation als in den beiden anderen Gruppen erreicht werden.

4.2 STEUERUNG VON NARKOSEN

Das Ziel einer Narkose ist vor allem die Ausschaltung des Bewusstseins (Hypnose), die Verhinderung von Schmerzwahrnehmung (Analgesie) und Erinnerung (Amnesie), sowie von nozizeptiv vermittelten, überschießenden autonomen Reflexen (Daunerer, Schwender 2005).

Um diese Ziele zu erreichen, muss die jeweils adäquate Narkosetiefe gefunden werden, die auch heute noch vorwiegend anhand klinischer Reaktionen wie Herzfrequenz, Blutdruck, Tränen- und Schweißsekretion, Lidreflex, dilatierte Pupillen und Abwehrbewegungen beurteilt wird. Die klinischen Anzeichen können unter Anwendung von Muskelrelaxantien, anticholinergen Substanzen und Opiaten keine zuverlässige Auskunft über die Narkosetiefe geben.

Erhöhter Blutdruck und/oder Herzfrequenz können als Ausdruck einer Stressreaktion (z.B. Schmerzreiz/awareness) durch Katecholaminausschüttung auf eine zu flache Narkose hinweisen, sie geben jedoch keine direkte Information über den Bewusstseinszustand des Patienten.

Das Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz während Allgemeinanästhesie kann durch eine Reihe von Begleitmedikationen und Vorerkrankungen des Patienten moduliert werden. Digitalis, β -Blocker, ACE-Hemmer und viele andere Antihypertensiva vermindern Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz und können so Herz- Kreislauf-Reaktionen auf chirurgische Stimuli maskieren. Auf der anderen Seite können Alpha - und β -Sympathomimetika die Ausgangswerte von Blutdruck und Herzfrequenz erhöhen oder das Ausmaß von Herz-Kreislaufreaktionen erheblich verändern.

Ausgangswerte und intraoperative Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz können auch bei zahlreichen Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, arteriellem Hypertonus, diversen Erregungsbildungs- und leitungsstörungen des Herzens und vielen anderen kardiovaskulären, endokrinen und neurologischen Erkrankungen verändert sein und somit die klinische Beurteilung erheblich erschweren oder ganz unmöglich machen.

Es besteht daher weitgehender Konsens, dass das Verhalten der vegetativen Parameter Blutdruck, Herzfrequenz, Schwitzen und Tränenfluß nur einen bedingten Rückschluss auf den Bewußtseinszustand des Patienten erlaubt. Vielmehr dienen diese Parameter in der Praxis eher der Steuerung der individuellen Analgetikagabe, bei eher schematisierter, auf Erfahrungswerten beruhender Dosierung der Anästheika zur Bewusstseinsausschaltung.

Eine zu tiefe Narkose führt zur Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-Funktion mit Abfall von Blutdruck und Herzzeitvolumen und der Gefahr der Minderdurchblutung der Organe, vor allem des Herzens und des Gehirns.

Um Informationen über den Bewusstseinszustand des Patienten zu erhalten, werden in der klinischen Praxis zunehmend verschiedene Monitorsysteme eingesetzt, die eine Überwachung und Interpretation des Narkose EEG ermöglichen. Dabei werden die erforderlichen Daten direkt am Anästhesiearbeitsplatz erhoben, patientennah ausgewertet und zeitnah in verschiedene Indizes umgerechnet. Anschließend können diese Informationen zur Überwachung und Steuerung der Anästhesie bzw. der Hypnosetiefe herangezogen werden. (Dauderer, Schwender 2005).

Derzeit stehen mehrere neurophysiologische Monitoringsysteme zur Verfügung, die wichtigsten sind:

- Bispektraler Index (BIS-Monitor)
- Narkotrend-Monitor
- akustisch evozierte Potentiale (AEP-Monitor)

In unserer Studie verwendeten wir zur Steuerung der Narkosetiefe den BIS-Monitor, ein weltweit eingeführtes und in zahlreichen Untersuchungen validiertes automatisches Narkose EEG-Interpretationssystem.

Bei Allgemeinanästhesie wird intraoperativ ein BIS-Wert zwischen 40 und 60 empfohlen (Bruhn 2005).

4.3 INTERPRETATION DER UNTERSUCHUNGSPARAMETER

4.3.1 HERZFREQUENZ UND BLUTDRUCK

Bei der Beurteilung der Mittelwerte zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Remifentanilgruppen, wobei die niedrigste durchschnittliche Herzfrequenz in der Hochdosisremifentanilgruppe ($53,12 \pm 8,57$) gemessen wurde. Die TEA-Gruppe ($56,72 \pm 10,01$) und HDR-Gruppe sind bezüglich der Herzfrequenz ähnlich. Höhere Herzfrequenzen sind bei der LDR-Gruppe ($60,44 \pm 11,69$) und der Sufentanilgruppe ($58,44 \pm 12,72$) zu verzeichnen.

Das Herzfrequenzprofil weist bei allen Gruppen unterschiedliche Verläufe auf. Im Verlauf der 60 minütigen Messungen zeigt sich eine Zunahme der Herzfrequenz bei allen vier Gruppen, die jedoch in der Hochdosisremifentanalgruppe am wenigsten ausgeprägt ist. Eine mässige Zunahme der Herzfrequenz ist in der TEA-Gruppe zu beobachten.

Bei den Gruppen II und IV fiel eine stärkere Zunahme der Herzfrequenz auf. Bei der Hochdosisremifentanalgruppe scheint daher die stärkste kontinuierliche Analgesie für die Kontinuität der Herzfrequenz verantwortlich zu sein.

Zudem scheinen höhere Dosen von Remifentanal einen Einfluss auf die hypnotische Komponente zu haben. Auch Strachan konnte 2000 nachweisen, dass höhere Remifentanildosierungen in Verbindung mit Propofol den BIS-Wert reduzieren können.

Der mässige Anstieg der Herzfrequenz bei der Epiduralgruppe ist durch Abbau des Lokalanästhetikums zu erklären. Epidurale Repetitionsdosen hätten diesen Effekt vermutlich verhindert.

Der starke Anstieg der Herzfrequenz in der Niedrigdosisremifentanalgruppe ist wahrscheinlich auf die Wahl einer subklinischen Dosis zurückzuführen.

Auch das zunehmende Herzfrequenzprofil in der Sufentanalgruppe ist durch Umverteilung, bzw. Abbau der Substanz erklärbar. Die Herzfrequenz bei der TEA- und HDR-Gruppe sind im Vergleich zu NDR-Gruppe und Sufenta-Gruppe signifikant niedriger und weisen weniger Schwankungen auf, was auf eine tiefere Analgesie zurückzuführen ist.

Ähnlich wie bei der Herzfrequenz verhalten sich auch die Blutdruckprofile.

Die TEA-Gruppe (MAP: $66,91 \pm 8,1$) und HDR-Gruppe (MAP $68,79 \pm 10,11$) unterscheiden sich deutlich von der LDR-Gruppe (MAP: $83,97 \pm 17,96$) und Sufentanalgruppe (MAP: $82,44 \pm 14,89$), was bei den beiden letztgenannten auf unzureichende Narkosetiefe schließen lässt.

Betrachtet man das Blutdruckprofil im Verlauf, fällt auf, dass das niedrigste und kontinuierlichste RR-Profil wiederum in der Hochdosisremifentanalgruppe zu sehen ist. Auch bei der TEA-Gruppe fallen stabilere Blutdruckverläufe auf, lediglich eine leichte Zunahme ist im Verlauf zu beobachten.

In der Sufentanil- und Niedrigdosisremifentanalgruppe zeigen sich die höchsten Blutdruckwerte, welche zudem im Verlauf deutlich ansteigen. Hieraus lässt sich, ähnlich wie bei der Herzfrequenz, schließen, dass eine hohe Remifentanildosis einen erheblichen Einfluss auf die Analgesie und Hypnose besitzt. Die Epiduralanästhesie scheint einen ähnlichen Effekt zu haben. Allerdings finden im klinischen Alltag solch hohe kontinuierliche Remifentanildosierungen, abgesehen zur Narkoseinduktion, kaum Anwendung.

4.3.2 ATEMMINUTENVOLUMEN

Die niedrigsten Atemminutenvolumina (AMV) sind bei der TEA-Gruppe ($5,4 \pm 0,94$ l/min) zu verzeichnen und unterscheiden sich statistisch signifikant von allen anderen Gruppen.

Die HDR-Gruppe und die Sufentanilgruppe unterscheiden sich hinsichtlich des AMV nicht ($5,73 \pm 0,94$ l/min, bzw. $5,63 \pm 0,91$ l/min). Das höchste Atemminutenvolumen findet sich in der LDR-Gruppe ($6,02 \pm 0,94$ l/min).

Um den Zielwert des endtidalen CO_2 -Gehaltes auf einen Wert von 35 mmHg zu titrieren musste somit in der TEA-Gruppe das Atemminutenvolumen am wenigsten beeinflusst werden, was für eine gleichmässige, kontinuierliche Anästhesie ohne Schwankungen spricht. Hier zeigt sich ebenfalls ein deutlich positiver Einfluss der thorakalen Epiduralanästhesie auf das Atemminutenvolumen.

4.5 BISPEKTRALER INDEX

4.5.1 DEFINITION

Der BIS-Monitor ist ein weltweit eingeführtes und in zahlreichen Untersuchungen validiertes automatisches Narkose-EEG-Interpretationssystem. Die EEG-Signalaufnahme erfolgt über spezielle Einmalklebeelektroden (BIS-Sensor), die auf der Stirn des Patienten befestigt werden und eine Referenz- sowie zwei Messelektroden enthalten.

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

Der BIS-Wert ist eine dimensionslose Zahl zwischen 100 (wach) und 0 (keine EEG-Aktivität) und wird - nach Analyse des Roh-EEG - aus mehreren Subparametern berechnet (Rampil 1998).

Für die neueren Softwareversionen (ab BIS-Version 3.0) wurde folgende Zuordnung der BIS-Werte empfohlen (Johansen et al. 2000).

Wachheit/Erinnerung intakt	100-85
Sedierung	85-65
Allgemeinanästhesie	60-40
Zunehmend burst-Suppression-EEG	30-0

Die genaue Definition der Subparameter und der Algorithmus Ihrer Zusammensetzung ist Eigentum der Firma Aspect Medical Systems (Natick, MA, USA).

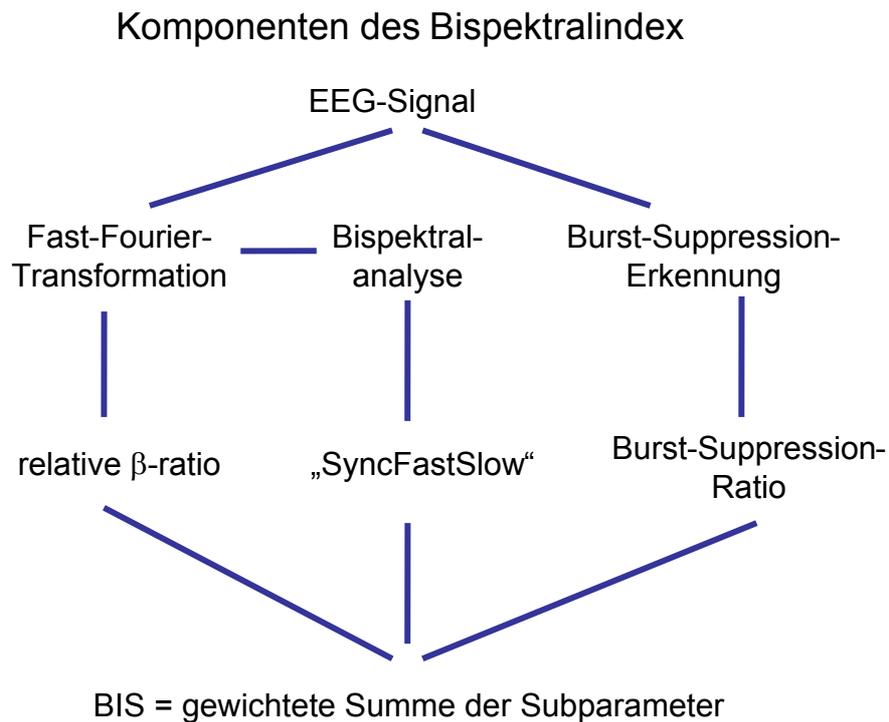


Abbildung 7: Komponenten des Bispektralindex

Der Bispektralindex ist ein aus mehreren Subparametern zusammengesetzter Multiparameterindex. Er reflektiert sehr gut die hypnotische Komponente, weniger gut die analgetische Komponente einer Narkose. Es lässt sich mit dem Bispektralindex die Wahrscheinlichkeit einer Reaktion auf Ansprache des Erinnerungsvermögens und einer intraoperativen Wachheit abschätzen. Eine Vorhersage von intraoperativen Bewegungen ist jedoch nicht möglich.

Für die Verwendung eines intraoperativen Zielbereichs von 40-60 ließ sich eine Reduktion von Aufwachzeiten und Narkosemittelverbrauch sowie eine Reduktion des Auftretens intraoperativer Wachheit nachweisen (Dauderer M, Schwender 2005).

4.5.2 BISPEKTRALER INDEX UND HYPNOSE

Die Auswahl und die Gewichtung der Subparameter des Bispektralindex erfolgten zur Optimierung der Korrelation mit hypnotischen Eckpunkten und Sedierungsscores. Glass und Mitarbeiter konnten gute Korrelationskoeffizienten zwischen dem Bispektralindex und einem modifiziertem Sedierungsscore für die Hypnotika Propofol, Isofluran und Midazolam nachweisen (Glass 1997).

Mehrere Arbeiten bestätigen die guten Korrelationen zwischen Bispektralindex und hypnotischen Endpunkten, u.a. auch für volatile Anästhetika (Katoh 1998) und für die Kombination aus Propofol und Remifentanil (Bruhn 2003).

Für analgetische Endpunkte ergaben sich allerdings deutlich schlechtere Vorhersagewahrscheinlichkeiten (Katoh 1998, Bruhn 2003). Der Bispektralindex war nicht in der Lage, unter Sevofluran eine Bewegungsreaktion auf Hautschnitt vorherzusagen (Katoh 1998), da sich die analgetischen Endpunkte im Vergleich zu den hypnotischen Endpunkten und die anatomischen Orte für Analgesie und Hypnose unterscheiden.

Rampil und Antognini konnten anhand von Versuchen an Ratten und an Ziegen zeigen, dass sich das neuronale Substrat für eine Bewegungsantwort auf einen schmerzhaften Reiz von den kortikalen Generatoren des EEG unterscheidet (Antognini 1993, Rampil 1993).

Der potentielle klinische Nutzen eines Narkose-EEG-Monitorings, und das gilt auch für den Bispektralindex, umfasst die folgenden Punkte:

- Vermeidung intraoperativer Wachheit („awareness“)
- Einsparung von Anästhetika
- Verkürzung von Aufwachzeiten

Zahlreiche Studien ergaben, dass der Bispektralindex eng mit dem Grad der Sedierung sowie mit dem Vorhandensein bzw. Verlust des Bewusstseins korreliert.

Diese enge Korrelation wurde für Midazolam (Glass 1997/Liu 1996), Propofol (Glass 1997/ Kears 1998/ Liu 1997), die Kombination von Propofol und Alfentanil (Iselin-Chaves 1998), sowie die Inhalationsanästhetika Isofluran (Glass 1997) und Sevofluran (Kato 1998) nachgewiesen.

Insofern lag es nahe, den Bispektralindex zur Vermeidung von intraoperativer Wachheit nutzen zu wollen. Es besteht allerdings ein Bereich der Überlappung anstelle eines scharfen Schwellenwertes für den BIS-Wert, der zuverlässig Vorhandensein von Verlust von Bewusstsein trennt. Zwei publizierte Fallberichte von intraoperativer Wachheit bei BIS-Werten unter 60 sind bekannt (Kurehara 2001/Mychaskiw 2001).

Wenn ein intraoperatives Monitoring mittels BIS auch intraoperative Wachheit nicht zu 100% verhindern kann, ist es zumindest möglich, dass das Auftreten von intraoperativer Wachheit durch BIS-Monitoring signifikant vermindert wird.

Ekman konnte bei 4.945 Patienten unter Monitoring mit dem Bispektralindex (Zielbereich 40-60) im Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe eine Reduktion des Auftretens intraoperativer Wachheit um 77% nachweisen (Ekman et al. 2004).

In Übereinstimmung damit fanden Myles et al. in einer prospektiven, randomisierten Multicenterstudie („The B-Aware Trial“) bei über 2500 Patienten, die sich einem Eingriff mit hohem Risiko für das Auftreten intraoperativer Wachheit unterzogen, eine Reduktion des Auftretens intraoperativer Wachheit um 82% durch EEG-Monitoring mit dem Bispektralindex (Myles et al. 2004).

Ein weiterer möglicher Nutzen von Verfahren zur Messung der Narkosetiefe besteht darin, dass die Anästhetikadosierung intraoperativ exakt an den individuellen Bedarf angepasst werden kann. So wurde untersucht, ob sich die Anästhesiesteuerung nach BIS-Wert - verglichen mit einer Anästhesiesteuerung nach klinischen Kriterien - in Bezug auf den Verbrauch von Anästhetika unterscheidet. Dafür wurden intraoperativ - je nach Studie - BIS-Werte von 40-50 oder von 40-60 angestrebt.

Während Struys et al. 1998 keine signifikanten Unterschiede im Anästhetikaverbrauch zwischen den beiden Gruppen finden konnten, zeigten alle anderen Untersuchungen übereinstimmend einen geringeren Anästhetikaverbrauch unter Anästhesiesteuerung nach BIS-Wert. Die Einsparungen von Propofol, Sevofluran, Isofluran und Desfluran lagen dabei im Bereich von 5-40%.

Ein weiterer möglicher Nutzen der EEG-gestützten Narkosesteuerung ist die Optimierung der Aufwachzeiten. So wurde untersucht, ob sich die Anästhesiesteuerung nach BIS-Wert – verglichen mit einer Steuerung nach klinischen Kriterien - in Bezug auf Aufwachzeiten und postoperative Erholung unterscheidet. Dafür wurden BIS-Werte intraoperativ meist im Bereich 50-60 angestrebt, z. T. mit Anhebung des BIS-Zielbereichs 60-70 (Bannister 2001, Guignard 2001, Wong 2002), bzw. 60-75 (Gan 1997) während der letzten 15 min des Eingriffs.

Dabei ergab sich eine Verkürzung der Zeit bis zum Augenöffnen um ca. 10-67% und einer Verkürzung der Extubationszeit um ca. 11-61% bei Patienten mit BIS-Monitoring, verglichen mit Patienten ohne BIS-Monitoring.

Zudem fand sich eine Verkürzung der Zeit bis zum Einsetzen der Spontanatmung (Yli-Hankala 1999), Verlassen des OP-Saals (Johansen 2000) und bis zur Verlegung aus dem Aufwachraum (Bannister 2001/Johansen 2000). Ebenso erreichten die Patienten mit BIS-Monitoring postoperativ schneller einen höheren Grad an Orientierung (Gan 1997/Guignard 2001/Yli-Hankala 1999).

4.5.3 GRENZEN DES BIS

Für die klinische Anwendung des Bispektralindex ist es allerdings unabdingbar, auch seine Grenzen zu kennen.

Die hypnotischen Effekte von Ketamin (Morioka 1997/Sakei 1999/Suzuki 1998) und Lachgas (Barr 1999/Rampil 1998) werden nicht zuverlässig wiedergespiegelt.

BIS-Werte, die nicht adäquat Veränderungen der Narkosetiefe wiedergaben, wurden unter tiefer Hypothermie (Doi 1997/Mathew 2001), schrittmacherbedingt (Gallagher 1999), durch den Einfluss hoher EMG-Aktivität (Bruhn 2000), sowie bei dem Beginn des Auftretens von Burst-Suppression-Mustern berichtet.

Daher empfiehlt sich im Zweifelsfall stets der Abgleich mit dem Monitor-Roh-EEG; darüber hinaus sollte man den BIS-Wert - wie bei allen anderen Überwachungsparameter - auch immer im Zusammenhang mit dem klinischen Bild und den traditionellen klinischen Kriterien interpretieren.

4.5.4 EINFLUSS VON DESFLURAN AUF DEN BIS-WERT

Die Auswirkungen von Desfluran auf das Roh-EEG wurde von Rampil untersucht. Dabei unterdrückte Desfluran in einer Konzentration zwischen 6Vol.-% und 12Vol.-% in Sauerstoff signifikant die EEG-Aktivität.

Burst-suppression-Muster traten bei einem 1,24fachen MAC-Wert oder höher auf (Rampil et al. 1991).

Wrobel konnte einen Zusammenhang zwischen BIS-Wert und endtidaler Desflurankonzentration unterhalb von 3Vol.-%, also unter 1 MAC nachweisen.

Bei Kombination mit 0,2 µg/kg/min Remifentanyl entspricht ein BIS-Wert von 40-49 in etwa einer endtidalen Desflurankonzentration von 0,5 MAC (Wrobel et al. 2004)

4.5.5 EINFLUSS DER EPIDURALANÄSTHESIE AUF DEN BIS-WERT

Shono und Mitarbeiter verglichen 2003 die Effekte einer Epiduralanästhesie mit Lidocain 1% und Lidocain 2% auf hämodynamische Parameter, Sevofluranverbrauch und Stresshormonausschüttung unter BIS-kontrollierter Kombinationsanästhesie.

Für die hämodynamischen Parameter Herzfrequenz und Blutdruck, sowie für den BIS-Wert wurden keine relevanten Unterschiede in beiden Gruppen gefunden. Allerdings waren die in- und expiratorischen Sevoflurankonzentrationen in der Lidocain 1%-Gruppe signifikant höher und wiesen größere Schwankungen auf als bei der Lidocain 2%-Gruppe.

Zudem waren die intraoperativen Plasmaspiegel der Stresshormone Adrenalin und Cortisol bei Lidocain 1% höher im Vergleich zu Epiduralanästhesie mit Lidocain 2%.

In einer Studie von Hodgson et al. wurde 2001 gezeigt, dass eine Epiduralanästhesie mit Lidocain den MAC-Wert von Sevofluran von 1,18 auf 0,52% reduziert.

Hodgson folgert daraus, dass die Epiduralanästhesie zu einer Inhibition der afferenten Leitungsbahnen zum Gehirn, sowie des Rückenmarks oberhalb der neuronalen Blockade führt. Diese Theorie untermauert die Annahme, dass Muskelspindel-Aktivität und sensorische Afferenzen für die Aufrechterhaltung des Bewusstseins verantwortlich sind. Entsprechend führt eine Verminderung der afferenten Signale zu einer Reduktion des Bewusstseins.

Forbes konnte durch eine neuromuskuläre Blockade mit Pancuronium, vermutlich durch die Ausschaltung der Muskelspindel-Aktivität und der daraus resultierenden Reduktion der afferenten Signale zum Gehirn, den MAC-Wert von Halothan um 25% senken (Forbes et al. 1997).

Nach Eappen führt eine Abnahme der afferenten Signale zu einer Modulation der exzitatorischen, descendierenden Leitungsbahnen in den Rückenmarksneuronen mit entsprechender Inhibition der Motorik (Eappen et al. 1998)

Die Kombination aus Ausschaltung von sensorischen und motorischen Afferenzen durch eine Epiduralanästhesie wird nach Hodgson für den allgemeinanästhetischen Effekt und die Reduktion von volatilen Anästhetika verantwortlich gemacht.

Der Zusammenhang zwischen BIS-Wert und Desflurankonzentration wurde von Hans et al. 1999 untersucht. In dieser Untersuchung wurde ein signifikanter Abfall der BIS-Werte bei Steigerung der Desflurankonzentration von 3Vol.-% auf 6 Vol.-% beobachtet.

Eine weitere Steigerung der Desflurankonzentration auf 9Vol.-% konnte jedoch den BIS-Wert nicht mehr signifikant senken.

Die Autoren folgerten daraus, dass es möglicherweise durch einen raschen Anstieg der Desflurankonzentration zu einer Katecholaminfreisetzung führt, die wiederum einen Einfluss auf die elektrische Aktivität des Gehirns besitzt, und so den BIS-Wert nicht weiter zu reduzieren vermag.

Eine weitere Feststellung der Studie von Hans ist, dass eine Epiduralanästhesie mit 10 ml 0,125%igem Bupivacain keinen Einfluss auf den Bispektralindex ausübt.

Die BIS-Werte unterschieden sich nicht signifikant zwischen der epiduralen Applikation von 10ml 0.125 %igem Bupvacain und einer Applikation von 10 ml physiologischer Kochsalzlösung

Es ist wahrscheinlich, dass die Wahl der Konzentration eines Lokalanästhetikums für den Effekt einer Epiduralanästhesie auf den BIS Wert verantwortlich ist.

Bei beiden o. g. Studien war durch die Epiduralanästhesie mit geringeren Lokalanästhetikakonzentrationen (1%iges Lidocain, bzw. 0,125%iges Bupivacain) kein Effekt auf den BIS-Wert zu erzielen.

Bei Verdopplung der Lokalanästhetikakonzentration kam es zu einer signifikanten Reduktion des BIS-Wertes.

4.5.6 EINFLUSS VON OPIATEN AUF DEN BIS-WERT

Der Einfluss von Opiaten auf den BIS-Wert ist bisher nicht eindeutig geklärt.

Muncaster et al. demonstrierten 2003, dass der BIS-Wert sich nicht zur Narkosetiefemessung bei Remifentanil/Sevoflurannarkosen eignet.

Lysakowski et al. konnte 2001 in einer Studie nachweisen, dass der klinische hypnotische Effekt von Propofol durch Opiate verstärkt wird, dieser Effekt

jedoch nicht durch den BIS-Wert bestätigt werden konnte, sogar zum Teil höhere BIS-Werte durch Opiate beschrieben wurden.

Andererseits untersuchten Strachan et al. 2000 den Zusammenhang zwischen verschiedenen Remifentanildosierungen und Propofolinfusion und konnten zeigen, dass Remifentanyl, in Kombination mit Propofol den BIS-Wert signifikant senkt.

4.5.7 EINFLUSS VON MUSKELRELAXANTIEN AUF DEN BIS-WERT

Messner et al. konnten 2003 in einem Versuch nachweisen, dass der BIS-Wert bei wachen Probanden, denen in isolierter Unterarmtechnik ein Muskelrelaxans injiziert worden war, signifikant abfiel.

Bei einem Probanden fiel der BIS-Wert nach Gabe von 2mg Alcuronium und 1,5 mg/kg Succinyl von 97 auf 33 ab, wobei die EMG-Aktivität vollständig unterdrückt war. Fünf Minuten nach Succinylcholininjektion kehrte die spontane EMG-Aktivität zurück und der BIS-Wert stieg auf den Ausgangswert an.

In einem zweiten Experiment mit der gleichen Versuchsperson fiel der BIS-Wert nach Gabe von Succinylcholin sogar auf neun ab.

Bei zwei weiteren freiwilligen Testpersonen war nach Muskelrelaxation mit Succinylcholin keine totale neuromuskuläre Blockade zu erreichen. Die minimalen BIS-Werte wurden bei 64 bzw. 57 dokumentiert.

Vivien et al. untersuchten 2003 den Einfluss von Muskelrelaxantien bei sedierten Intensivpatienten auf den BIS-Wert. Die Autoren konnten zeigen, dass es bei unterdrückter elektromyographischer Aktivität nach Gabe von Muskelrelaxantien zu einer signifikanten Reduktion der BIS-Werte kam.

Greif et al. wiederum konnte 2002 keinen Einfluss durch die Gabe von Mivacurium während Propofolnarkosen auf den BIS-Wert nachweisen.

Ein weiterer möglicher Einfluss auf den sedativen Effekt könnte durch wirksame Plasmaspiegel von Bupivacain durch Abdiffusion aus dem Epiduralraum zustande kommen.

Die epidurale Anwendung von Bupivacain führt nach Richter et al. 1984 zu einem schnellen Plasmaspiegelanstieg nach zehn Minuten, gefolgt von einem raschen, dann allmählichen Konzentrationsabfall.

Wir verwendeten in unserer Studie Cis-Atracurium zur endotrachealen Intubation in einer Dosierung von 0,15 mg/Kg/KG. Es wurden keine weiteren Gaben eines Muskelrelaxans vorgenommen. Das Zeitintervall zwischen Muskelrelaxansinjektion und Beginn der Messphase betrug bei allen Patienten mindestens 45 Minuten. Ein Einfluss von Muskelrelaxantien auf die BIS-Werte ist daher sehr unwahrscheinlich.

4.6 ENDTIDALE DESFLURANKONZENTRATION

Die niedrigste endtidale Desflurankonzentration ($3,78\text{Vol}\%\pm 0,43$) zeigt sich in der TEA-Gruppe, welche sich deutlich von den anderen Gruppen unterscheidet. Wir können einen deutlichen Einfluss der Epiduralanästhesie, verglichen mit den intravenösen Analgesieverfahren auf den Desfluranverbrauch nachweisen. Übereinstimmend mit Hodgson et al. der 1999 eine Reduktion des MAC-Wertes von Sevofluran durch eine Epiduralanästhesie mit Lidocain nachweisen konnte, zeigt unsere Studie eine Reduktion des MAC-Wertes von Desfluran durch Epiduralanästhesie mit Bupivacain 0,25%. Hans et al. konnten 1999 eine Beziehung zwischen Desflurankonzentrationen und BIS-Wert zeigen, jedoch war dieser Effekt nicht durch eine Epiduralanästhesie mit 0,125% Bupivacain beeinflussbar. Hier scheint die Konzentration des Lokalanästhetikums eine entscheidende Rolle zu spielen.

Bezüglich der endtidalen Desflurankonzentration unterscheidet sich die LDR-Gruppe ($3,91\text{Vol}\%\pm 0,65$) nicht von der HDR-Gruppe ($3,97\text{Vol}\%\pm 0,69$), allerdings ist bei der HDR-Gruppe ein wesentlich stabileres Herzfrequenz- und Blutdruckprofil zu beobachten. Nach Strachan et al. bewirkt eine hohe Remifentanildosierung in Verbindung mit Propofol eine Reduktion des BIS-Wertes. (Strachan et al. 2000)

Bei der Sufentanilgruppe ist der Desfluranverbrauch am höchsten (4,1Vol%±0,98). Durch Abklingen der Analgesie wurden im Verlauf deutlich höhere Desflurankonzentrationen benötigt um den BIS-Wert konstant zu halten. Die hämodynamischen Parameter zeigten in der Gruppe eine unzureichende Anästhesie, bei Einzelmessungen wurde häufig 1 MAC Desfluran überschritten. Um dies zu verhindern wären Repetitionsdosen von Sufentanil nötig gewesen, um eine adäquate Anästhesie zu gewährleisten.

4.7 SCHLUSSFOLGERUNG

Wir demonstrierten in unserer Studie einen deutlichen Einfluss der thorakalen Epiduralanästhesie auf die hypnotische Komponente einer Allgemeinanästhesie. Im Vergleich zu den intravenösen Analgesieverfahren konnte der Verbrauch von Desfluran im Rahmen von Kombinationsanästhesien bei radikalen Prostatektomien deutlich gesenkt werden.

In der TEA-Gruppe lag der MAC-Wert von Desfluran bei etwa 0,5. Trotz dieser erheblichen Einsparung ist im Rahmen von Kombinationsanästhesien mit Desfluran eine adäquate Anästhesietiefe zu erreichen.

In Anlehnung an die Studie von Hodgson et al. 1999, bei der eine Reduktion des MAC-Wertes von Sevofluran bei Kombinationsanästhesien (TEA mit Lidocain) nachgewiesen wurde, lässt unsere Studie darauf schließen, dass der Narkosegasverbrauch von Desfluran bei Kombinationsanästhesien ohne Qualitätseinbuße der Anästhesie deutlich gesenkt werden kann.

Möglicherweise könnten dadurch unnötige Hypotensionen durch zu hohe Narkosegaskonzentrationen vermieden, Kosten eingespart, die Erholungszeiten verkürzt und die Belastung von Personal reduziert werden. Dies müsste aber noch durch weitere Studien belegt werden.

V LITERATURVERZEICHNIS

1. Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993;97:1244-1249
2. Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS. The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg* 2001;92:877-881
3. Baum J, Berghoff M, Stanke H G, Petermeyer M, Kalff G. Niedrigflusnarkosen mit Desfluran. *Anästhesist* 1997;46:287-293
4. Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE. Nitrous oxide does not alter bispectral index: Study with nitrous oxide as a sole agent and as adjunct to i.v. Anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82:827-830
5. Bleyl J.U., Albrecht D.M. Kombinationsanästhesie. In: Kochs E. (Hrsg) *Anästhesiologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 2001; S. 707-715 (Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie; Bd. 1)
6. Brodner G, Meißner A, Rolf N, Van Aken H. Die thorakale Epiduralanästhesie-mehr als ein Anästhesieverfahren. *Anästhesist* 1997.46:751-762
7. Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Hoefft A, Bertaccini E, Shafner SL. Correlation of approximate entropy, bispectral index and spectral edge frequency 95 (SEF 95) with clinical signs of "anesthetic depth" during co-administration of propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 2003;98:621-627

8. Bruhn J, Bouillon TW, Shafner SL. EMG activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology* 2000;92:1485-1487
9. Bruhn J. In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg) *Überwachung der Narkosetiefe*. Deutscher Ärzte-Verlag Köln 2005; S.83-87
10. Caldwell J E, Laster M J, Magorian T, Heier T, Yasuda N, Lynam D P, Eger E I II, Weiskopf R B. The neuromuscular effects of desflurane, alone and in combined with pancuronium or succinylcholine in humans. *Anesthesiology* 1991;74:412-418
11. Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR, Guerrero ME, Mur M. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanil-based anesthesia. *Br J Anesthesia* 87:866-869
12. Dauderer M, Schwender D. In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg) *Überwachung der Narkosetiefe*. Deutscher Ärzte-Verlag Köln 2005; S.83-87
13. Dershwitz M, Rosow CE. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteers with severe hepatic or renal dysfunction. *J Clin Anesth* 1996;8:88S-90S
14. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P, Connors PM, Muir KT, Dienstag JL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subject with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996;84:812-820

15. DeSouza G, Gold M I, Ter Riet M, Jacobs J S, Nunez C. Isoflurane, desflurane and sevoflurane in patients with COPD: a comparison of pulmonary physiology and clinical complications. *Anesth Analg* 1998;86:S536
16. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN. Effects of cardiopulmonary bypass and hypothermia on elektroencephalographic variables. *Anesthesia* 1997; 52:1048-1055
17. Eappen S, Kissin I. Effect of subarachnoid bupivacaine block on anaesthetic requirements for thiopental in rats. *Anesthesiology* 1998; 88:1036-42
18. Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics: a preliminary appraisal. *Clin. Pharmacokinet* 29:80-94, 1995
19. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (Gl87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993;79:81-892
20. Eger E I II, Johnson B H, Ferrel L D. Comparison of the toxicity of I-653 and isoflurane in rats: a test of the effect of repeated anaesthesia and use of dry soda lime. *Anesth Analg.* 1987;66:1230-1233
21. Eger E I II. Partition coefficients of I-653 in soda lime. *Anesth Analg* 1987;66:983-985
22. Eger E I II, Koblin D D, Bowland T, Ionescu P, Laster M J, Fang Z, Gong D, Sonner J, Weiskopf R. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997;84:160-8

23. Eger E I II, Eisenkraft J, Weiskopf R. Pharmakokinetik von Desfluran. In: Baxter Deutschland GmbH (Hrsg) Die Pharmakologie der Inhalationsanästhetika, 2003 S.54
24. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol* 2004;48:20-26
25. Eyraud D, Benmalek F, Teugels K, Bertrand M, Mouren S, Coriat P. Does desflurane alter left ventricular function when used to control surgical stimulation during aortic surgery? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:737-43
26. Fraga M, Rama-Maceiras P, Rodino S, Aymerich H, Pose Pilar, Belda J. The effects of Isoflurane and Desflurane on Intracranial Pressure, Cerebral Perfusion Pressure, and Cerebral Arteriovenous Oxygen Content Difference in Normocapnic Patients with Supratentorial Brain Tumors. *Anesthesiology* 2003;98:1085-90
27. Lutz M W, Johnson M R, Leighton H J. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort- to long-acting opioid analgesics. *J Med Chem* 34:2202-2208, 1991
28. Fletcher J E, Sebel PS, Murphy M R, Smith C A, Mick S A, Flister M P. Psychomotor performance after desflurane anesthesia: a comparison with isoflurane. *Anesth. Analg.* 1991;73:260-5
29. Forbes AR., Cohen NH, Eger EI II. Pancuronium reduces halothane requirement in man. *Anesth Analg* 1979;58:497-9
30. Freye E: In: Opiode in der Medizin. Wirkung und Einsatzgebiete zentraler Analgetika, 4. Aufl. Springer. Berlin Heidelberg New York 1999

31. Gallagher JD. Pacer-induced artifact in the bispectral index during cardiac surgery. *Anesthesiology* 1999; 90:636
32. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87:808-815
33. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836-847
34. Ghouri AF, Bodner M, White PF. Recovery profile after desflurane-nitrous oxide versus isoflurane-nitrous oxide in outpatients. *Anesthesiology* 1991;74:419-424
35. Guignard B, Coste C, Menigaux C, Chauvin M. Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring. *Acta Anesthesiol Scand* 2001;45:308-314
36. Goff MJ, Arain SR, Ficke DJ, Uhrich TD, Ebert TJ. Absence of bronchodilatation during desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2000;93:404-408
37. Greif R, Greenwald S, Schweitzer F, Lacing S, Rajek A, Caldwell JE, Sessler DI. Muscle relaxation does not alter hypnotic level during propofol anesthesia. *Anesth Analg.* 2002 1;94(3):604-8

38. Haider SH, Moreton JE, Liang Z, Hoke JF, Muir KT, Eddington ND.
Evaluating a possible pharmacokinetic interaction between remifentanyl and esmolol in the rat. *J Pharm Sci* 1997;86:1278-1282
39. Haider SH, Moreton JE, Liang Z, Hoke JF, Muir KT, Eddington ND.
The pharmacokinetics and electroencephalogram response of remifentanyl alone and in combination with esmolol in rat. *Pharm Res* 1997;14:1817-1823
40. Hänel F, Werner C. Remifentanyl.
Anästhesist 1997;46:897-908
41. Hartmann J C, Pagel P S, Kampine J P, Schmelling W T, Warltier D E.
Influence of desflurane on regional distribution of coronary blood flow in a chronically instrumented canine model of multivessel coronary artery obstruction. *Anesth. Analg.* 1991;72: 289-299
42. Hobbhahn J. Inhalationsanästhetika. In: Kochs E. (Hrsg) *Anästhesiologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 2001; S.177-180
(*Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie; Bd.1*)
43. Hodgson PS, Spencer LS. Epidural Lidocaine Decreases Sevoflurane Requirement for Adequate Depth of Anesthesia as Measured by the Bispectral Index Monitor. *Anesthesiology* 2001; 94:799-803
44. Hodgson PS, Spencer LS, Gras TW. Does Epidural Anesthesia Have General Anesthetic Effects? *Anesthesiology* 1999;91:1687-92
45. Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;87:533-541

46. Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, Howell S, Gan TJ, Sigl J, Ginsberg B, Glass PS. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral index. *Anesth Analg* 1998;87:949-955
47. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000;93:1336-1344
48. Johansen JW, Sebel PS, Sigl JC. Clinical impact of hypnotic-titration guidelines based on EEG bispectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care. *J Clin Anesth* 2000; 12:433-443
49. Jones R M, Cashman J N, Mant T G K. Clinical impressions and cardiorespiratory effects of a new fluorinated inhalation anesthetic, desflurane (I-653) in volunteers. *Br J Anaesth.* 1990;64:11-15
50. Juvin P, Vadam C, Malek L, Dupont H, Marmuse J-P, Desmots J-M. Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: A prospective, randomized study. *Anesth Analg* 2000;91:714-719
51. Juvin P, Servin F, Giraud O, Desmots JM. Emergence of elderly patients from prolonged desflurane, isoflurane, or propofol anesthesia. *Anesth Analg* 1997;85:647-651
52. Kearse LA, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 1998;88:25-34

53. Kato T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998;88:642-650
54. Kurehara K, Horiuchi T, Takahashi M, Kitaguchi K, Furuya H. A case of awareness during propofol anesthesia using bispectral index as an indicator of hypnotic effect. *Masui* 2001; 50:886-889
55. Larsen R: *Anästhesie*. Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 6. Auflage, 1999
56. Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol induced sedation. *Anesth Analg* 1997;84:185-197
57. Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalographic bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 1996;84:64-69
58. Manullang J, Egdan TD. Remifentanyl's effect is not prolonged in a patient with pseudocholinesterase deficiency. *Anesth Analg* 1997;89:529-530
59. Lutz IJ, Milde JH, Milde LN. The response of the canine cerebral circulation to hyperventilation during anesthesia with desflurane. *Anesthesiology* 1991;74:504-507
60. Mathew JP, Weatherwax KJ, East CJ, White WD, Reves JG. Bispectral analysis during cardiopulmonary bypass: the effect of hypothermia on the hypnotic state. *J Clin Anesth* 2001; 13:301-305

61. Messner M, Beese U, Romstock J, Dinkel M, Tschaikowski K. The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Analg*. 2003;97(2):488-91
62. Morioka N, Ozaki M, Matsukawa T, Sessler DI, Atarashi K, Suzuki H. Ketamine causes a paradoxical increase in the bispectral index. *Anesthesiology* 1997;87:A-502
63. Muzzi DA, Losasso TJ, Dietz NM, Faust RJ, Cucchiara RF, Milde LN. The effect of desflurane and isoflurane on cerebrospinal fluid pressure in humans with supratentorial mass lesions. *Anesthesiology* 1992;76:720-724.
64. Mychaskiw G, Horowitz M, Sachdev V, Heath BJ. Explicit intraoperative recall at a Bispectral Index of 47. *Anesth. Analg*. 2001;92:808-809
65. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV. for the B-Aware trial group. Bispektral index monitoring to prevent awareness during anesthesia: the B-Aware randomised Controlled trial. *Lancet* 2004; 363:1757-1763
66. Navapurkar VU, Archer S, Gupta SK, Muir KT, Frazer N, Park GR. Metabolism of remifentanyl during liver transplantation. *Br J Anesth* 81:881-886, 1998
67. Park KW, Dai HB, Lowenstein E, Sellke FW. Epithelial dependence of the bronchodilatory effect of sevoflurane and desflurane in rat distal bronchi. *Anesth Analg* 1998;86:646-51
68. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998;89:671-667

69. Rampil IJ, Lockhart SH, Eger II E I, Yasuda N, Weiskopf RB, Cahalan M K. The electroencephalic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology* 1991;74:434-439
70. Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993;78:707-712
71. Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994;80:606-610 [letter] *Anesth Analg* 2001;93:798-799
72. Rampil IJ. False negativ BIS? Maybe, maybe not! [letter] *Anesth Analg* 2001;93:798-799
73. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998;98:980-1002.
74. Richter O, Klein K, Abel J, Ohnesorge FK, Wust HJ, Thiessen FM. The kinetics of bubivacaine plasma concentrations during epidural anesthesia following intraoperative bolus injection and subsequenz continuous infusion. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1984;22(11):611-7
75. Sakei T, Singh WD, Kudo T, Matsuki A. The effekt of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:212-216
76. Scholz J, Steinfath M. Klinikal pharmakokinetiks of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmakokinet* 1996;31:275-292

77. Scholz J, Steinfath M, Schulz M. Ist Remifentanil ein ideales Opioid für das anästhesiologische Management im 21. Jahrhundert? *Anaesthesiol Intensivmedizin Notfallmed Schmerztherapie* 1996;31:592-607
78. Song D, Joshi G P, White P F. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997;87:842-8
79. Song D, Joshi G P, White P F. Fast-track eligibility after ambulatory anesthesia: A comparison of desflurane, sevoflurane and propofol. *Anesth Analg* 1998;86:267-273
80. Strachan A. N., Edwards N. Randomized placebo-controlled trial to assess the effect of remifentanil and propofol on bispectral index and sedation. *British Journal of Anaesthesia* 2000;84(4):489-90
81. Strum D P. Low flow anesthesia: anesthetic degradation to carbon monoxide and compound A. *Current opinion in anaesthesiology* 1995;8:521-525
82. Struys M, Versichelen L, Byttebier G, Mortier F, Moerman A, Rolly G. Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. *Anesthesia* 1998;53:4-12
83. Suzuki M, Edmonds HL, Tsueda K, Malkani AL, Roberts CS. Effect of ketamine on bispectral index and levels of sedation. *J Clin Monit* 1998;14:373
84. Ter Riet MF, De Souza GJA, Jacobs JS, Young D, Lewis MC, Herrington C, Gold MI. Which is most pungent: Isoflurane, sevoflurane or desflurane? *BrJAnesth* 2000;85:305-307

85. Tsai SK, Lee C, Kwan W-F, Chen B-J. Recovery of cognitive functions after anesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide. *Br. J Anaesth* 1992;69:255-258
86. Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B. Overstimulation of bispectral index in Sedated Intensive Care Unit Patients Revealed by Administration of Muscle Relaxant. *Anesthesiology* 2003;99:9-17
87. Wagner K. Regionalanästhesie. In: Kochs E. (Hrsg) *Anästhesiologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 2001; S. 694 (Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie; Bd.1)
88. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC Jr, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993;79:893-903
89. Wilhelm W, Wrobel M, Kreuer S, Larsen R. Remifentanyl - Eine Bestandsaufnahme. *Anästhesist* 2003.52:473-494
90. Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S. *Überwachung der Narkosetiefe*, Deutscher Ärzteverlag, 2005
91. Wilkes Ar, Hall JE, Wright E, Grundler S. The effect of humidification and smoking habit on the incidence of adverse airway events during deepening of anesthesia with desflurane. *Anesthesia* 2000; 55:685-689
92. Woehlick H J, Dunning M 3rd, Connolly L A. Reduktion in the incidence of carbon monoxide exposures in humans undergoing general anesthesia. *Anesthesiology* 1997;87:228-234

93. Wong J, Song D, Blanshart H, Grady D, Chung F. Titration of isoflurane using BIS index improves early recovery of elderly patients undergoing orthopedic surgeries. *Can J Anesth* 2002;49:13-18
94. Wrobel M, Kreuer S, Wilhelm W. Bispektralindex und Desflurankonzentration unter 1 MAC. *Anästhesist* 2004;53:36-40
95. Yasuda N, Lockhart S H, Eger EI II, Weiskopf R B, Johnson B H, Freire B A, Fassoulaki A. Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 1991;74:489-498
96. Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annila P, Korttila K. EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:545-549

VI ABKÜRZUNGEN

AEP	Akustisch evozierte Potentiale
AMV	Atemminutenvolumen
ASA	American society of Anaesthesia
BIS	Bispektraler Index
°C	Grad Celsius
CO ₂	Kohlendioxid
Desf	Desfluran
EEG	Elektroencephalogramm
EMG	Elektomyogramm
Fet Desf	endtidale Desflurankonzentration
Gruppe I	Epiduralgruppe (TEA)
Gruppe II	Niedrigdosisremifentanilgruppe
Gruppe III	Hochdosisremifentanilgruppe
Gruppe IV	Sufentanilgruppe
HDR	highdoseremifentanil/Hochdosisremifentanilgruppe
HF	Herzfrequenz
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l/min	Liter pro Minute
LDR	lowdoseremifentanil/Niedrigdosisremifentanilgruppe
MAC	Mittlere alveoläre Konzentration
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
µ	µ-Opiatrezeptor
N ₂ O	Lachgas

Peep	positiver endexpiratorischer Druck
RR	Blutdruck
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
TEA	Thorakale Epiduralanästhesie
Th	thorakale Höhe des Epiduralkatheters
Vol%	Volumenprozent
ZNS	Zentrales Nervensystem

DANKSAGUNG

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H Van Aken danke ich für die Möglichkeit, diese Promotionsarbeit an der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin durchführen zu können.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. A. Meissner danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, sowie für die umfangreiche Hilfestellung bei der Durchführung der Arbeit und sein jederzeit offenes Ohr für die Erörterung aller auftretender Probleme.

Herrn Prof. Dr. med G. Knichwitz sei für die Betreuung während des klinischen Teils dieser Arbeit herzlich gedankt.

Für die nette Unterstützung sei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Pflegeteams der Anästhesieabteilung des Universitätsklinikums Münster gedankt, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Dr. Burkardsmeier, Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik, gebürt mein besonderer Dank für die unkomplizierte Kooperation und Mithilfe bei der statistischen Auswertung.

Herrn Dr. Andreas Zdebel, all meinen Kollegen und Freunden möchte ich für die Unterstützung, die wertvollen Tipps und Hinweise während der Abfassung und Korrektur dieser Arbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Bruder Herrn Dipl.-Geol. Hendrik Krauß, der mich bei der Erstellung der Graphiken und Tabellen sehr hilfreich und geduldig unterstützte.

Zum Schluß möchte ich meinen Eltern und Geschwistern mit Familien für die fortwährende Ermutigung zur Fertigstellung dieser Dissertation meinen tief empfundenen und herzlichen Dank aussprechen.

CURRICULUM VITAE

