

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
(Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Markus Steinfath,
Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**EINFLUSS STANDARDISIERTER SCHMERZHAFTER
STIMULI AUF DEN SURGICAL STRESS INDEX (SSI)
WÄHREND SEVOFLURAN-REMIFENTANIL-
ANÄSTHESIE**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
KATHARINA OSTEN
aus **Bremen**

Kiel, **2011**

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Berthold Bein

2. Berichterstatter PD Dr. med. Jan-Hendrik Egberts

Tag der mündlichen Prüfung: 18. August 2011

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 18. August 2011

gez.: Prof. Dr. med. Volker Dörges

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Material und Methoden	9
2.1	Patienten	9
2.2	Verwendete Anästhetika	10
2.2.1	Narkosegerät	10
2.2.2	Narkosegas Sevofluran	10
2.2.3	Remifentanyl.....	11
2.3	Technischer Aufbau	12
2.3.1	SSI.....	12
2.3.2	EEG-Variablen.....	13
2.3.2.1	BIS.....	14
2.3.2.2	Spektrale Entropie	15
2.3.3	Nervenstimulation.....	16
2.4	Durchführung.....	17
2.4.1	Vorbereitung der Patientinnen	17

2.4.2	Durchführung der Messung	17
2.4.3	Postoperative Visite	19
2.5	Statistische Auswertung	20
2.5.1	Einfluss von Sevofluran	20
2.5.2	Vergleich prätetanischer und posttetanischer Werte	20
2.5.3	Bestimmung der Schwellenwerte für Δ SSI und Δ HF mittels ROC-Analyse.....	20
2.5.4	„Prediction Probability“ (P_k -Wert)	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Untersuchte Patientinnen	22
3.2	Einfluss der Narkoseinduktion mit Sevofluran auf den SSI.....	23
3.3	Einfluss von Remifentanil auf den SSI während Sevoflurananästhesie	24
3.4	Einfluss der Tetanusreize auf die untersuchten Variablen: Vergleich der prätetanischen zu den posttetanischen Werten	24
3.4.1	Sevofluran-Mononarkose.....	25
3.4.2	Narkose mit Sevofluran und 2 ng/ml Ce-Remi.....	26
3.4.3	Narkose mit Sevofluran und 4 ng/ml Ce-Remi.....	26

3.5	Vorhersage einer Reaktion auf Schmerzreiz durch die getesteten Variablen	32
3.5.1	Bestimmung der Schwellenwerte für Δ -Werte	32
3.5.2	Vorhersage verschiedener Endpunkte.....	33
3.6	Postoperatives Interview.....	34
4	Diskussion	36
5	Zusammenfassung	47
6	Literaturverzeichnis.....	49
	Anhang	56
	Danksagung	58
	Lebenslauf.....	59
	Teilpublikationen	61
	Aus der Dissertation hervorgegangene Publikationen	61

Abkürzungsverzeichnis

AEP	akustisch evozierte Potentiale
ASA	Risikoeinstufung der American Society of Anesthesiologists
BIS	bispektraler Index
Ce-Remi	Remifentanyl-Effektkonzentration
EC ₅₀	Konzentration bei halbmaximalem Effekt
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
FDA	Federal Drug Administration
HBI	Herzschlagintervall (heart beat interval)
HF	Herzfrequenz
IASP	Internationale Gesellschaft zur Schmerzforschung (International Association for the Study of Pain)
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range); Abstand zwischen 1. und 3. Quartil
LMA	Larynxmaske
MAC	minimale alveoläre Konzentration
NIBP	nicht-invasive Blutdruckmessung (non-invasive blood pressure)
P _k	Vorhersagewahrscheinlichkeit („prediction probability“)
PPGA	photoplethysmographische Pulswellenamplitude
RE	Response Entropie
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
SE	State Entropie
SEF ₉₅	Spektrale Eckfrequenz 95%
SSI	Surgical Stress Index
TCI	zielgesteuerte Infusion (target controlled infusion)
Vol. %	Volumenprozent
Δ-Wert	Delta-Wert; Differenz zwischen prä- und posttetanischem Wert

1 Einleitung

„Gestern Abend wurde einem Gentleman nach Inhalation eines Präparats, dessen einschläfernde, betäubende Wirkung etwa eine Minute anhielt, ein Zahn ohne jedwede Schmerzempfindung gezogen...“. Mit diesen Worten soll das Boston Journal am 1. Oktober 1846 über die erste Anwendung des Narkosemittels Äther durch den Nordamerikaner William T.G. Morton berichtet haben [1]. Kurze Zeit später wandte Morton Äther auch bei größeren Operationen erfolgreich als Narkosemittel an [2]. Dieses Ereignis gilt als Geburtsstunde der modernen Anästhesie. Die allgemeine Anerkennung der von Morton entwickelten Methode erfolgte am 7. November 1847 und breitete sich schnell in der ganzen Welt aus [3]. Als einer der ersten Deutschen führte der berühmte Berliner Chirurg Johann Friedrich Dieffenbach am 9. Februar 1847 seine erste Operation in Narkose durch und kommentierte sie mit den Worten „der Schmerz, diese deutlichste Empfindung von der Unvollkommenheit unseres Körpers, hat sich beugen müssen vor der Macht des menschlichen Geistes, vor der Macht des Ätherdunstes...“ [4]. Mit seiner noch im gleichen Jahr veröffentlichten Abhandlung „Der Aether gegen den Schmerz“ [5] führte Dieffenbach die Äthernarkose in Deutschland ein und legte damit den Grundstein der deutschen Anästhesie. Er erkannte offensichtlich schon damals, welche weitreichenden Auswirkungen die Entdeckung eines Narkosemittels haben würde. Seit dieser Zeit werden Narkosen beim Menschen angewendet, um ihm Schmerzen bei einer Operation zu ersparen.

Die wissenschaftliche Entwicklung auf dem Gebiet der Anästhesie hat im letzten Jahrhundert große Fortschritte gemacht. Trotzdem ist weiterhin wenig über die Mechanismen, die sich während einer Narkose abspielen, bekannt und erst in letzter Zeit wurden Verfahren entwickelt, um die sogenannte „Narkosetiefe“ zu quantifizieren. Die Beurteilung der „Narkosetiefe“ ist ein alltägliches Problem in der Anästhesie, stellt sie doch den für den jeweiligen Eingriff und Patienten adäquaten Medikamenteneffekt dar. Daher sind ein besseres Verständnis und eine Quantifizierung der „Narkosetiefe“ von großer anästhesiologischer Bedeutung. Narkose kann als eine Kombination aus Hypnose, Amnesie, Analgesie und Immobilität aufgefasst werden [6], [7]. Dabei lässt sich die Komponente Analgesie als

Fehlen motorischer und vegetativer Reaktionen auf Schmerzreize beschreiben. Die neuronalen Reaktionen auf Schmerzreize werden durch die International Association for the Study of pain (IASP) als „Nozizeption“ definiert [8]. Die Unterdrückung solcher Verarbeitungen von Schmerzreizen durch Analgetika wird dementsprechend als „Antinozizeption“ bezeichnet. Die Aufrechterhaltung eines Gleichgewichtes zwischen Nozizeption und Antinozizeption während Narkose ist von großer Bedeutung, da ein Ungleichgewicht zu einem Antagonismus der hypnotischen Anästhetikawirkung (Erwachen), humoralen und autonomen Reaktionen, unwillkürlichen Bewegungen oder aber unnötig tiefer Narkose führen kann. Ziel einer balancierten Anästhesie ist die gezielte pharmakologische Beeinflussung jeder einzelnen „Narkosetiefe“-Komponente. Es ist daher naheliegend, „Narkosetiefe“ nicht als allgemeine Variable, sondern vielmehr als Kombination der einzelnen Komponenten aufzufassen [9]. Allerdings sind bis heute weder die Narkose [10] noch die „Narkosetiefe“ [11] genau definiert. So beschreibt Prys-Roberts die Narkose zum Beispiel als einen medikamentös induzierten Bewusstseinsverlust, bei dem der Patient schmerzhaft stimuli weder wahrnimmt noch erinnert [12], während Kissin die Anästhesie als eine Fülle von pharmakologischen Effekten beschreibt, deren Hauptziele Hypnose und die Blockade motorischer Antworten auf Schmerzreize sind [9].

Die Überwachung der Komponente Hypnose ist heutzutage mittels prozessierter Variablen des Elektroenzephalogramms (EEG), wie dem bispektralen Index (BIS) und der Spektralen Entropie, möglich. Die Beurteilung der Immobilität erfolgt einfach mittels Akzeleromyographie. Für die Überwachung der „Narkosetiefe“-Komponente Analgesie gibt es bis heute noch keine zuverlässige Variable. Die Bestimmung der neurophysiologischen Aktivierung durch Schmerzreiz während Anästhesie hätte jedoch mehrere Vorteile. In erster Linie würde sie die Betreuung der Patienten verbessern. Vegetative Aufwachreaktionen und Bewegungen als Reaktion auf Schmerzreiz könnten ausgeschlossen und gleichzeitig Über- sowie Unterdosierungen von Analgetika vermieden werden. Somit würde der Anästhesist eine direkte Rückkopplung über die Wirkung der von ihm verwendeten Analgetikakonzentrationen erhalten und könnte dem Chirurg damit sichere Operationsbedingungen gewährleisten. Gleichzeitig würden an den Bedarf des jeweiligen

Patienten angepasste Analgetikakonzentrationen zu schnellerem postoperativen Erwachen führen und auch Kosten reduzieren.

Die Forschungsergebnisse des letzten Jahrzehntes weisen darauf hin, dass die Unterdrückung von Bewegungen auf Schmerzreize größtenteils auf spinaler Ebene stattfindet [13], [14], [15], [16]. Die Beurteilung der Unterdrückung von Bewusstsein und der Ausschaltung der Bewegung auf Schmerzreiz sollten daher unabhängig voneinander erfolgen. Spinale Reflexe bilden bereits vielversprechende Ansätze bei der Überwachung der Immobilität [17], [18].

Per Definition der IASP ist Schmerz eine unangenehme, bewusst wahrgenommene Empfindung, die durch verschiedene Ereignisse mit (potentieller) Gewebsschädigung ausgelöst werden kann und von emotionalen Komponenten beeinflusst wird [19]. Als Reaktion auf Schmerzreiz bezeichnet man die hormonellen und metabolischen Veränderungen, die einer Verletzung oder einem Trauma folgen. Schmerzhaft stimuli im Operationsgebiet führen zur Bildung von Aktionspotentialen, die über A δ - und C-Fasern entlang der afferenten Nervenwurzeln im Hinterhorn des Rückenmarks zum Gehirn laufen und den Hypothalamus aktivieren. Im Rahmen dieser systemischen Antwort kommt es zu verschiedensten endokrinologischen, metabolischen und immunologischen Reaktionen sowie zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Der Proteinkatabolismus und die Lipolyse werden gesteigert, ebenso die Glykogenolyse und Glukoneogenese, so dass die Blutglukosekonzentration ansteigt. Gleichzeitig kann eine Insulinresistenz entstehen. Außerdem kommt es durch die Verletzung von Gewebe zu einer Entzündungsreaktion, wie zum Beispiel einer Leukozytose und einem Anstieg des C-reaktiven Proteins. Des Weiteren führt die Aktivierung des Sympathikus zu einem Anstieg des Blutdrucks.

Während die neuroendokrine Antwort auf Schmerzreiz beim wachen Menschen eine lebensnotwendige Reaktion darstellt, kann sie für den anästhesierten Patienten schädigend sein [20]. Während Allgemeinanästhesie ist die bewusste Schmerzwahrnehmung nicht mehr vorhanden, stattdessen werden chirurgische Reize mit ihren direkten Konsequenzen als Nozizeption angesehen. In dieser Arbeit wird der Begriff Nozizeption für physiologische Reaktionen des Nervensystems auf schmerzhaft stimuli während des Bewusstseinsverlustes in Allgemeinanästhesie verwendet.

Analgetika, wie Opioide, greifen in verschiedene neuronale Schaltkreise der Schmerzwahrnehmung ein, welche sich auf spinaler sowie subkortikaler und kortikaler Ebene abspielen [21]. Sie reduzieren die Weiterleitung von peripheren Schmerzreizen an das zentrale Nervensystem (ZNS), verhindern spinale Reflexe und unterbrechen die komplexen Bahnen des vegetativen Nervensystems. Schon lange ist bekannt, dass Opioide die Sekretion hypothalamischer und hypophysärer Hormone unterdrücken können. Mehrere Studien haben gezeigt, dass sie die Freisetzung von Wachstumshormonen und Cortisol sowie hyperglykämische Veränderungen verhindern [22], [23], [24]. Opioide bewirken somit ein nozizeptiv-antinozizeptives Gleichgewicht während eines operativen Eingriffs. Die dazu benötigte Menge ist jedoch von Patient zu Patient unterschiedlich. Da zur Überwachung der Analgesie bisher keine ausreichend validierten Monitoring-Verfahren existieren, werden im klinischen Alltag zur Beurteilung der „Narkosetiefe“-Komponente Analgesie vor allem somatische Reaktionen, wie Bewegungen, und vegetative Reaktionen, wie Schwitzen, Tränenfluss, Hypertension und Tachykardie, eingesetzt [25]. Um die intraoperative Freisetzung von Stresshormonen und deren Konsequenzen [26] zu verhindern und damit das postoperative Outcome zu verbessern, wäre eine Methode zur Messung des nozizeptiv-antinozizeptiven Gleichgewichts von großem Nutzen.

Man hat in experimentellen Untersuchungen bereits versucht, autonome Aktivierung mittels Hautleitfähigkeit, der sogenannten „skin conductance“ [27], [28], [29], [30], Herzratenvariabilität [31], [32], [33], [34], [35], [36], RIII-Reflex [37], [38] oder Variabilität der Pulsplethysmographie [25], [39], [40] zu beurteilen. Die Hautleitfähigkeit spiegelt wesentlich die Aktivierung des sympathischen Nervensystems wider. Wenn das sympathische Nervensystem aktiviert wird, füllen sich die palmaren und plantaren Schweißdrüsen und die Hautleitfähigkeit nimmt zu [41]. Untersuchungen an Frühgeborenen haben gezeigt, dass sich die Hautleitfähigkeit während der Dauer eines Schmerzreizes verändert [42]. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei erwachsenen Patienten gemacht. In einer der genannten Studien war die Hautleitfähigkeit ein besserer Indikator für eine Reaktion auf Schmerzreiz als die prozessierte EEG-Variable BIS [27]. Postoperatives Erwachen, also eine Beurteilung der

Hypnosetiefe, wird dagegen durch den BIS besser wiedergegeben als durch die Hautleitfähigkeit [28], [29], [30].

Die Herzratenvariabilität spiegelt die kardiovaskuläre Regulation durch das autonome Nervensystem wider [32], indem sie die Variabilität aufeinanderfolgender R-Zacken im Sinusrhythmus misst [31]. Man unterscheidet bei der Herzratenvariabilität zwischen einer niedrigen Frequenz (0,04-0,15 Hz), welche sowohl die sympathische als auch die parasympathische Aktivität umfasst, und einer hohen Frequenz (0,15-0,4 Hz), welche nur von der parasympathischen Aktivität beeinflusst wird [33], [34]. Der Quotient aus niedriger und hoher Frequenz spiegelt das sympathiko-vagale Gleichgewicht wider [31]. Laut bisherigen Studien scheint die Herzvariabilität zwar durch die Induktion einer Narkose beeinflusst zu werden [35], hinsichtlich der „Narkosetiefe“-Komponente Analgesie scheint sie jedoch keine zuverlässige Aussage zuzulassen [35], [36] und sagt Bewegung als Reaktion auf Schmerzreiz schlechter vorher als die Herzfrequenz oder der Blutdruck [35].

Einen weiteren Ansatz zur Beurteilung der „Narkosetiefe“-Komponente Analgesie stellt der RIII-Reflex dar. Dabei handelt es sich um einen polysynaptischen spinalen Reflex, der durch Stimulation nozizeptiver A δ -Afferenzen ausgelöst wird. Zur präoperativen Ermittlung des individuellen nozizeptiven Schwellenwertes, ab dem es zum RIII-Reflex kommt, wird der Musculus biceps femoris mittels EMG überwacht und gleichzeitig ein Tetanusreiz über dem ipsilateralen Nervus suralis appliziert. Anhand der EMG-Aktivität kann festgestellt werden, ab welcher Stimulationsintensität ein RIII-Reflex ausgelöst wird [43]. Dieser individuelle Schwellenwert wurde in Studien bereits als Variable zur Beurteilung der Analgesie getestet und mit dem BIS verglichen [37], [38]. Demnach eignet sich der RIII-Reflex während Propofol-Mononarkose nicht besser als der BIS zur Vorhersage einer Bewegung auf Schmerzreiz [37]. Während Propofol-Remifentanil-Anästhesie hingegen scheint der RIII-Reflex Bewegung besser vorherzusagen als der BIS [38]. Ein großer Nachteil des RIII-Reflexes ist, dass seine Anwendung und Messung sehr aufwändig sind und eine große interindividuelle Variabilität des Schwellenwertes besteht.

Die Pulsplethysmographie erfasst über einen Finger-Clip puls-abhängige Volumenschwankungen und wurde ebenfalls bereits als Variable zur Überwachung der Analgesie untersucht. Als Antwort auf einen nozizeptiven Stimulus kommt es zu einer kurzen Vasokonstriktion, welche durch die photoplethysmographische Pulswellenamplitude (PPGA) dargestellt werden kann. Die Abnahme der PPGA korreliert dabei

positiv mit der Wahrscheinlichkeit einer hämodynamischen Antwort auf den Schmerzreiz und kann durch Analgetika wie zum Beispiel Alfentanil unterdrückt werden [39]. Dennoch scheinen Veränderungen der Pulsplethysmographie-Amplitude eine hämodynamische Antwort auf Schmerzreiz nicht zuverlässig widerzuspiegeln [40].

Bisher konnte sich keines der eben erwähnten Verfahren – Hautleitfähigkeit, Herzratenvariabilität, RIII-Reflex, Pulsplethysmographie – als Variable zur Beurteilung der „Narkosetiefe“-Komponente Analgesie durchsetzen.

Der vor kurzem entwickelte Surgical Stress Index, kurz SSI, (GE-Health Care, Helsinki, Finnland) könnte eine neue und vielversprechende Variable zur intraoperativen Analgesie-Beurteilung darstellen. Er beruht auf einer nicht-invasiven, plethysmographischen Analyse der peripheren Pulswellen am Finger und wird aus der PPGA und dem Herzschlagintervall (HBI) errechnet. Der SSI wurde von Huiku et al. [44] während Propofol-Remifentanil-Anästhesie entwickelt. Er spiegelt die Remifentanil-Effektkonzentration (Ce-Remi) und den Effekt verschiedener nozizeptiver Stimuli wider und wurde daher als Maß für die nozizeptiv-antinozizeptive Balance während totaler intravenöser Anästhesie eingeführt. Erste Studien haben gezeigt, dass der SSI während Propofolanästhesie signifikant negativ mit der angewendeten Ce-Remi und signifikant positiv mit dem chirurgischen Reiz korreliert [44], [45], [46]. Demnach könnte der SSI eine Surrogatvariable für die „Narkosetiefe“-Komponente Analgesie und den individuellen Analgetikabedarf darstellen.

Bisher wurde der SSI fast ausschließlich während Narkosen mit dem intravenösen Anästhetikum Propofol untersucht [44], [45], [46], [47]. Ahonen et al. [45] verglichen den Einfluss von Remifentanil auf den SSI mit dem des β -Blockers Esmolol. Eine andere Arbeit testete den Einfluss von Blockaden schmerzleitender Nervenfasern auf den SSI, indem sie an einer Patientengruppe zusätzlich zur Allgemeinanästhesie eine periphere Regionalanästhesie durchführte [48]. Diese Patientengruppe zeigte signifikant niedrigere SSI-Werte als eine Kontrollgruppe ohne Regionalanästhesie. Der SSI scheint also durch Ausschaltung schmerzleitender Leitungsbahnen beeinflusst zu werden. Struys et al. [46] untersuchten den Effekt von Schmerzreizen auf den SSI während verschiedener Hypnosetiefen, herbeigeführt durch Propofol, sowie verschiedener Analgesielevel, herbeigeführt durch unterschiedliche Ce-Remi. Auch hier korrelierte der SSI negativ mit der Ce-Remi. Eine Korrelation zwischen dem SSI

und Propofol schien dagegen nicht zu bestehen, was dafür spricht, dass der SSI nicht durch die Tiefe der Hypnose beeinflusst wird. In dieser Arbeit sollte überprüft werden, ob diese Aussage auch während Sevoflurananästhesie zutrifft. Dies führte zur Aufstellung der ersten Hypothese.

Hypothese 1: Der SSI wird durch das volatile Anästhetikum Sevofluran nicht beeinflusst.

Das Inhalationsanästhetikum Sevofluran stellt derzeit den Standard für eine Maskeneinleitung dar [49] und ist im klinischen Alltag weit verbreitet. Sevofluran selbst scheint verglichen mit Propofol analgetische Eigenschaften zu besitzen [49], [50]. Dieser Unterschied könnte auch die PPGA beeinflussen, so dass die Ergebnisse aus den Studien während Propofolanästhesie nicht ohne Weiteres auf eine balancierte Anästhesie mit Sevofluran als Anästhetikum übertragen werden können.

Ob der SSI in der Lage ist, eine Reaktion auf einen standardisierten Schmerzreiz während balancierter Sevofluran-Remifentanil-Anästhesie darzustellen, ist bisher noch nicht kontrolliert untersucht worden. Das Ziel dieser Studie war es daher, den Einfluss von standardisierten Schmerzreizen auf den SSI während Sevoflurananästhesie und verschiedenen Ce-Remi zu untersuchen. Der SSI sollte insbesondere mit der vegetativen Variable Herzfrequenz, den prozessierten EEG-Variablen BIS, State Entropie (SE), Response Entropie (RE) und dem daraus abgeleiteten Surrogat für Muskelaktivität RE-SE-Differenz verglichen werden. Dazu wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

Hypothese 2.1: Während Sevoflurananästhesie werden schmerzhafte Stimuli mittels SSI detektiert. Die SSI-Veränderung ist abhängig von der Ce-Remi.

Hypothese 2.2: Während Sevoflurananästhesie und verschiedenen Ce-Remi ist der SSI den Variablen Herzfrequenz, BIS, SE, RE und RE-SE-Differenz in der Detektion eines schmerzhaften Reizes überlegen.

Variablen, die vorgeben „Narkosetiefe“ messen zu können, sollten eine nicht adäquate Analgesie vorhersagen können. Wenn eine solche Variable im klinischen

Alltag eingesetzt wird, sollte sie dem Anästhesisten im Voraus anzeigen können, ob das vorhandene nozizeptiv-antinozizeptive Gleichgewicht ausreichend ist, um Reaktionen auf bevorstehende operative Stimuli zu verhindern. Somit könnte der Anästhesist im Falle einer inadäquaten Anästhesie rechtzeitig das nozizeptiv-antinozizeptive Gleichgewicht wiederherstellen und damit Reaktionen auf Schmerzreize verhindern.

Wenn der SSI das nozizeptiv-antinozizeptive Gleichgewicht abbildet, sollte er mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Vorhersage hinsichtlich einer Reaktion auf Schmerzreiz zulassen. Diese Überlegung führte zur Aufstellung der dritten Hypothese.

Hypothese 3: Der SSI kann Bewegung auf Schmerzreiz während Sevoflurananästhesie vorhersagen.

2 Material und Methoden

Die vorliegende Untersuchung wurde mit dem Antragstitel „Einfluss nozizeptiver Stimuli auf Narkosetiefe-Parameter des Elektroenzephalogramms und der peripheren Plethysmographie bei Allgemeinanästhesien“ am 5. August 2008 durch die Ethikkommission der CAU Kiel genehmigt. Eine Kopie des Schreibens befindet sich im Anhang. Die Studie wurde außerdem bei clinicaltrials.gov unter der Nummer NCT00791791 angemeldet.

2.1 Patienten

Nach schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme an dieser prospektiven Interventionsstudie wurden 24 Patientinnen der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe eingeschlossen. Die Patientinnen befanden sich wegen elektiver laparoskopischer Eingriffe in stationärer Behandlung und wurden am Vortag im Rahmen der Prämedikationsvisite mündlich und schriftlich über Ziele und praktische Durchführung der Studie sowie das Verweigerungsrecht und die Möglichkeit, jederzeit die Teilnahme an der Studie zu beenden, aufgeklärt. Die Studienteilnehmerinnen waren einwilligungsfähige Patientinnen zwischen 18 und 65 Jahren, bei denen ein elektiver Eingriff während Allgemeinanästhesie geplant war. Es wurden ausschließlich Patientinnen der American Society of Anesthesiologists (ASA-) Risikoklassen I-II eingeschlossen. Die ASA-Risikoklassen I-II umfassen normale gesunde Patienten oder solche mit nur leichten systemischen Erkrankungen.

Die festgelegten Ausschlusskriterien umfassten:

- Notfalleingriffe
- Schwangerschaft
- Neurologische Erkrankungen
- Chronische Einnahme ZNS-wirksamer Medikamente
- Alkohol –oder Drogenabusus
- Kontraindikationen für eine Maskeneinleitung (wie das Vorhandensein eines schwierigen Atemweges)
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen medizinischen Studie

2.2 Verwendete Anästhetika und Analgetika

2.2.1 Narkosegerät

Als Narkosegerät diente das transportable Narkosesystem Cirrus® (GE-Health Care, Helsinki, Finnland), welches den S/5™ Monitor und das S/5™ Compact Airway-Modul M-CaiOV enthält. Das CaiOV-Modul misst photospektrometrisch die endtidale Kohlendioxid (CO₂)- und Sevoflurankonzentration. Weiterhin zeigt es die Herzfrequenz, das EKG, den nicht-invasiv gemessenen Blutdruck (NIBD), die Puls-oxymetrie, die Kapnometrie sowie die entsprechenden Beatmungsvariablen an. Die Anästhetikakonzentration wurde mittels eines Verdampfers manuell reguliert.

2.2.2 Narkosegas Sevofluran

Als Narkosegas wurde Sevofluran (Sevoflurane®, Abbott GmbH Wiesbaden, Deutschland) verwendet, das seit 1995 in Deutschland zugelassen ist. Chemisch handelt es sich dabei um Fluormethyl-2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)äthyl-Äther, einen mit sieben Fluor-Atomen halogenierten Methyl-Äther. Sevofluran zeichnet sich durch einen niedrigen Blut/Gas (0,69)- und Gewebe/Blut- Verteilungskoeffizienten aus, wodurch sich die alveoläre Narkosegaskonzentration gut kontrollieren lässt. Des Weiteren kommt es zu einem schnellen Anstieg bzw. Abfall der Narkosegaskonzentrationen in den Effektkompartimenten, vor allem dem ZNS, so dass ein schnelles Einschlafen bei der Narkoseeinleitung und ein zügiges Erwachen nach Beendigung der Narkosegaszufuhr gewährleistet sind [49].

Sevofluran ist eine stabile Reinsubstanz, frei von Stabilisatoren und Konservierungsstoffen und lässt sich über herkömmliche Narkoseverdampfer applizieren. Die hämodynamischen Veränderungen sind im Vergleich zu anderen volatilen Anästhetika, wie Enfluran, geringer ausgeprägt [49], [51]. Im Gegensatz zu Enfluran, Isofluran und Desfluran hat Sevofluran einen angenehmen, süßlichen Geruch und führt nicht zu Schleimhautreizungen. Sevofluran ist derzeit das Anästhetikum der Wahl für Maskeneinleitungen [49].

Die Applikation von Sevofluran erfolgte nach dem MAC-Prinzip. Die minimale alveoläre Konzentration (MAC) beschreibt die Potenz volatiler Anästhetika. Sie ist diejenige alveoläre Konzentration eines Inhalationsanästhetikums in reinem Sauerstoff, bei der 50% der Patienten auf eine Hautinzision keine Abwehrbewegung mehr

zeigen [49], [52], [53], [54], [55] und entspricht damit der mittleren Effektdosis ED_{50} [55]. Sie gibt als statistische Größe Auskunft über die relative Wirksamkeit der Narkosegase, so dass diese miteinander verglichen werden können [49] und stellt den Standard zur Bestimmung von anästhetischer Potenz dar [56]. Die Potenz der Anästhetika verhält sich dabei reziprok zur MAC, sie entspricht also $1/MAC$ [53]. Die in der Literatur beschriebene minimale alveoläre Konzentration von Sevofluran in reinem Sauerstoff liegt zwischen 1,58 und 2 Vol. % [49], [57], [58].

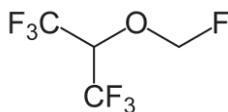


Abbildung 1: Sevofluran



Abbildung 2: Schematische Darstellung von Sevofluran; man erkennt den mit sieben („sevo“) Fluor-Atomen halogenierten Methyl-Äther

2.2.3 Remifentanil

Als Opioid diente in dieser Untersuchung der μ -Opioid-Agonist Remifentanil (Ultiva®, GlaxoSmithKline, München, Deutschland), der seit 1996 in Deutschland zugelassen ist. Remifentanil [3-(4-Methoxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl)Phenylamino]-1-Piperidin) Propansäuremethylester] ist ein Hydrochlorid mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer. Da es durch ubiquitär vorkommende unspezifische Esterasen schnell enzymatisch hydrolysiert wird, ist unabhängig von der Dauer der Applikation 5-10 Minuten nach Beendigung keine aktive Substanz mehr im Blut vorhanden. Die durch die Esterspaltung entstandenen inaktiven Metabolite werden anschließend renal eliminiert. Gleichgewichtskonzentrationen werden nach 5-10 minütiger konstanter Infusionsrate erreicht. Wie alle Opioide führt auch Remifentanil zu hämodynamischen Veränderungen und einer Atemdepression, die aber aufgrund der kürzeren Halbwertszeit im Vergleich mit anderen Opioiden, wie Alfentanil, nach Beendigung der Zufuhr schneller reversibel sind [59], [60], [61]. Es weist eine synergistische Wirkung mit Inhalationsgasen wie dem verwendeten Sevofluran auf, senkt dessen MAC [60] und stellt einen Standard in der modernen balancierten Anästhesie dar.

Die Applikation von Remifentanyl erfolgte mittels Target-Controlled-Infusion (TCI) via Spritzpumpe (Alaris PK Pumpe, Cardinal Health, Rolle, Schweiz) nach dem Protokoll von Minto et al. [62], um eine konstante Konzentration zu erreichen. Durch die kurze Halbwertszeit führen schon kurzzeitige Konzentrationsänderungen zu erheblichen Änderungen der Wirkstärke. Nach dem Minto-Schema wird die benötigte Infusionsrate alters- und gewichtsadaptiert festgelegt. Auch unter Berücksichtigung der interindividuellen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Variabilität bleiben Alter und Gewicht die wichtigsten Faktoren bei der Dosierung von Remifentanyl [62].

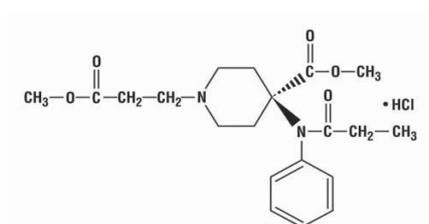


Abbildung 3: Strukturformel von Remifentanyl

2.3 Technischer Aufbau

2.3.1 SSI

Der SSI ist eine von Huiku et al. eingeführte Variable zur Messung der nozizeptiv-antinozizeptiven Balance während Allgemeinanästhesie [44]. Der SSI wurde 2007 während Allgemeinanästhesie mit dem intravenösen Anästhetikum Propofol und dem Opioid Remifentanyl bei gynäkologischen Patientinnen entwickelt. Dazu wurden verschiedene Variablen, die eine autonome Aktivierung widerspiegeln, wie die PPGA, das HBI oder der Blutdruck mit der erwarteten Zielkonzentration von Remifentanyl sowie der Intensität operativer Stimuli korreliert. Anschließend wurden verschiedene Linearkombinationen dieser Variablen mit der Methode der kleinsten Quadrate („least squares fit“) ausgewertet, wobei der „totale perioperative Stress“ als abhängige Variable angesehen wurde. Letztendlich entspricht der SSI einem 2-Variablen-Modell, in das die normalisierte PPGA und das normalisierte HBI mit einbezogen werden. Die entsprechende Gleichung lautet:

$$\text{SSI} = 100 - (0,7 \cdot \text{PPGA}_{(\text{norm})} + 0,3 \cdot \text{HBI}_{(\text{norm})}) \quad [44]$$

Die Skala der SSI-Werte reicht von 0 (kein Stress) bis 100 (maximaler Stress), wobei 50 einem mittleren Stress-Level entspricht.

Da die Bedeutung des Wortes „Stress“ möglicherweise zu umfassend und vage ist, wurde der SSI vom Hersteller inzwischen zum „Surgical Pleth Index“ (SPI) umbenannt.

Die Hardware und Software zur Ableitung des SSI wurden von der Firma GE Healthcare (Helsinki, Finnland) zur Verfügung gestellt. Es wurde ein Plethysmographie-Fingerclip an den Zeigefinger der rechten Hand der Patientinnen angebracht und anschließend mit dem Monitor verbunden. Der SSI-Monitor verfügt über eine Software, welche die Roh-Daten kontinuierlich auswertet und den daraus kalkulierten SSI anzeigt. Aufgrund des Kalkulationsalgorithmus wird eine Verzögerung von circa 10 Sekunden zwischen der Veränderung des gemessenen Signals und der Veränderung des angezeigten SSI angenommen. Der SSI-Monitor benutzt einen 15 Sekunden Medianfilter. Der Frequenzbereich für die Signalumwandlung lag bei 100Hz.

2.3.2 EEG-Variablen

Zur Ableitung der EEG-Variablen dienten das M-BIS Modul (Software Version 3.12, automatischer Sensor-Check „ein“, Glättungsfrequenz 15 Sekunden) und das M-Entropie Modul (Version 1.0, automatischer Sensor-Check „ein“, GE-Healthcare, Chalfont St. Giles, UK) des S/5™ Anästhesie-Monitors.

Sowohl BIS als auch Entropie verarbeiten das über den Frontalkortex abgeleitete EEG. Als EEG bezeichnet man die kontinuierlichen elektrischen Potentialschwankungen zwischen zwei Elektroden auf der Kopfhaut, die ursächlich durch die Summation exzitatorischer und inhibitorischer postsynaptischer Potentiale der kortikalen Pyramidenzellen entstehen [63].

Ein großes Problem bei der Beurteilung des EEGs durch den Anästhesisten stellt die Komplexität der Daten dar. Es wird daher versucht, das EEG so weiterzuverarbeiten, dass die Informationen durch vereinfachte Variablen ausgedrückt werden und dadurch schnell eine Aussage über die vorliegende „Narkosetiefe“ getroffen werden kann. Eine solche Weiterverarbeitung des EEGs stellt die Fourier-Transformation dar. Sie dient der Umwandlung der Roh-EEG-Daten in das sogenannte Energie – oder Powerspektrum, in dem die Amplituden in Abhängigkeit von der Frequenz

dargestellt sind [63], [64]. Diese Umwandlung läuft sehr schnell ab, so dass sich Veränderungen der EEG-Anteile annähernd verzögerungsfrei auswerten lassen. Dadurch kommt es zu einer wesentlichen Datenreduktion, welche einfach interpretierbare Darstellungen der Kortex-Aktivität zulässt.

2.3.2.1 BIS

Der bispektrale Index, kurz BIS®, wurde von der Firma Aspect Medical Systems (Framingham, MA, USA) entwickelt und ist seit 1996 zur Beurteilung der „Narkosetiefe“-Komponente Hypnose durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) zugelassen [65]. Nachdem mehrere Studien gezeigt hatten, dass seine Anwendung intraoperative Wachheit um bis zu 80% reduziert [66], [67], [68], erkannte die FDA den BIS 2004 auch als Verfahren zur Reduktion von intraoperativer Wachheit an [69]. Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit scheint diese Ergebnisse jedoch zu relativieren [70].

Die bispektrale Analyse wertet zusätzlich zur Spektralanalyse die Phaseninformation der verschiedenen Wellenmuster aus. Die Bispektralanalyse umfasst die mathematische Analyse des Roh-EEGs auf abhängige und unabhängige Wellen (Bikohärenz) durch Berechnung der Kopplungen paarweiser Frequenzkombinationen untereinander [63].

Um die Ergebnisse der Bispektralanalyse zu vereinfachen und für die klinische Anwendung zugänglich zu machen, wurden verschiedene Variablen aus dem Zeit- und Frequenzbereich des EEGs in einem einzigen Index zusammengefasst, der das Hypnosenniveau widerspiegelt [63], [64], [69].

Der BIS stellt eine empirisch optimierte Kombination verschiedener Variablen dar, die am Menschen mit der klinischen Beurteilung von „Narkosetiefe“ und Anästhetikakonzentration korreliert.

Die BIS-Werte werden als dimensionslose Zahl zwischen 100 (wach und orientiert) und 0 (isoelektrisches EEG) angegeben. Im Wachzustand liegt der BIS bei über 93 [69], während Narkose sollte er Werte zwischen 45 und 60 einnehmen [65], [71], [72], [73]. (Tabelle 1)

Die EEG-Ableitungen erfolgten frontotemporal auf der Stirn. Hierzu wurde die Stirnhaut der Patientinnen mittels Abrasiv-Paste entfettet und aufgeraut. Der BIS wurde über den aus 4 Elektroden bestehenden BIS™ Quattro-Sensor der Firma Aspect Medical Systems, Inc. (Natick, MA, USA) abgeleitet. Die Sensoren wurden entsprechend der Beschreibung der Herstellerfirma auf je einer Stirnhälfte zwischen Medianlinie und Schläfe angebracht.

Tabelle 1: Einteilung der BIS (bisppektraler Index)-Skala [74]

BIS-Wert	Sedationstiefe/Hypnoselevel
100	Wach Reaktion auf normale Ansprache
80	Leichte/moderate Sedation Reaktion auf laute Ansprache/Berührung
60	Allgemeinanästhesie Explizites Bewusstsein unwahrscheinlich, keine Reaktion auf Ansprache
40	Tiefe Hypnose
20	Burst Suppression
0	Isoelektrisches EEG

2.3.2.2 *Spektrale Entropie*

Eine weitere Methode zur Untersuchung der „Narkosetiefe“-Komponente Hypnose stellt die Entropie dar. Entropie beschreibt die Unregelmäßigkeit und Komplexität eines Signals. Der Begriff stammt ursprünglich aus der Thermodynamik, in der er den Zustand eines gasförmigen oder flüssigen Systems sowie die Verteilungswahrscheinlichkeit der Moleküle beschreibt. Wendet man dieses Prinzip auf das EEG an, so ist die Gehirnaktivität in wachem Zustand komplex und unregelmäßig und wird mit zunehmender Anästhesietiefe immer geordneter und regelmäßiger. Die frontotemporalen EEG-Ableitungen enthalten je nach Aktivität der Fazialismuskulatur auch eine elektromyographische Komponente (EMG), welche durch die Response Entropie (RE) widergespiegelt wird. Dieses EMG-Signal überwiegt bei Frequenzen von über 30 Hz, während bei niedrigeren Frequenzen das EEG-Signal überwiegt. Die State Entropie (SE) umfasst nur den EEG-dominierten Frequenzbereich von 0,8-32 Hz [75], [76]. Sie spiegelt die kortikale Aktivität wider und stellt ebenfalls eine Variable

für die Hypnosetiefe dar [75], [76], [77]. Die RE dagegen umfasst mit einem Frequenzbereich von 0,8-47 Hz sowohl den EEG- als auch den EMG-dominierten Bereich und beinhaltet daher zusätzlich die Muskelaktivität.

Nach Normalisierung der Entropie-Variablen ist die RE gleich der SE, wenn keine EMG-Aktivität vorliegt. Anhand der RE-SE-Differenz kann somit EMG-Aktivität gemessen werden [75], [76]. Das plötzliche Auftreten von Muskelaktivität in Form eines EMG-Signals kann eine Antwort auf einen externen Stimulus, wie z.B. einen Schmerzreiz während einer Operation, darstellen [78], [75], [79] und könnte ein Hinweis auf eine inadäquate Analgesie sowie bevorstehendes Erwachen sein [80], [75], [77], [79]. Es gibt Hinweise, dass die RE in der Aufwachphase am Operationsende einen besseren [77], [79] und frühzeitigeren [77] Indikator für Erwachen darstellt als die SE oder der BIS.

Die Skala der SE-Werte reicht von 91 (wacher Zustand) bis 0 (vollständig unterdrückte EEG-Aktivität). Die RE-Werte werden von 100 bis 0 angegeben. Während adäquater Anästhesie sollten beide Variablen zwischen 40 und 60 liegen [76]. Eine RE-SE-Differenz von $> 5-10$, während die SE in einem für eine adäquate Hypnose definierten Bereich liegt, könnte ein Indiz für eine inadäquate Analgesie darstellen [81].

Die SE –und RE-Ableitungen erfolgten über einen Entropie™-Sensor der Firma GE Healthcare (Helsinki, Finnland), bestehend aus 3 Elektroden. Ebenso wie beim BIS wurden die Sensoren entsprechend der Beschreibung der Herstellerfirma auf je einer Stirnhälfte zwischen Medianlinie und Schläfe angebracht. Die Zuteilung der BIS- bzw. SE-/RE-Ableitungen zur linken bzw. rechten Stirnhälfte erfolgte zufällig.

2.3.3 *Nervenstimulation*

Als Schmerzreiz diente ein standardisiert über dem Nervus ulnaris am distalen Unterarm elektrisch ausgelöster Tetanusreiz von 50Hz, 60mA über maximal 30 Sekunden, welcher auch schon in früheren Studien verwendet wurde [17], [18], [56], [82], [83], [84]. Hierfür wurden zwei Oberflächenelektroden im Abstand von 5 cm auf die volare Ulnarseite des distalen linken Unterarms geklebt. Die Auslösung des Tetanusreizes erfolgte durch manuelle Bedienung eines peripheren Nervenstimulators (Innervator, Fisher&Paykel Healthcare, Auckland, Neuseeland). Dieser

Tetanusreiz bietet gegenüber einem Hautschnitt eine nicht-invasive, wiederholbare Möglichkeit, einen definierten Schmerzreiz zu applizieren [18], [56].

2.4 Durchführung

2.4.1 Vorbereitung der Patientinnen

Die Patientinnen wurden routinemäßig vom Stationspersonal auf die Operation vorbereitet, erhielten jedoch keine medikamentöse Prämedikation, um Effekte von Sedativa und Anxiolytika auszuschließen.

Nach Transport der wachen, nüchternen, auf dem Rücken liegenden Patientinnen in die anästhesiologische Einleitung erfolgte die Anlage und Überprüfung des Monitorings (EKG, Pulsoxymetrie, nicht-invasive Blutdruckmessung (NIBD, Messungen im 3-Minuten-Intervall), EEG, Elektrodenplatzierung für den Nervenstimulator). Zur Verabreichung von Medikamenten wurde in die linke Ellenbeuge ein peripherer Venenweg gelegt, der mittels kristalloider Lösung (Sterofundin, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland; 2-4 ml/kg/h) offen gehalten wurde.

2.4.2 Durchführung der Messung

Alle Messungen fanden vor Operationsbeginn statt und folgten einem festen Protokoll. Die Messdaten wurden mittels geeigneter Computersoftware (S/5 iCollect, GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK) kontinuierlich aufgezeichnet sowie handschriftlich dokumentiert.

Die Narkoseeinleitung erfolgte nach 3-minütiger Präoxygenierung durch Maskeneinleitung mit dem Narkosegas Sevofluran in einer inspiratorischen Gaskonzentration von 5-7 Vol. %. Nach Verlust der Reaktion auf Ansprache und des Lidschlussreflexes erfolgte die Einlage einer Larynxmaske (LMA Unique™, LMA Deutschland GmbH, Bonn, Deutschland) zur Beatmung der Patientinnen und konstanten Bestimmung der expiratorischen Gaskonzentration. Anschließend wurde die Narkose alters- und gewichtsadaptiert mit 0,7 MAC Sevofluran aufrechterhalten, so dass ein empfohlenes Hypnosenniveau mit BIS- und SE-Werten zwischen 40 und 60 erreicht wurde.

Die Atmung erfolgte zunächst spontan. Bei Bedarf wurden die Patientinnen mittels druckkontrollierter Beatmung ventiliert, um eine Normokapnie mit einer endtidalen

CO₂-Konzentration von 35-40 mmHg aufrechtzuerhalten. Der Blutdruck und die Herzfrequenz wurden im Bereich ± 20 Prozent des Ausgangswertes konstant gehalten. Da Sevofluran eine Vasodilatation hervorruft und den Blutdruck senkt, erfolgte dessen Konstanthaltung mittels kristalloider und kolloider Infusionslösungen.

Die Patientinnen wurden mittels eines verschlossenen Umschlages in zwei Gruppen randomisiert, um zeitabhängige Variablenveränderungen zu vermeiden. Das Studienprotokoll ist in Abbildung 4 dargestellt. In Gruppe 1 wurde die Ce-Remi stufenweise von 0 ng/ml auf 2 ng/ml und anschließend auf 4 ng/ml erhöht. In Gruppe 2 dagegen wurde die Ce-Remi stufenweise von 4 ng/ml auf 2 ng/ml und anschließend auf 0 ng/ml gesenkt. Bei jeder Ce-Remi wurde jeweils ein Tetanusreiz appliziert. Die zielgesteuerte Applikation von Remifentanyl erfolgte nach dem Protokoll von Minto et al. [62].

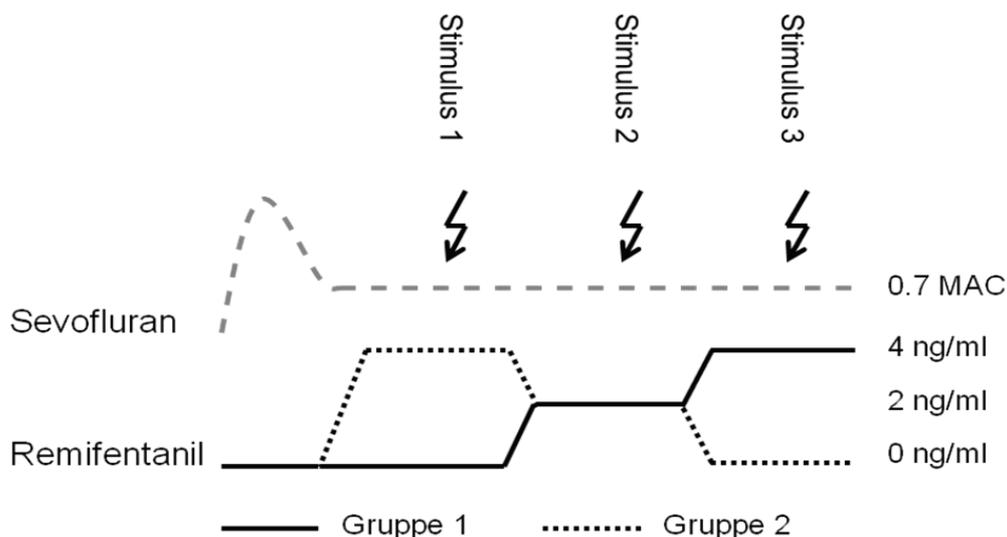


Abbildung 4: Studienablauf

Die oberste Linie (grau) zeigt die endtidale Sevoflurankonzentration. Die beiden unteren Linien (schwarz) entsprechen der Remifentanyl-Effektkonzentration (Ce-Remi) in Gruppe 1 (durchgehende Linie) und Gruppe 2 (gepunktete Linie). Die Pfeile stehen für die Applikation der Tetanusreize.

Gezielte Bewegungen, Husten, Kauen und Grimassieren wurden als Antwort auf den Schmerzreiz gewertet („Mover“). Keine sichtbare Antwort wurde als keine Bewegung aufgefasst („Non-Mover“). Zeigten die Patientinnen Abwehrbewegungen oder Aufwachreaktionen, wurde der Tetanusreiz sofort unterbrochen und die Narkose durch Erhöhung der Sevoflurankonzentration vertieft. Danach wurde die Sevoflurankonzentration wieder auf das vorherige „Steady-State“-Niveau eingestellt und die nächste Ce-Remi angesteuert. Nach jeweils einer 5-minütigen Stabilisierungsphase erfolgte erneut die Auslösung eines Tetanusreizes.

Im Anschluss an die Erfassung der Messwerte erhielten die Patientinnen 0,3 mg/kgKG Rocuronium (Esmeron®, Essex Pharma GmbH, München, Deutschland) und wurden intubiert. Die Messwertphase endete 5 Minuten nach der Intubation mit der Freigabe für die Operation. Das begonnene balancierte Anästhesieregime wurde für die Operation fortgeführt.

Folgende Zielvariablen wurden erfasst:

- Herzfrequenz, Blutdruck
- SSI
- BIS
- Spektrale Entropie – EEG Monitor (SE / RE)
- ungeordnete somatische Reaktionen (Grimassieren, Kauen, Husten) und gezielte Bewegungen

2.4.3 *Postoperative Visite*

Am ersten postoperativen Tag wurden alle Patientinnen anhand eines strukturierten Interviews nach ihren Erinnerungen an die Studie und ihrer Zufriedenheit befragt, um mögliche intraoperative Wachheit zu detektieren sowie die Patientenzufriedenheit festzustellen. Die Zufriedenheit wurde auf einer Skala von 0 bis 100 (100 = sehr zufrieden) dokumentiert. Der Fragebogen ist im Anhang beigelegt.

2.5 Statistische Auswertung

Die aufgezeichneten Daten wurden nach der Messung „offline“ ausgewertet.

Zur statistischen Auswertung diente die Statistik-Software GraphPad Prism 4 (Graphpad Software Inc., San Diego, CA, USA) sowie Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

2.5.1 Einfluss von Sevofluran

Der Effekt der Narkoseinduktion mit Sevofluran auf den SSI wurde mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben) ermittelt. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ist ein nicht-parametrischer Test, welcher gepaarte Stichproben vergleicht und anhand des p-Wertes die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Stichproben ermittelt.

2.5.2 Vergleich prä-tetanischer und posttetanischer Werte

Um die Veränderungen der einzelnen Messvariablen (SSI, Herzfrequenz (HF), BIS, SE, RE, RE-SE-Differenz) auf den schmerzhaften Stimulus zu erfassen, wurde aus den Messvariablen in der Minute vor dem Tetanusreiz der Mittelwert gebildet und mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test mit dem maximalen posttetanischen Wert verglichen. Die Differenz zwischen den prä –und posttetanischen Werten wurde als Δ -Wert (Delta-Wert) definiert. Ein signifikanter Unterschied bestand bei $p < 0,05$.

Mittels Mann-Whitney-Test (Wilcoxon-Rang-Summen-Test) wurde geprüft, ob sich die Werte der Patientinnen, die sich auf einen Reiz hin bewegten, von denen, die sich nicht bewegten, unterschieden. Der Mann-Whitney-Test ist ein parameterfreier Test, welcher im Gegensatz zum Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zwei unabhängige Stichproben hinsichtlich desselben Endpunktes vergleicht.

2.5.3 Bestimmung der Schwellenwerte für Δ SSI und Δ HF mittels ROC- Analyse

Weiterhin sollte untersucht werden, ob die getesteten Variablen in der Lage sind Reaktionen wie Bewegung vorherzusagen. Dazu wurde eine Receiver-Operator-Characteristics (ROC)-Analyse anhand der Δ -Werte durchgeführt. Somit wurden Bewegung vorhersagende Schwellenwerte für Δ SSI und Δ HF bestimmt. Die ROC-

Analyse ermöglicht weiterhin die Bestimmung von Sensitivität und Spezifität der Schwellenwerte.

2.5.4 „Prediction Probability“ (P_k -Wert)

Um die Vorhersagequalität der Variablen hinsichtlich motorischer Reaktionen auf Schmerzreize beurteilen und vergleichen zu können, wurde die von Smith et al. [85] entwickelte „Prediction Probability“ (P_k -Wert) angewandt. Die „Prediction Probability“ ist ein Maß für die Assoziation zwischen einer stetigen und einer ordinalen Variablen und leitet sich von der von Kim beschriebenen Methode zur Messung ordinaler Assoziation ab. Die Einteilung durch eine Ordinalskala ist wichtig, da sich Narkosetiefe in der Regel durch eine positive oder negative Reaktion auf einen Reiz, wie z.B. einen Tetanusreiz, darstellt und somit keinen messbaren linearen Wert besitzt.

Der P_k -Wert nimmt einen Wert zwischen 0 und 1 an. Ein P_k -Wert von 0,5 bedeutet, dass der Indikator (z.B. SSI oder Herzfrequenz) die Narkosetiefe nur in 50% der Fälle korrekt vorhersagt, also rein zufällig. Ein Wert von $P_k=0$ oder $P_k=1$ dagegen bedeutet, dass der Indikator die Narkosetiefe immer, das heißt in 100% der Fälle, richtig darstellt.

Zur Berechnung des P_k -Wertes dienen die von Smith et al. entwickelten, handelsüblichen Programme P_k MACRO und P_k DMACRO. Diese Programme berechnen neben dem P_k -Wert auch dessen Standardfehler mittels Jackknife-Methode und führen eine Jackknife-Analyse für paarige Stichproben durch, um zu überprüfen, ob sich die ermittelten P_k -Werte unterscheiden [85].

Es wurden die P_k -Werte für die Mittelwerte der Messvariablen in der Minute vor dem Tetanusreiz sowie für Δ SSI und Δ HF berechnet.

Eine durch den Tetanusreiz induzierte positive Reaktion war definiert durch Bewegung, die Schwellenwerte von Δ SSI und Δ HF oder eine RE-SE Differenz ≥ 5 [48].

3 Ergebnisse

3.1 Untersuchte Patientinnen

Von den 24 in die vorliegende Untersuchung eingeschlossenen Patientinnen im Alter von 20 bis 46 Jahren konnte die Studie bei drei Patientinnen aufgrund von Änderungen im Operationsablauf nach Einschluss in die Studie und Randomisierung nicht zu Ende geführt werden. Insgesamt sind also die Daten von 21 Patientinnen ausgewertet worden.

Die demographischen Daten des Patientinnenkollektives sind in Tabelle 2 aufgezeigt. Es bestehen keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen mit Ausnahme der Studiendauer, welche in Gruppe 2 länger war. Die Entropie-Elektroden wurden bei 11 Patientinnen auf der linken und bei 10 Patientinnen auf der rechten Stirnhälfte angebracht. Die Positionierung der BIS-Elektroden erfolgte entsprechend „vice versa“.

Tabelle 2: Patientenkollektiv

	Gruppe 1 (0-2-4 ng/ml) n=11	Gruppe 2 (4-2-0 ng/ml) n=10
Alter (Jahre)	32 ± 5	32 ± 6
Größe (cm)	162 ± 6	164 ± 8
Gewicht (kg)	60 ± 3	61 ± 9
ASA (I/II)	8 / 3	6 / 4
Dauer (min)	59 ± 14	91 ± 14 *

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung; * p<0,05

3.2 Einfluss der Narkoseinduktion mit Sevofluran auf den SSI

Alle Patientinnen kamen wach und orientiert in den Einleitungsraum der Anästhesie. Vor Beginn der Narkose wurde der SSI gemessen. Der Median-Wert [IQR] für den SSI betrug 69 [53-78].

Die Patientinnen zeigten während der Narkoseeinleitung mit Sevofluran nach $1 \pm 0,4$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) Minuten keine Reaktion auf Ansprache mehr. Der Median-Wert [IQR] des SSI bei Verlust der Reaktion auf Ansprache betrug 36 [27-47] ($p < 0,05$ verglichen mit dem Wachwert). Die weiteren Werte sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Einfluss von Sevofluran auf die gemessenen Variablen Surgical Stress Index (SSI), Herzfrequenz (HF), bispektraler Index (BIS), State Entropie (SE), Response Entropie (RE), RE-SE-Differenz (RE-SE)

	Wach	Verlust auf Ansprache	p-Wert
SSI	69 [53-78]	36 [27-47]	<0,001
HF	75 [60-93]	70 [64-89]	0,825
BIS	98 [97-98]	52 [34-84]	<0,001
SE	87 [87-89]	37 [18-87]	0,001
RE	98 [97-99]	45 [24-92]	<0,001
RE-SE	10 [9-11]	5 [1-7]	0,001

Die Daten sind angegeben als Median-Werte [IQR]

Hypothese 1: Der SSI wird durch das volatile Anästhetikum Sevofluran nicht beeinflusst trifft somit nicht zu.

Im Anschluss an die erfolgreiche Einlage einer Larynxmaske wurde die endtidale Sevoflurankonzentration entsprechend einer MAC von 0,7 ($1,6 \pm 0,1$ Vol.%) aufrechterhalten. Die Normokapnie war während der gesamten Studiendauer gewährleistet, die mittlere endtidale CO₂-Konzentration betrug 41 ± 3 mmHg. Während ausschließlicher Sevoflurannarkose atmeten alle 21 Patientinnen spontan.

3.3 Einfluss von Remifentanil auf den SSI während Sevoflurananästhesie

Nach Applikation von Remifentanil kam es zu einem signifikanten Abfall des SSI ($p < 0,05$). Hinsichtlich der unterschiedlichen Ce-Remi von 2 bzw. 4 ng/ml unterschieden sich die SSI-Werte nicht. Die Werte sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Einfluss von Remifentanil (Ce-Remi) auf die Messvariablen Surgical Stress Index (SSI), Herzfrequenz (HF), bispektraler Index (BIS), State Entropie (SE), Response Entropie (RE), RE-SE-Differenz (RE-SE)

	Ce-Remi 0 ng/ml Prätetanischer Wert	Ce-Remi 2 ng/ml Prätetanischer Wert	Ce-Remi 4 ng/ml Prätetanischer Wert
SSI	20 [17-26]	15 [13-19] *	16 [13-18] *
HF	59 [56-67]	53 [49-58] *	52 [50-56] *
BIS	38 [32-44]	39 [33-50]	42 [36-49]
SE	40 [31-49]	42 [33-52]	44 [33-51]
RE	41 [33-50]	44 [33-53]	47 [34-52]
RE-SE	1 [0-2]	1 [0-1]	1 [0-2]

Die Werte sind angegeben als Median-Werte [IQR]; * $p < 0,05$ verglichen mit der Mononarkose

3.4 Einfluss der Tetanusreize auf die untersuchten Variablen:

Vergleich der prätetanischen zu den posttetanischen Werten

Es wurden insgesamt 63 Tetanusreize appliziert. Nur SSI und BIS wurden bei Applikation der schmerzhaften Stimuli während aller getesteten Ce-Remi signifikant erhöht. Herzfrequenz, SE, RE und RE-SE-Differenz zeigten keine konsistente Veränderung auf Schmerzreiz.

Bei Bewegung wurde der Tetanusreiz sofort abgebrochen, um keine weitere Weckreaktion zu provozieren. Somit ergibt sich eine signifikant kürzere Stimulationszeit (Mittelwert (\pm SD) 13 ± 7 Sekunden) bei den „Movers“ im Vergleich zu den „Non-Movers“ ($p < 0,01$). Es konnten signifikante Unterschiede für Δ SSI, Δ HF, Δ RE und Δ RE-SE-Differenz zwischen Patientinnen, die sich auf einen Reiz hin bewegten und

denen, die sich nicht bewegten, festgestellt werden. Die Werte sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Zusammenfassung der prä –und posttetanischen Werte sowie Δ -Werte

	Alle Werte Prätetanisch (n=63)	Alle Werte Posttetanisch (n =63)	Mover Δ -Wert (n=20)	Non-Mover Δ -Wert (n=43)
SSI	16 [13-20]	29 [18-38] **	20 [16-33]	5 [1-15] ##
HF	56 [50-61]	56 [50-72] **	10 [2-19]	0 [-1-2] #
NIBD_{sys}	89 [84-97]	89 [84-97]	0 [0-0]	0 [0-0]
BIS	39 [32-49]	43 [35-43] **	3 [0-11]	1 [-1-5]
SE	41 [31-41]	42 [35-53] *	5 [0-11]	2 [-2-5]
RE	41 [33-52]	45 [37-55] **	7 [2-14]	2 [-1-5] #
RE-SE	1 [0-2]	1 [0-3]	2 [0-7]	0 [0-0] #

Die Daten sind als Median [IQR] angegeben, der Δ -Wert entspricht der Differenz „posttetanisch-prätetanisch“

Tabelle 5 zeigt eine Zusammenfassung der Variablen Surgical Stress Index (SSI), Herzfrequenz (HF), systolischer Blutdruck (NIBD_{sys}), (bispektraler Index (BIS), State Entropie (SE), Response Entropie (RE), RE-SE-Differenz (RE-SE) in der Minute vor dem Tetanusreiz (prätetanisch) und der Höchstwerte nach dem Stimulus (posttetanisch). Beide Gruppen wurden mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test miteinander verglichen. *p<0,01, **p<0,001. Die Veränderungen der untersuchten Variablen sind als Δ -Werte dargestellt und in zwei Gruppen unterteilt, je nach dem, ob der Tetanusreiz zu Bewegung führte („Mover“) oder nicht („Non-Mover“). Die Δ -Werte der beiden Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-Test miteinander verglichen. # p<0,01, ## p<0,001

3.4.1 Sevofluran-Mononarkose

Während Sevofluran-Mononarkose, ohne zusätzliche Gabe von Remifentanyl, bewegten sich 17 von 21 Patientinnen auf den Tetanusreiz hin und wurden als „Movers“ eingestuft.

SSI, Herzfrequenz, BIS, SE, RE und RE-SE-Differenz stiegen nach dem Reiz signifikant an. Bei 19 Patientinnen stieg der SSI um mehr als 10 Punkte (Δ SSI \geq 10). Bei 5 Patientinnen stiegen die BIS- oder SE-Werte über den für eine adäquate Hypnose angegebenen Schwellenwert von 60.

3.4.2 Narkose mit Sevofluran und 2 ng/ml Ce-Remi

Während Narkose mit Sevofluran und 2 ng/ml Ce-Remi musste der Tetanusreiz bei einer Patientin wegen Bewegung nach 8 Sekunden vorzeitig abgebrochen werden, bei 2 weiteren Patientinnen nach 10 Sekunden.

Es war ein signifikanter Anstieg von SSI, BIS, SE und RE zu beobachten. Die Herzfrequenz und die RE-SE-Differenz blieben unverändert. Bei 11 Patientinnen war $\Delta\text{SSI} \geq 10$. Bei 3 Patientinnen kam es zu einem Anstieg der BIS –oder SE-Werte über den Schwellenwert von 60.

3.4.3 Narkose mit Sevofluran und 4 ng/ml Ce-Remi

Während Narkose mit Sevofluran und 4 ng/ml Remifentanyl reagierte keine der Patientinnen auf den Tetanusreiz mit Bewegung. Nur der SSI und der BIS stiegen während des Tetanusreizes signifikant an. Die Herzfrequenz, SE, RE und die RE-SE-Differenz blieben unverändert. Bei 6 Patientinnen war $\Delta\text{SSI} \geq 10$. Keine der Patientinnen zeigte einen Hinweis auf zerebrales Erwachen mit BIS –oder SE-Werten von über 60.

Die durch die Tetanusreize induzierten Veränderungen während der verschiedenen Ce-Remi sind in Tabelle 6 zusammenfassend dargestellt. Das Ausmaß des SSI-Anstieges zeigt sich abhängig von der Ce-Remi.

Hypothese 2.1: Während Sevoflurananästhesie werden schmerzhafte Stimuli mittels SSI detektiert. Die SSI-Veränderung ist abhängig von der Ce-Remi wird somit bestätigt.

Tabelle 6: Durch Tetanusreiz induzierte Δ -Werte der gemessenen Variablen Surgical Stress Index (SSI), Herzfrequenz (HF), bispektraler Index (BIS), State Entropie (SE), Response Entropie (RE), RE-SE-Differenz (RE-SE) während Sevofluran-Mononarkose und verschiedenen Remifentanyl-Effektkonzentrationen (Ce-Remi)

	Sevofluran + 0 ng/ml Ce-Remi	Sevofluran + 2 ng/ml Ce-Remi	Sevofluran + 4 ng/ml Ce-Remi
ΔSSI	20 [15-31] *	10 [1-19] *	3 [1-10] *
ΔHF	13 [3-21] *	0 [-1-1]	0 [-1-1]
ΔBIS	2 [0-8] *	1 [0-4] *	1 [-1-5] *
ΔSE	4 [-2-9] *	3 [1-6] *	1 [0-3]
ΔRE	6 [2-12] *	3 [1-7] *	1 [0-3]
ΔRE-SE	2 [0-7] *	0 [-1-0]	0 [-1-0]

Die Daten sind angegeben als Median-Werte [IQR]; *signifikanter Anstieg, $p < 0,05$

Die Abbildungen 5-10 zeigen die Variablen SSI, Herzfrequenz, BIS, SE, RE, RE-SE-Differenz vor und nach Tetanusreiz während der verschiedenen Ce-Remi. Wie aus den Abbildungen und Tabelle 6 zu entnehmen ist, detektieren der SSI und der BIS schmerzhafte Stimuli als einzige Variablen konsistent während der hier getesteten Konzentrationen von Sevofluran und Remifentanyl. Die Veränderungen des BIS sind jedoch so gering, dass sie aufgrund der hohen Schwankung der Variable klinisch nicht relevant sind. Die einzige Variable, die einen klinisch relevanten Anstieg auf Schmerzreiz zeigt, ist der SSI.

Hypothese 2.2: Während Sevoflurananästhesie und verschiedenen Ce-Remi ist der SSI den Variablen Herzfrequenz, BIS, SE, RE und RE-SE-Differenz in der Detektion eines schmerzhaften Reizes überlegen wird somit ebenfalls bestätigt.

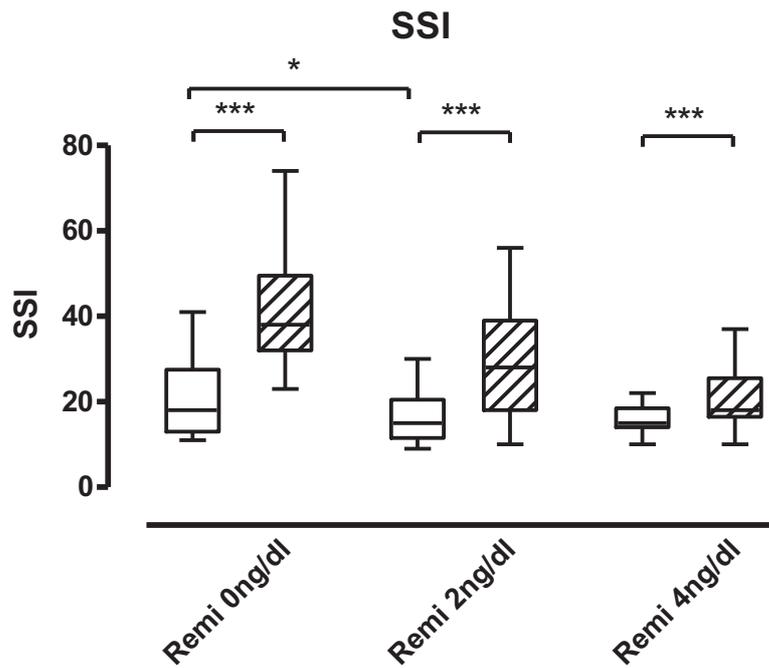


Abbildung 5: Dargestellt ist der Surgical Stress Index (SSI) während 0,7 MAC Sevofluran und 0, 2, 4 ng/ml Remifentanyl-Effektkonzentration (Ce-Remi) jeweils vor (weißer Balken) und nach (gestreifter Balken) tetanischer Stimulation. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte. ***p < 0,001

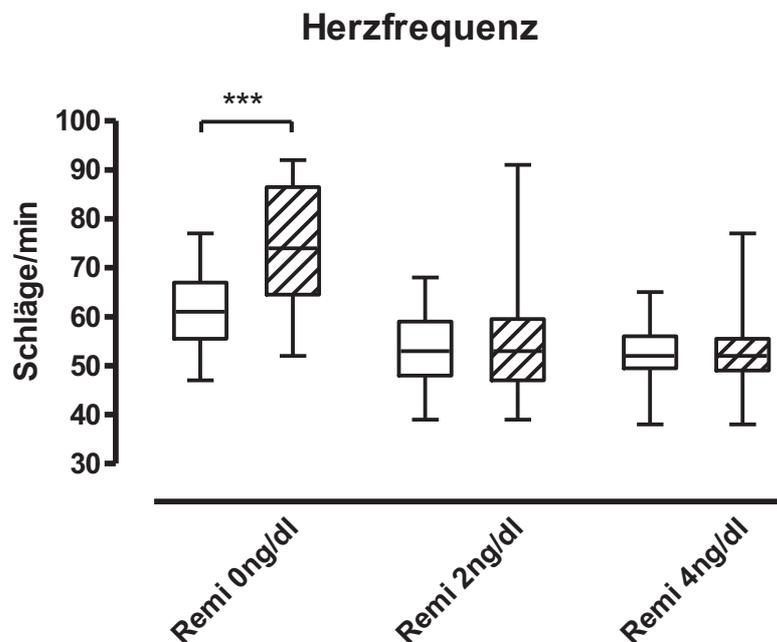


Abbildung 6: Dargestellt ist die Herzfrequenz während 0,7 MAC Sevofluran und 0, 2, 4 ng/ml Remifentanyl-Effektkonzentration (Ce-Remi) jeweils vor (weißer Balken) und nach (gestreifter Balken) tetanischer Stimulation. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte. ***p < 0,001

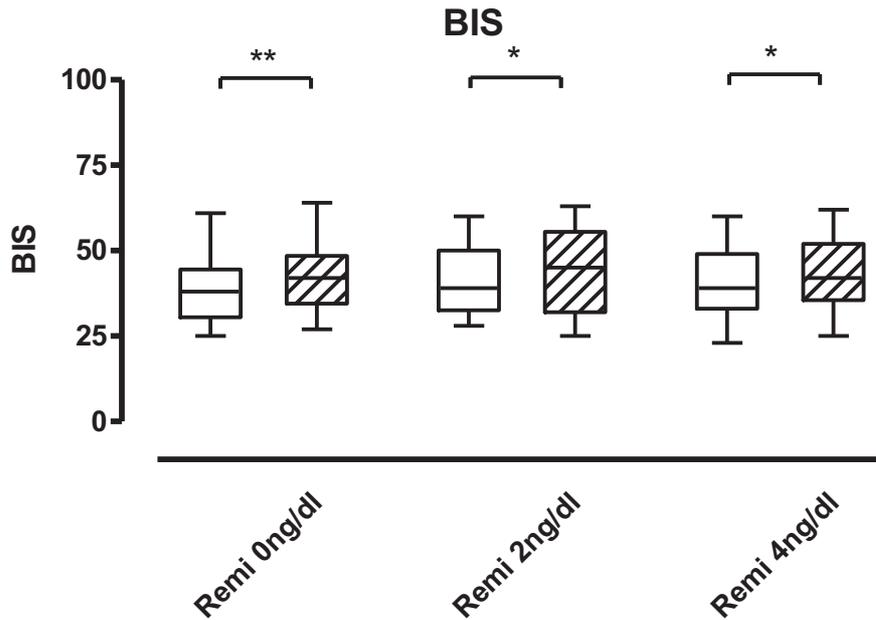


Abbildung 7: Dargestellt ist der bispektrale Index (BIS) während 0,7 MAC Sevofluran und 0, 2, 4 ng/ml Remifentanyl-Effektkonzentration (Ce-Remi) jeweils vor (weißer Balken) und nach (gestreifter Balken) tetanischer Stimulation. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte. *p < 0,05, **p < 0,01

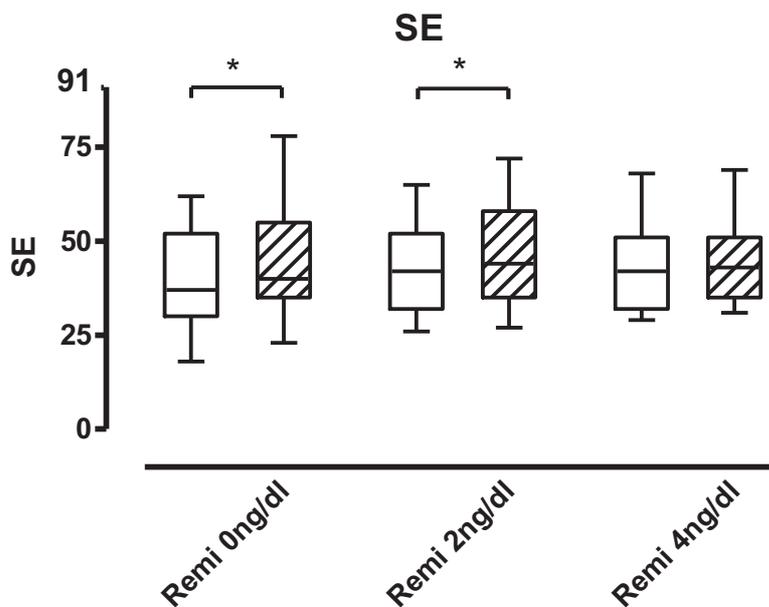


Abbildung 8: Dargestellt ist die State Entropie (SE) während 0,7 MAC Sevofluran und 0, 2, 4 ng/ml Remifentanyl-Effektkonzentration (Ce-Remi) jeweils vor (weißer Balken) und nach (gestreifter Balken) tetanischer Stimulation. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte. *p < 0,05

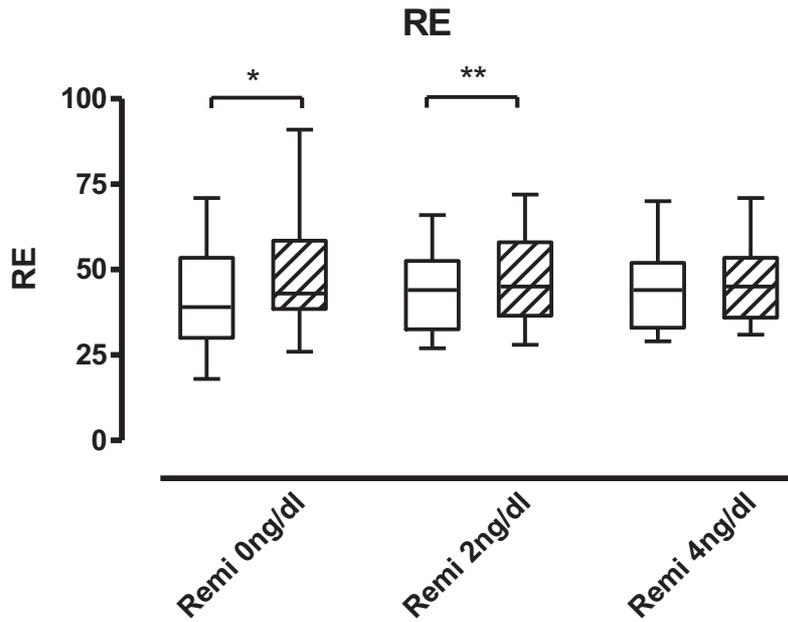


Abbildung 9: Dargestellt ist die Response Entropie (RE) während 0,7 MAC Sevofluran und 0, 2, 4 ng/ml Remifentanil-Effektkonzentration (Ce-Remi) jeweils vor (weißer Balken) und nach (gestreifter Balken) tetanischer Stimulation. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte. *p < 0,05, **p < 0,01

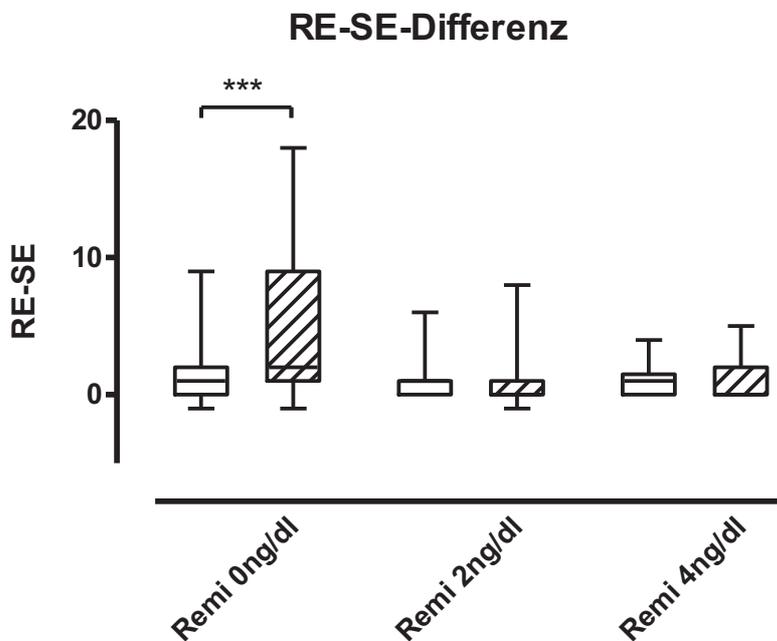


Abbildung 10: Dargestellt ist die RE-SE-Differenz während 0,7 MAC Sevofluran und 0, 2, 4 ng/ml Remifentanil-Effektkonzentration (Ce-Remi) jeweils vor (weißer Balken) und nach (gestreifter Balken) tetanischer Stimulation. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte. ***p < 0,001

Abbildung 11 zeigt den zeitlichen Verlauf des SSI für „Movers“ und „Non-Movers“ von einer Minute vor bis zwei Minuten nach einem Tetanusreiz. Nach dem Tetanusreiz stieg der SSI sehr schnell an und erreichte circa 17 Sekunden nach Stimulusbeginn seinen maximalen Wert.

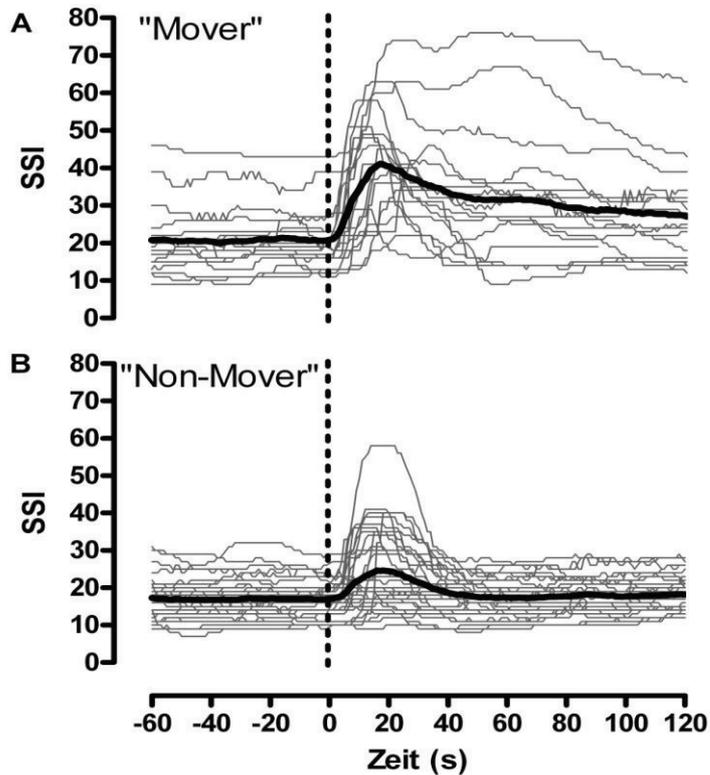


Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf des Surgical Stress Index (SSI) vor und nach Stimulus. Dargestellt sind der individuelle (graue Linien) und der durchschnittliche (schwarz Linie) Zeitverlauf des SSI in der Minute vor einem Tetanusreiz (gepunktete Linie) bis zwei Minuten nach dem Reiz bei Patientinnen, die sich auf den Reiz hin bewegten (A), und denen, die keine Bewegung zeigten (B).

3.5 Vorhersagefähigkeit einer Reaktion auf Schmerzreiz durch die getesteten Variablen

3.5.1 Bestimmung der Schwellenwerte für Δ -Werte

Die Analyse des Ereignisses „Bewegung“ ergab eine Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) von 0,84 für Δ SSI und von 0,73 für Δ HF. Der ermittelte Schwellenwert von Δ SSI, um eine Bewegung anzuzeigen, beträgt 10. Für Δ HF wurde ein Schwellenwert von 5 ermittelt. Die Sensitivität für das Widerspiegeln einer Reaktion auf Schmerzreiz beträgt für Δ SSI 95%, die Spezifität 69%. Δ HF \geq 5 zeigt Bewegung mit einer Sensitivität von 50% und einer Spezifität von 84% an.

In Abbildung 12 sind Δ SSI und Δ HF gegeneinander aufgetragen. Abbildung 13 zeigt die ROC-Kurven von Δ SSI und Δ HF.

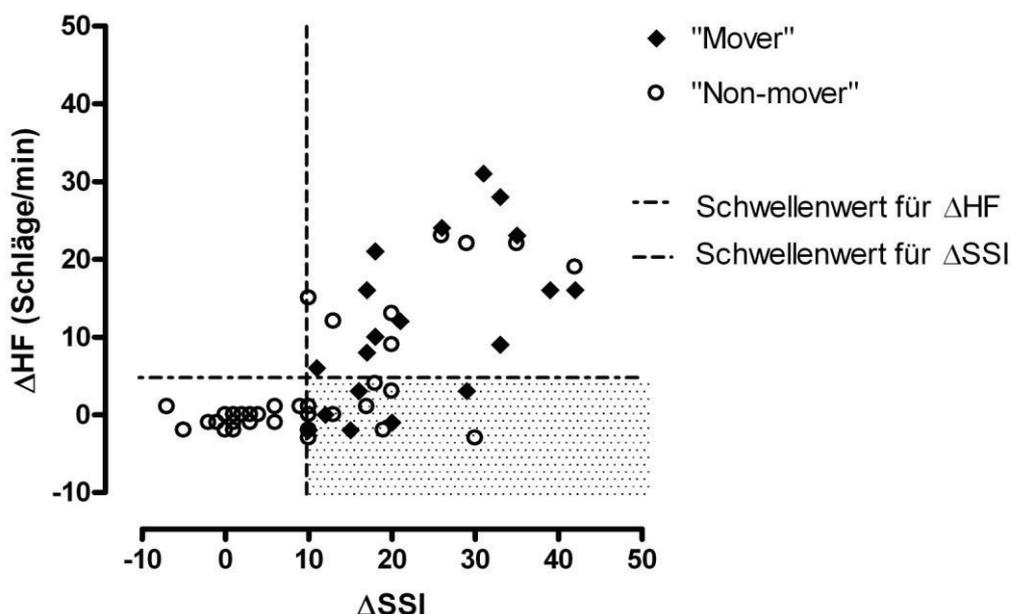


Abbildung 12: Der Anstieg des Surgical Stress Index (Δ SSI) und der Herzfrequenz (Δ HF) sind für jeden der 63 Tetanusreize gegeneinander aufgetragen. Die schwarzen Rauten stehen für motorische Reaktion auf den Schmerzreiz („Mover“), die weißen Kreise für fehlende Reaktion („Non-Mover“). Die gestrichelten Linien entsprechen den mit der ROC-Analyse berechneten Schwellenwerten für Δ SSI und Δ HF. In dem gepunkteten Bereich wurde eine Reaktion auf Schmerzreiz nur durch Δ SSI, nicht aber durch Δ HF angezeigt.

ROC-Kurven für Δ SSI und Δ HF

(zur Vorhersage einer Bewegung)

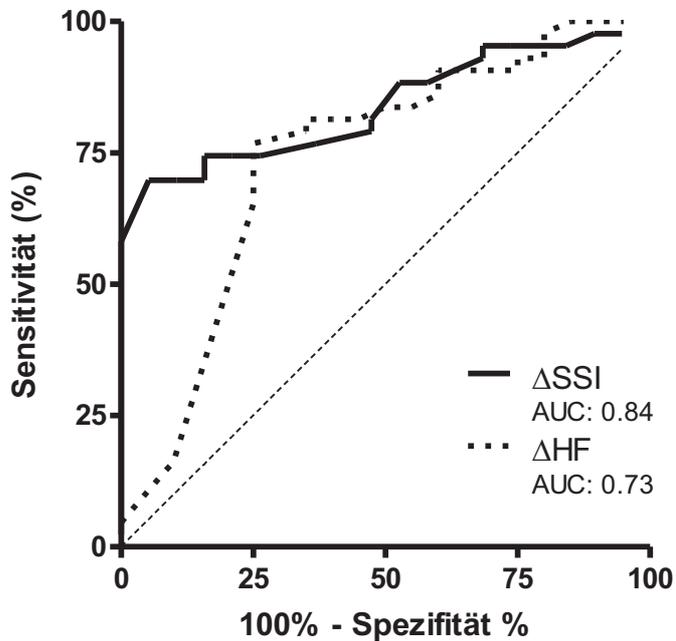


Abbildung 13: Zu sehen sind die ROC-Kurven der Bewegung vorhersagenden Schwellenwerte des SSI-Anstieges (Δ SSI, durchgehende Linie) und des Herzfrequenz-Anstieges (Δ HF, gepunktete Linie).

3.5.2 Vorhersagefähigkeit verschiedener Endpunkte

Die P_k -Werte für den SSI, Δ SSI, Herzfrequenz, Δ HF, BIS, SE, RE und die Ce-Remi sind in Tabelle 7 dargestellt.

Nur die prätetanische Herzfrequenz, der systolische Blutdruck, Δ SSI, Δ HF und die Ce-Remi konnten Bewegung als Reaktion auf Schmerzreiz signifikant vorhersagen. SSI-, BIS-, SE- und RE-Werte sowie RE-SE-Differenz vor den Tetanusreizen zeigten keine Vorhersagekraft.

Tabelle 7: Vorhersage einer Bewegung als Reaktion auf Schmerzreiz

	P_k-Werte für Bewegung
SSI	0,59 ± 0,09
HF	0,72 ± 0,07 *
NIBD_{sys}	0,79 ± 0,06 *
Ce-Remi	0,93 ± 0,03 *
BIS	0,44 ± 0,08
SE	0,48 ± 0,08
RE	0,48 ± 0,08
ΔSSI	0,84 ± 0,06 *
ΔHF	0,73 ± 0,07 *

Tabelle 7 zeigt die P_k-Werte ± Standardabweichung für den Surgical Stress Index (SSI), Herzfrequenz (HF), systolischen Blutdruck (NIBD_{sys}), Remifentanyl-Effektkonzentration (Ce-Remi), State Entropie (SE), Response Entropie (RE), bispektralen Index (BIS), Anstieg des SSI (ΔSSI) und Anstieg der HF (ΔHF). Die Daten wurden anhand der prä-tetanischen Werte (1 Minute vor Stimulus) und den Δ-Werten (Differenz der prä –und posttetanischen Werte) berechnet. Untersucht wurde die Vorhersagefähigkeit der Variablen hinsichtlich Bewegung als Reaktion auf einen Tetanusstimulus. * p<0,05 verglichen mit SSI

Hypothese 3: Der SSI kann Reaktionen auf Schmerzreiz während Sevoflurananästhesie vorhersagen trifft somit nicht zu.

3.6 Postoperatives Interview

Alle Patientinnen wurden am ersten postoperativen Tag anhand eines strukturierten Fragebogens befragt. 3 der 21 Patientinnen gaben leichte postoperative Beschwerden wie Halsschmerzen, Kopfschmerzen oder Muskelkater an. Keine der Patientinnen hatte explizite Erinnerungen an Ereignisse während der Narkose. Die Erinnerungen an Geschehnisse vor, während und nach der Narkose sind in Tabelle 8 aufgezeigt. Der Median-Wert [IQR] der Zufriedenheit lag bei 98 [80-100]. Alle Patientinnen wären bereit, an einer weiteren klinischen Studie teilzunehmen.

Tabelle 8: Erinnernte Geschehnisse der Patientinnen vor, während und nach der Narkose

Erinnerte Geschehnisse	Ja	Nein
Aufwachen am Morgen der OP	21	0
OP-Vorbereitung auf Station	21	0
Weg zum OP-Saal	21	0
Anschließen des Monitorings im Einleitungsraum	21	0
Narkoseeinleitung über die Gesichtsmaske	18	3
Geschehnisse während der OP	0	21
Schmerzen während der OP	0	21
Aufwachen/Entfernen des Intubationsschlauches	8	13
Weg zum Aufwachraum	19	2
Geschehnisse im Aufwachraum	21	0
Rückkehr auf die Station	21	0

4 Diskussion

Zahlreiche wissenschaftliche Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit dem Monitoring der „Narkosetiefe“ und viele verschiedene Variablen sind hierfür bereits vorgeschlagen worden, darunter prozessierte EEG-Variablen, die Hautleitfähigkeit, die Herzratenvariabilität, spinale Reflexe und die Variabilität der Pulsplethysmographie. Da Narkose jedoch nicht skalierbar ist, fällt eine graduelle Einstufung schwer und keine der bisher untersuchten Variablen konnte die „Narkosetiefe“ einwandfrei widerspiegeln. Ein weiteres Problem bei der Beurteilung der „Narkosetiefe“ ist, dass es für sie bis heute keine eindeutige Definition gibt [10]. So wird die „Narkosetiefe“ häufig synonym für Hypnose verwendet [12], obwohl sie vielmehr als eine Kombination aus Hypnose, Amnesie, Analgesie und Immobilität aufgefasst werden sollte [6], [7], [9]. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Untersuchung einer neu eingeführten Variablen zur Beurteilung der „Narkosetiefe“-Komponente Analgesie während Allgemeinanästhesien mit dem volatilen Anästhetikum Sevofluran.

Kürzlich wurde der von Huiku et al. entwickelte SSI zur Überwachung der Analgesie während Allgemeinanästhesie vorgeschlagen [44]. Diese neue Variable wurde während Propofolanästhesie validiert. Bisherige Untersuchungen fanden fast ausschließlich während Anästhesie mit dem intravenösen Anästhetikum Propofol statt [44], [45], [46], [47], [48]. Über die Aussagekraft des SSI während einer balancierten Anästhesie mit dem volatilen Anästhetikum Sevofluran liegen bisher noch keine Ergebnisse vor. In der vorliegenden Arbeit wurde daher gezielt der Einfluss von standardisierten Schmerzreizen auf den SSI während Sevofluran-Remifentanil-Anästhesie getestet. Hierzu wurden 21 Patientinnen mit elektiven gynäkologischen Eingriffen während und nach der Narkoseeinleitung untersucht, um die Hauptfragestellungen zu beantworten. Es wurde zum einen der Einfluss der Narkoseinduktion mit Sevofluran auf den SSI ermittelt, zum anderen wurde getestet, inwieweit der SSI einen Schmerzreiz detektiert. Weiterhin wurde geprüft, ob der SSI eine Bewegung auf einen Schmerzreiz vorhersagen kann.

Der SSI wurde durch die Narkoseeinleitung mit Sevofluran signifikant erniedrigt. Er stellte sich im Vergleich zu den anderen untersuchten Variablen als der am besten

geeignete Indikator einer nozizeptiven Stimulation während Sevoflurananästhesie und verschiedenen Effektkonzentrationen des Opioids Remifentanil dar. Der SSI-Anstieg korrelierte dabei negativ mit der Ce-Remi. Die Vorhersage einer Reaktion auf Schmerzreiz war mittels SSI nicht möglich.

Nachdem Huiku et al. [44] den SSI als Surrogat für das nozizeptiv-antinozizeptive Gleichgewicht eingeführt hatten, untersuchten Struys et al. [46] den Effekt von Schmerzreizen auf den SSI während verschiedener Wachheitsgrade sowie verschiedener Analgesielevel. Sie fanden dabei keine Korrelation zwischen dem SSI und dem verwendeten Anästhetikum Propofol. Daher kamen sie zu dem Ergebnis, dass der SSI nicht durch den Wachheitsgrad beeinflusst wird. Die vorliegende Arbeit während Sevoflurananästhesie kam jedoch zu einem anderen Ergebnis. Die Einleitung der Narkose mit Sevofluran führte zu einem signifikanten Abfall des SSI um den Median-Wert von 33 Punkten. Es scheint unwahrscheinlich, dass dieser Abfall ausschließlich durch die analgetische Wirkung von Sevofluran bedingt ist. Laut Herstellerangaben und Studienergebnissen [86] eignet sich der SSI nicht zum Detektieren einer Reaktion auf Schmerzreiz im Wachzustand, sondern ist lediglich zum Einsatz während Allgemeinanästhesie geeignet. Die PPGA und das HBI werden im wachen Zustand neben der Nozizeption noch von vielen anderen Variablen beeinflusst. Daher erscheint eine signifikante Veränderung des SSI beim Übergang vom wachen in den bewusstlosen Zustand logisch und wahrscheinlich. Dies führt zu der Annahme, dass die hypnotische Wirkung von Sevofluran den SSI ebenfalls beeinflusst, und zwar überwiegend beim Übergang in den unbewussten Zustand. Weitere Studien sind nötig, um die Effekte unterschiedlicher Sevoflurankonzentrationen auf den SSI zu testen.

Die erste Hypothese (*Hypothese 1: Der SSI wird durch das volatile Anästhetikum Sevofluran nicht beeinflusst*) konnte somit nicht bestätigt werden.

Der SSI wird durch das volatile Anästhetikum Sevofluran beeinflusst.

Ähnlich wie in vorangegangenen Studien [44], [45], [46], [48] korrelierte der SSI auch in dieser Arbeit negativ mit der Ce-Remi und höhere Ce-Remi führten zu einem niedrigeren SSI. Huiku et al. [44] sowie Struys et al. [46] haben diese negative Korrelation während Propofol-Remifentanil-Anästhesie nachgewiesen. Ahonen et al.

[45] zeigten an einer kleinen Subgruppe ihres Studienkollektives, dass es auch während Narkose mit dem Inhalationsanästhetikum Desfluran zu einer negativen Korrelation zwischen dem SSI und der Ce-Remi kommt. In ihrer Studie haben sie den Einfluss von Remifentanil auf den SSI mit dem des β -Blockers Esmolol verglichen. Es werden zwar keine genauen SSI-Werte angegeben, aber aus den dargestellten Abbildungen lässt sich ablesen, dass der SSI während Applikation von Remifentanil durchschnittlich um 10 Punkte niedriger war als während Esmololgabe. Auch regionalanästhetische Verfahren scheinen den SSI zu beeinflussen. Zu dem Ergebnis kamen Wennervirta et al. [48], als sie, ebenfalls während Desflurananästhesie, an einer Gruppe von Patienten zusätzlich zur Allgemeinanästhesie eine periphere Regionalanästhesie durchführten und dabei signifikant niedrigere SSI-Werte fanden als in einer Kontrollgruppe ohne Regionalanästhesie.

Eine Bewertung des SSI während Anästhesie mit dem Inhalationsanästhetikum Sevofluran fehlt hingegen bis heute. In dieser Arbeit ergeben sich hinsichtlich des Einflusses der Ce-Remi auf den SSI ähnliche Ergebnisse wie in den oben erwähnten Studien. Der SSI sank nach Applikation von Remifentanil signifikant ab. Eine Steigerung der Ce-Remi von 2 auf 4 ng/ml führte jedoch zu keiner weiteren signifikanten Abnahme des SSI. Die SSI-Werte während Sevofluran-Mononarkose waren im Median [IQR] 5 [4-7] bzw. 4 [4-8] Punkte größer als die Werte während zusätzlicher Gabe von 2 bzw. 4 ng/ml Ce-Remi. Sie entsprechen damit ungefähr dem von Huiku et al. [44] ermittelten durchschnittlichen SSI-Unterschied von 6 Punkten zwischen 1 und 3 ng/ml Ce-Remi während Propofolanästhesie. Auch hier führte eine weitere Steigerung der Ce-Remi von 3 auf 5 ng/ml zu keinem weiteren signifikanten Anstieg des SSI. Die Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich der Korrelation zwischen dem SSI und der Ce-Remi während Anästhesie mit dem Hypnotikum Sevofluran sind also mit den Ergebnissen bisheriger Studien während Propofol –bzw. Desflurananästhesie vergleichbar.

Thornten et al. [87] beschrieben die „Narkosetiefe“ als eine Balance der Unterdrückung und Aktivierung des zentralen Nervensystems. Die „Narkosetiefe“-Komponente Analgesie ist demnach gekennzeichnet durch die Balance zwischen Nozizeption und Antinozizeption. Eine Variable, die vorgibt die „Narkosetiefe“-Komponente Analgesie messen zu können, sollte dieses nozizeptiv-antinozizeptive Gleichgewicht widerspiegeln. Ändert sich das Maß der Unterdrückung oder der

Aktivierung, zeigt die Variable dies ebenfalls durch eine Änderung an. Der SSI scheint diese Unterdrückung sowie das Ausmaß der Antwort auf Schmerzreiz während Propofolanästhesie wiederzugeben [44], [45], [46]. In dieser Arbeit sollte nun untersucht werden, ob der SSI die Unterdrückung bzw. Verminderung der Reizantwort durch Remifentanil auch während Sevoflurananästhesie korrekt widerspiegelt. Wie erwartet zeigte sich Δ SSI abhängig von der Ce-Remi. Der SSI-Anstieg als Antwort auf einen Schmerzreiz war während Sevofluran-Mononarkose ohne zusätzliche Gabe von Remifentanil am größten. Der Median-Wert [IQR] für Δ SSI betrug 20 [15-30]. Nach zusätzlicher Applikation von 2 ng/ml Ce-Remi stieg der SSI nach dem Reiz im Median [IQR] noch um 10 [1-19] Punkte an. Während 4 ng/ml Ce-Remi war Δ SSI am niedrigsten und betrug nur noch 3 [1-10]. Deshalb wird angenommen, dass die Reaktion auf Schmerzreiz durch Remifentanil reduziert bzw. verhindert wird.

Hypothese 2.1 konnte somit bestätigt werden.

Hypothese 2.1: Während Sevoflurananästhesie werden schmerzhafte Stimuli mittels SSI detektiert. Die SSI-Veränderung ist abhängig von der Ce-Remi.

Ähnliche Beobachtungen wurden schon in früheren Studien gemacht [44], [45], [46]. Wie bereits erwähnt, ist die Unterdrückung der Reizantwort durch Opiode seit Langem bekannt [22], [23], [24]. Huiku et al. [44] fanden bei der Entwicklung des SSI eine negative Korrelation zwischen Δ SSI und der Ce-Remi. So lag der Mittelwert des SSI-Anstiegs bei Hautschnitt während Anästhesie mit Propofol und 1 ng/ml Ce-Remi bei 14, bei 5 ng/ml Ce-Remi dagegen nur noch bei 11. Auf den gesamten Zeitraum der Operation bezogen, betrug der maximale operationsbedingte SSI-Anstieg 28 bei 1 ng/ml Ce-Remi, 26 bei 3 ng/ml Ce-Remi und nur noch 18 bei 5 ng/ml Ce-Remi. Auch Struys et al. [46] und Ahonen et al. [45] konnten eine negative Korrelation zwischen dem Effekt von Schmerzreizen auf den SSI und der Ce-Remi nachweisen, wenngleich sie keine genauen Werte für Δ SSI angeben. In der Remifentanil-Esmolol-Vergleichsstudie von Ahonen et al. [45] lässt sich aus den graphischen Darstellungen ein mittlerer SSI-Anstieg von circa 12 Punkten als Reaktion auf den Hautschnitt in der Esmololgruppe ablesen, während der SSI in der Remifentanilgruppe unverändert blieb.

In der vorliegenden Arbeit wurde mittels ROC-Analyse ein Bewegung vorher-sagender Schwellenwert von $\Delta\text{SSI} \geq 10$ und $\Delta\text{HF} \geq 5$ ermittelt. Steigt der SSI bzw. die Herzfrequenz während nozizeptiver Stimulation um mindestens 10 bzw. 5 Punkte an, ist eine Bewegung wahrscheinlich. Bewegung als Antwort auf einen operativen Schmerzreiz stellt einen eindeutigen klinischen Endpunkt dar und wird als Indikator inadäquater Analgesie angesehen [88]. Ein SSI- bzw. Herzfrequenz-Anstieg von ≥ 10 bzw. ≥ 5 Punkten stellt somit ein Indiz für eine unzureichende Balance zwischen Nozizeption und Antinozizeption dar.

Eine auf dieser Studie basierende Folgestudie müsste nun separat den klinischen Benefit einer SSI gesteuerten Narkose testen.

Diese Daten führen jedoch nicht zu der Schlussfolgerung, dass ein $\Delta\text{SSI} \geq 10$ bzw. ein $\Delta\text{HF} \geq 5$ klinisch relevant sein muss und zu Folgen für den Patienten, wie zum Beispiel einer posttraumatischen Belastungsstörung, führt.

Der SSI zeigte als einzige Variable eine konstante, signifikante ($p < 0,05$) und klinisch relevante Veränderung auf den hier applizierten Schmerzreiz. Der signifikante Anstieg des BIS von 3 Punkten ist bei der hohen Schwankung der Variable klinisch nicht relevant. Daher scheint der SSI während Sevofluran-Remifentanil-Anästhesie ein besserer Indikator eines nozizeptiven Reizes zu sein als Herzfrequenz, BIS, RE, SE und RE-SE-Differenz. In dieser Arbeit detektierte der SSI 16 mal ein potentiell Risiko für eine inadäquate Analgesie ($\Delta\text{SSI} \geq 10$, $\Delta\text{HF} < 5$), welches bei Standard-monitoring übersehen worden wäre. In 10 dieser Fälle zeigten die Patientinnen keine Bewegung als zusätzlichen Indikator für eine unzureichende Analgesie. Der SSI verfügt also über zusätzliche wichtige klinische Informationen und gibt Hinweise auf eine Imbalance zwischen Nozizeption und Antinozizeption, welche von Standardvariablen nicht erkannt werden.

Hypothese 2.2 wurde somit ebenfalls bestätigt.

Hypothese 2.2: Während Sevoflurananästhesie und verschiedenen Ce-Remi ist der SSI den Variablen Herzfrequenz, BIS, SE, RE und RE-SE-Differenz in der Detektion eines schmerzhaften Reizes überlegen.

Dieses Ergebnis ist konform mit dem vorangegangener SSI-Studien [46], [47]. Die Studienergebnisse hinsichtlich der Veränderung von prozessierten EEG-Variablen auf Schmerzreize sind kontrovers. So gibt es eine Arbeit, in der eine Veränderung

der Balance zwischen Unterdrückung und Aktivierung durch operative Stimuli auch bereits für das EEG festgestellt wurde [89], während andere Arbeiten dieses Ergebnis widerlegen. In einer Studie über den Einfluss von elektrischen Tetanusreizen auf den systolischen Blutdruck, die Pupillen-Reflex-Amplitude, den BIS und die spektrale Eckfrequenz SEF_{95} während Propofolanästhesie kamen Leslie et al. [90] zu dem Ergebnis, dass der Tetanusreiz nur den systolischen Blutdruck und die Pupillen-Reflex-Amplitude verändert, nicht aber den BIS und die SEF_{95} . In einer weiteren Studie von Rehberg et al. [17] während Sevoflurannarkose zeigten BIS und SEF_{95} ebenfalls keine Veränderung auf einen schmerzhaften elektrischen Stimulus, während spinale Veränderungen anhand des H-Reflexes nachgewiesen wurden.

Die vorliegende Arbeit liefert ähnliche Ergebnisse. Zwar steigt der BIS auf einen Tetanusreiz signifikant an, erlangt dabei jedoch keine klinische Relevanz. Stärkere Schmerzreize wie Intubation [91] oder Operation [92] sowie niedrige Narkoselevel [93] scheinen dagegen Veränderungen im EEG herbeizuführen. So kam es in dieser Arbeit nach tetanischer Stimulation während 0 bzw. 2 ng/ml Ce-Remi zu einem signifikanten Anstieg der prozessierten EEG-Variablen (SE, RE, BIS). Bei 8 von 63 Tetanusreizen stiegen die BIS –und SE-Werte sogar über den für Narkose empfohlenen Wert von 60 an und könnten ein Indiz für zerebrales Erwachen darstellen.

Um intraoperativem Erwachen vorzubeugen, ist es notwendig, eine Weiterleitung der Schmerzreize an kortikale Zentren zu verhindern. Diese Blockierung der Schmerzimpulse kann auf Höhe des Rückenmarks entweder durch hohe Konzentrationen eines Inhalationsanästhetikums [94] oder durch die Wirkung von Opioiden erreicht werden [95]. Werden die nozizeptiven Impulse auf Rückenmarksebene weder durch die vorhandene Narkosegaskonzentration noch durch Opiode gehemmt, so liegt gegebenenfalls eine inadäquate nozizeptiv-antinozizeptive Balance vor. Die daraus resultierende kortikale Verarbeitung kann zu zerebralem Erwachen und Veränderung der entsprechenden prozessierten EEG-Variablen führen. Nicht jede Reaktion auf Schmerzreiz scheint jedoch durch klinisch relevante EEG-Veränderungen angezeigt zu werden. In dieser Arbeit zeigten 6 Patientinnen auf einen Tetanusreiz während Aufrechterhaltung der Narkose mit Sevofluran und 4 ng/ml Ce-Remi einen SSI-Anstieg von über 10, welcher ein Indiz für eine inadäquate nozizeptiv-antinozizeptive Balance während Allgemeinanästhesie darstellt. Keine der Patientinnen erreichte

dabei BIS- oder SE-Werte von über 60 als Hinweis für eine zerebrale Aufwachreaktion. Die hier untersuchten prozessierten Variablen des EEG scheinen daher für das Monitoring der „Narkosetiefe“-Komponente Analgesie nicht auszureichen. Der SSI hingegen stellt eine Variable zur kontinuierlichen Überwachung von Reaktionen auf Schmerzreize dar. Die Unterdrückung der nozizeptiven Verschaltung durch Narkosegase, wie dem verwendeten Sevofluran, und Analgetika, wie dem Opioid Remifentanyl, scheint dabei eine wichtige Rolle zu spielen. Daher könnte eine Überwachung sowohl der „Narkosetiefe“-Komponente Hypnose mittels EEG-Variablen als auch der „Narkosetiefe“-Komponente Analgesie mittels SSI hilfreich sein, um eine balancierte Anästhesie durchzuführen, indem Hypnotika und Analgetika unabhängig voneinander an die vorhandenen „Narkosetiefe“-Komponenten angepasst werden. Diese Erkenntnis geht mit der Ansicht von Kissin einher, dass ein Spektrum von pharmakologischen Aktionen für die verschiedenen Ziele der Anästhesie verantwortlich ist und „Narkosetiefe“ nur durch Berücksichtigung jeder einzelnen Komponente ermittelt werden kann [9].

Trotz der reizinduzierten Erhöhung der SE –und BIS-Werte über den für Narkose angegebenen Schwellenwert von 60 hatte keine der Patientinnen explizite Erinnerungen an Vorgänge während der Narkose und die Zufriedenheit mit der Narkoseführung war vergleichbar mit der anderer Studien [79].

In den letzten Jahren haben sich mehrere Arbeitsgruppen mit der Untersuchung der RE-SE-Differenz zum Monitoring der „Narkosetiefe“-Komponente Analgesie beschäftigt. Das plötzliche Auftreten von Muskelaktivität, detektiert durch ein EMG-Signal, welches durch die RE-SE-Differenz wiedergegeben wird, scheint eine Antwort auf einen Schmerzreiz darstellen zu können [75], [78], [79]. Das Ausmaß des EMG-Signals, welches durch einen Anstieg der RE-SE-Differenz widergespiegelt wird, korreliert nicht mit der Reizintensität [78]. Eine RE-SE-Differenz $\geq 5-10$ stellt ein Indiz für eine inadäquate Analgesie dar [81]. Ein Anstieg der RE-SE-Differenz kann somit ein Zeichen für eine inadäquate Anästhesie oder bevorstehendes Erwachen sein [77], [78], [79], [80]. Takamatsu et al. warnen jedoch, dass die RE-SE-Differenz vorsichtig interpretiert werden müsse [78].

In dieser Arbeit veränderte sich die RE-SE-Differenz nur nach dem Tetanusreiz während Sevofluran-Mononarkose signifikant. Der mediane RE-SE-Anstieg betrug 2 und gibt damit keinen Hinweis auf eine inadäquate Analgesie. Während Sevofluran-

anästhesie und zusätzlicher Applikation von Remifentanyl blieb die RE-SE-Differenz unverändert. Es konnte also kein Vorteil für das Monitoring der RE-SE-Differenz gegenüber dem Monitoring des SSI festgestellt werden. Weitere Studien sind nötig, um den klinischen Nutzen der RE-SE-Differenz zu ermitteln.

Zur Überprüfung der dritten Hypothese sollte der SSI auf seine Fähigkeit zur Vorhersage einer motorischen Reaktion auf einen nozizeptiven Stimulus untersucht und mit der Herzfrequenz, dem systolischen Blutdruck, dem BIS, den Entropie-Variablen SE und RE, der RE-SE-Differenz und der Ce-Remi verglichen werden. Um Variablen, die vorgeben „Narkosetiefe“-Komponenten messen zu können, miteinander zu vergleichen, muss man sie mit einem „Goldstandard“ konfrontieren. Der Standardindikator für ein entsprechendes Niveau der „Narkosetiefe“ ist die Reaktion eines Patienten auf einen spezifischen Stimulus, wie Ansprache oder Schmerzreiz [85]. Diesen Schmerzreiz stellte ein bereits in anderen Studien verwendeter elektrisch ausgelöster Tetanusreiz dar [17], [18], [56], [82], [83], [84].

Die Vorhersagefähigkeiten der Variablen wurden mittels „Prediction Probability“ (P_k), einem von Smith et al. [85] beschriebenen Maß zur Analyse und zum Vergleich von Indikatoren der „Narkosetiefe“, beurteilt. Für die Berechnung der P_k -Werte wurden jeweils die Messvariablen in der Minute vor dem schmerzhaften Stimulus ausgewertet. Zusätzlich wurden die P_k -Werte für Δ SSI und Δ Herzfrequenz bestimmt. Die Reaktion auf Schmerzreiz wurde durch das Studienteam nach dem Gesichtspunkt einer vorhandenen oder nicht vorhandenen Bewegung eingeteilt.

Shafer und Stanski [96] haben „Narkosetiefe“ definiert als die Wahrscheinlichkeit, dass auf einen Schmerzreiz keine Reaktion folgt. Die einzige Variable, die eine motorische Abwehrreaktion auf den hier gewählten nozizeptiven Stimulus vorherzusagen scheint, ist die Ce-Remi ($P_k=0,93$). Die P_k -Werte für die Herzfrequenz und den systolischen Blutdruck unterscheiden sich mit 0,72 bzw. 0,79 zwar ebenfalls signifikant von 0,5 und lassen damit eine Vorhersage zu, diese ist jedoch nicht besonders zuverlässig. Betrachtet man die restlichen hier ermittelten P_k -Werte der Variablen vor dem Tetanusreiz, so sieht man, dass die Variablen SSI ($P_k=0,59$), BIS ($P_k=0,44$), SE und RE ($P_k=0,48$) nicht in der Lage sind, Bewegung auf einen Schmerzreiz vorherzusagen.

Die dritte Hypothese (*Hypothese 3: Der SSI kann Bewegung auf Schmerzreiz während Sevoflurananästhesie vorhersagen*) konnte somit nicht bestätigt werden.

Der SSI kann Bewegung auf Schmerzreiz während Sevoflurananästhesie nicht vorhersagen.

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse zeigen, dass der SSI nicht über eine Vorhersagefähigkeit einer motorischen Reaktion auf Schmerzreiz verfügt. Hierfür liegen bisher keine Ergebnisse aus anderen Studien zum Vergleich vor. Hinsichtlich der Vorhersage einer Bewegung durch prozessierte EEG-Variablen sind die Ergebnisse dieser Arbeit konform mit denen einer Reihe vorangegangener Studien [17], [65], [78], [80], [97], [98], [99]. In diesen Untersuchungen zeigten sich die prozessierten Variablen des EEG ebenfalls nicht für die Vorhersage motorischer Reaktionen auf Schmerzreize geeignet.

In dieser Arbeit ist die Ce-Remi die einzige Variable, die eine motorische Antwort auf den hier gewählten Schmerzreiz zuverlässig vorherzusagen scheint. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da bekannt ist, dass zunehmende Ce-Remi die MAC von Narkosegasen - also diejenige Konzentration, welche eine schmerzinduzierte Antwort unterdrückt - senken [60]. Daher ist anzunehmen, dass bei erhöhter Ce-Remi die Anzahl der auf einen gleichbleibenden Schmerzreiz reagierenden Patienten sinkt. Die Vorhersagefähigkeit der Herzfrequenz und des systolischen Blutdruckes kommt vermutlich dadurch zustande, dass beide Variablen ebenfalls durch Remifentanyl beeinflusst wurden. Die Abnahme der Herzfrequenz und des systolischen Blutdruckes könnten somit die Folge der Opioid induzierten Reduktion der MAC sein. In einer vorherigen Studie von Rehberg et al. [17] wurde kein Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und Bewegung bzw. Immobilität auf einen Schmerzreiz während Sevofluran-Mononarkose gefunden. Es ist also davon auszugehen, dass Remifentanyl sowohl die MAC als auch die Herzfrequenz sowie den systolischen Blutdruck senkt und die signifikanten P_k -Werte für die Herzfrequenz ($P_k=0,72$) und den systolischen Blutdruck ($P_k= 0,79$) als Teil-Effekt der Ce-Remi anzusehen sind.

Dass der SSI keine Vorhersagekraft für Bewegung auf Schmerzreiz besitzt, ist ein Indiz für eine ausreichende nozizeptiv-antinozizeptive Balance in der Phase vor dem Reiz, da die P_k -Werte aus den Werten während der Phase vor einem nozizeptiven Stimulus berechnet werden. In diesem Zeitraum ist das nozizeptiv-antinozizeptive

Gleichgewicht wahrscheinlich adäquat und ein Ungleichgewicht im Sinne einer inadäquaten Analgesie entsteht erst als Folge eines schmerzhaften Reizes. Daher wurde ebenfalls der P_k -Wert für Δ SSI berechnet, welcher mit $P_k=0,84$ die zweithöchste Vorhersagefähigkeit aller getesteten Variablen für Bewegung auf einen Schmerzreiz zeigte. Nur die Vorhersagekraft der Ce-Remi war größer ($P_k=0,93$). Ein Δ SSI ≥ 10 sagte Bewegung mit einer Sensitivität von 95% vorher. Ähnliche P_k -Werte ($P_k=0,88$) wurden kürzlich auch von Wennervirta et al. [48] an einer kleinen Subgruppe von 10 Patienten während Desfluran-Alfentanil-Anästhesie beschrieben. Im Gegensatz zum SSI stellt Δ SSI also einen Indikator für eine Bewegung auf Schmerzreiz dar und liefert somit wichtige klinische Informationen. Da der Δ -Wert jedoch bereits eine Reaktion widerspiegelt, dient er nur als Indikator und besitzt keine Vorhersagefähigkeit.

Wenn ein Monitor in der Lage ist, ein nozizeptiv-antinozizeptives Ungleichgewicht korrekt und zeitnah widerzuspiegeln, dann kann der Anästhesist beispielsweise sofort mit einer Anpassung der Anästhetika reagieren und schnell wieder eine adäquate Analgesie herbeiführen. Das Monitoring der „Narkosetiefe“-Komponente Analgesie mittels SSI könnte daher für den Anästhesisten eine große Hilfe bei der Feststellung und Verhinderung einer inadäquaten Anästhesie darstellen.

Die ideale Variable zur Messung einer „Narkosetiefe“-Komponente sollte einige Anforderungen erfüllen. Sie sollte nicht-invasiv sein und eine kontinuierliche Messung der „Narkosetiefe“-Komponente gewährleisten. Ebenso sollte sie einfach anzuwenden und leicht zu interpretieren sein sowie schnell auf Veränderungen reagieren. Letztendlich sollte sie noch unanfällig für Artefakte sein, über eine hohe Sensitivität und Spezifität verfügen sowie an einer großen Anzahl an Patienten anwendbar sein. Ein wichtiger Vorteil des SSI ist, dass er schnell auf Veränderungen, wie den Beginn eines Tetanusreizes, reagiert. Des Weiteren ist der Messsensor in Form eines Fingerclips einfach anzubringen und, da er als eine ganze Zahl angegeben wird, auch einfach zu interpretieren. Andererseits könnte die photoplethysmographische Wellenform durch Hämorrhagien oder die Gabe blutdrucksteigernder Medikamente beeinflusst werden, wenngleich Studien bereits gezeigt haben, dass die Einnahme von β -Blockern die Anwendung des SSI nicht behindert [45]. Weiterhin funktioniert der SSI nur bei Patienten ohne kardiale Arrhythmien, so

dass er in einer wichtigen Patientengruppe nicht anzuwenden ist [100]. In seiner jetzigen Form scheint der SSI nur bei anästhesierten Patienten anwendbar zu sein, zur Beurteilung der postoperativen Schmerzintensität bei nicht sedierten Patienten ist er nicht geeignet [86]. Das liegt vermutlich daran, dass beim wachen Patienten nicht nur Schmerzen zu vegetativen Reaktionen mit Einfluss auf das HBI und die PPGA führen, sondern auch andere Faktoren wie zum Beispiel Angst, Lärm oder Medikamente.

Diese Arbeit weist einige Limitationen auf. So wurden in die Studie nur Frauen eingeschlossen und wie aus vorangehenden Arbeiten zu ersehen ist, spielt das Geschlecht hinsichtlich des Bedarfs an Anästhetika möglicherweise eine Rolle [101]. Zum anderen wurden vorwiegend gesunde Patientinnen aus den ASA-Risikoklassen I und II untersucht, so dass keine Aussage zu multimorbiden Patienten möglich ist. Des Weiteren fallen die Höchstwerte der gemessenen Variablen bei Patientinnen, die sich auf einen Schmerzreiz bewegten, vielleicht zu niedrig aus, da der Reiz in diesem Fall sofort unterbrochen und die Narkose vertieft wurde. Dadurch war die Stimulationszeit signifikant verkürzt. Möglicherweise wird das Ergebnis auch dadurch beeinflusst, dass die Beurteilung einer vorhandenen oder nicht vorhandenen Abwehrreaktion auf Schmerzreiz nicht von einer unabhängigen Person erfolgte, welche über Dauer und Niveau der Narkose geblindet war. Der Blutdruck wurde nur in einem 3-Minuten-Intervall und nicht-invasiv gemessen. Bei kontinuierlicher Messung könnte der invasiv gemessene Blutdruck eventuell mit einem Schmerzreiz korrelieren. Die Arbeit liefert keine Aussage darüber, inwieweit sich das postoperative Ergebnis bei Patienten, die mittels SSI überwacht wurden, von dem bei Patienten mit Standardmonitoring unterscheidet. Weitere Studien sind daher nötig, um den Einfluss des SSI-Monitoring auf Anästhetikaverbrauch, postoperatives Erwachen und postoperative Morbidität zu untersuchen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der SSI durch die Narkoseinduktion mit dem volatilen Anästhetikum Sevofluran signifikant erniedrigt wurde und er bei den getesteten Ce-Remi von 0, 2 und 4 ng/ml einen standardisierten Schmerzreiz detektiert. Das Ausmaß der SSI-Veränderung ist abhängig von der Ce-Remi. Der SSI eignet sich nicht zur Vorhersage einer Bewegung.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Für die Messung der „Narkosetiefe“ wurden bisher überwiegend Variablen des EEG untersucht. Sowohl die Überwachung des Hypnoselevels mittels prozessierter EEG-Variablen als auch die Überwachung der Muskelrelaxation können heutzutage als klinischer Standard angesehen werden. Eine zuverlässige Variable zur Messung der „Narkosetiefe“-Komponente Analgesie gibt es bisher hingegen nicht. Kürzlich wurde der Surgical Stress Index (SSI), eine Kombination aus der photoplethysmographischen Pulswellenamplitude und dem normalisierten Herzschlagintervall, als Surrogat für die nozizeptiv-antinozizeptive Balance während total intravenöser Anästhesie eingeführt. In dieser prospektiven, randomisierten Studie sollte der Surgical Stress Index hinsichtlich seiner Fähigkeit zur Detektion schmerzhafter Stimuli während Sevofluran-Remifentanil-Anästhesie geprüft werden. Weiterhin diene diese Arbeit der vergleichenden Untersuchung des Surgical Stress Index mit prozessierten EEG-Variablen, Herzfrequenz und Remifentanil-Effektkonzentrationen hinsichtlich seiner Vorhersagefähigkeit von Reaktionen auf Schmerzreiz.

Methodik: Nach Zustimmung der Ethikkommission der CAU Kiel und schriftlicher Einwilligung wurden 24 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und in zwei Gruppen randomisiert. Nach Induktion der Sevoflurannarkose bis zur Toleranz einer Larynxmaske wurde die Narkose mit einer minimalen alveolären Konzentration von 0,7 MAC Sevofluran aufrechterhalten. In der einen Gruppe wurde die Remifentanil-Effektkonzentration von 0 auf 2 und 4 ng/ml gesteigert, in der anderen Gruppe entgegengesetzt von 4 auf 2 und 0 ng/ml gesenkt. Nach mindestens 5 Minuten wurde von einem „Steady-state“ ausgegangen und am volaren Unterarm ein elektrisch ausgelöster Schmerzreiz (Tetanusreiz, 30s, 50Hz, 60mA) appliziert. Surgical Stress Index, Herzfrequenz, bispektraler Index (BIS), State Entropie (SE), Response Entropie (RE) und RE-SE-Differenz wurden bei jeder Patientin jeweils vor und nach dem Reiz ermittelt. Die Eignung, eine Reaktion auf Schmerzreiz vorherzusagen, wurde anhand der „Prediction Probability“ (P_k -Wert) untersucht.

Ergebnisse: Es wurden die Daten von 21 Patientinnen ausgewertet. Der Wachwert des Surgical Stress Index betrug 69 [53-78] (Median [IQR]). Nur Surgical Stress Index und bispektraler Index, nicht aber Herzfrequenz, State Entropie, Response Entropie oder RE-SE-Differenz, wurden durch den tetanisch ausgelösten Schmerzreiz bei allen Remifentanil-Effektkonzentrationen signifikant verändert. Der Anstieg des Surgical Stress Index (Δ SSI) war abhängig von der Remifentanil-Effektkonzentration. Er betrug 20 [15-30] während ausschließlicher Sevofluranarkose, 10 [1-19] bei 2 ng/ml Remifentanil-Effektkonzentration und 3 [1-10] bei 4 ng/ml Remifentanil-Effektkonzentration. Der Anstieg des bispektralen Index erreichte keine klinische Relevanz. Bei 10 von 63 Tetanusreizen detektierte der Surgical Stress Index eine Reaktion auf Schmerzreiz, die durch andere Variablen und Bewegung nicht angezeigt wurde. Die Vorhersage einer Reaktion auf Schmerzreiz, wie zum Beispiel Bewegung, ist mittels Surgical Stress Index nicht möglich ($P_k = 0,59 \pm 0,09$).

Schlussfolgerung: Im Gegensatz zu allen anderen untersuchten Variablen zeigte sich der Surgical Stress Index in dieser Arbeit als zuverlässiger Indikator eines schmerzhaften Stimulus während Sevoflurananästhesie und wechselnden Remifentanilkonzentrationen. Der Surgical Stress Index besaß jedoch keine Vorhersagefähigkeit bezüglich einer Reaktion auf Schmerzreiz, ebenso wie die prozessierten EEG-Variablen. Der Surgical Stress Index ist zur Überwachung einer Reaktion auf Schmerzreiz während Sevoflurananästhesie geeignet. Zukünftige auf dem Surgical Stress Index basierende Studien werden über seine Anwendbarkeit im klinischen Alltag entscheiden und zur Erarbeitung von Richtlinien zur optimalen Medikamentendosierung beitragen.

6 Literaturverzeichnis

1. B. Karger-Decker (1984): *Besiegter Schmerz. Geschichte der Narkose und Lokalanästhesie*. 1. Auflage. Koehler&Amelang, Leipzig
2. H.J. Bigelow (1846): *Insensibility during surgical operations produced by inhalation*. Boston Med Surg J 35, Seite 309-317.
3. H. Schott (1993): *Die Chronik der Medizin*. 1. Auflage. Chronik Verlag Harenberg, Dortmund
4. G. Jaeckel (1988): *Die Charité: die Geschichte eines Weltzentrums der Medizin*. Ullstein, Frankfurt/M., Berlin
5. J.F. Dieffenbach (2007): *Der Äther gegen den Schmerz*. 1. Auflage. Vdm Verlag Dr. Müller, Saarbrücken
6. P.D. Woodbridge (1957): *Changing concepts concerning depth of anesthesia*. Anesthesiology 18, Seite 336-350.
7. S. C. Hoymork (2008): *Antinociceptive monitors: tools or fools?* Acta Anaesthesiol Scand 52, Seite 1035-1037.
8. J. D. Loeser und R. D. Treede (2008): *The kyoto protocol of IASP basic pain terminology*. Pain 137, Seite 473-477.
9. I. Kissin (1993): *General anesthetic action: an obsolete notion?* Anesth Analg 76, Seite 215-218.
10. E. I. Eger, 2. und J. M. Sonner (2006): *Anaesthesia defined (gentlemen, this is no humbug)*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 20, Seite 23-29.
11. D. K. Tempe (2001): *In search of a reliable awareness monitor*. Anesth Analg 92, Seite 801-804.
12. C. Prys-Roberts (1987): *Anaesthesia: a practical or impractical construct?* Br J Anaesth 59, Seite 1341-1345.
13. I. J. Rampil, P. Mason und H. Singh (1993): *Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat*. Anesthesiology 78, Seite 707-712.
14. I. J. Rampil (1994): *Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats*. Anesthesiology 80, Seite 606-610.
15. J. F. Antognini und K. Schwartz (1993): *Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain*. Anesthesiology 79, Seite 1244-1249.
16. M. Borges und J. F. Antognini (1994): *Does the brain influence somatic responses to noxious stimuli during isoflurane anesthesia?* Anesthesiology 81, Seite 1511-1515.
17. B. Rehberg, M. Grunewald, J. Baars, K. Fuegener, B. W. Urban und W. J. Kox (2004): *Monitoring of immobility to noxious stimulation during sevoflurane anesthesia using the spinal H-reflex*. Anesthesiology 100, Seite 44-50.
18. H. H. Zhou, T. T. Jin, B. Qin und H. Turndorf (1998): *Suppression of spinal cord motoneuron excitability correlates with surgical immobility during isoflurane anesthesia*. Anesthesiology 88, Seite 955-961.
19. H. Merskey und N. Bogduk (1994): *Classification of chronic pain*. 2. Auflage. International Association for the Study of Pain, Seattle
20. M. F. Roizen, R. W. Horrigan und B. M. Frazer (1981): *Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision--MAC BAR*. Anesthesiology 54, Seite 390-398.
21. W. Heinke und C. Schwarzbauer (2002): *In vivo imaging of anaesthetic action in humans: approaches with positron emission tomography (PET) and*

- functional magnetic resonance imaging (fMRI)*. Br J Anaesth 89, Seite 112-122.
22. R.K. McDonald, F. T. Evans, V. K. Weise und R. W. Patrick (1959): *Effect of morphine and nalorphine on plasma hydrocortisone levels in man*. J Pharmacol Exp Ther 125, Seite 241-247.
 23. J.P. Desborough und G.M. Hall (1989): *Modification of the hormonal and metabolic response to surgery by narcotics and general anaesthesia*. Clin Anaesthesiol Seite 317-334.
 24. S. Lacoumenta, T. H. Yeo, J. M. Burrin, S. R. Bloom, J. L. Paterson und G. M. Hall (1987): *Fentanyl and the beta-endorphin, ACTH and glucoregulatory hormonal response to surgery*. Br J Anaesth 59, Seite 713-720.
 25. E. R. Seitsonen, I. K. Korhonen, M. J. van Gils, M. Huiku, J. M. Lotjonen, K. T. Korttila und A. M. Yli-Hankala (2005): *EEG spectral entropy, heart rate, photoplethysmography and motor responses to skin incision during sevoflurane anaesthesia*. Acta Anaesthesiol Scand 49, Seite 284-292.
 26. E. Oddby-Muhrbeck, S. Eksborg, A. Helander, P. Bjellerup, S. Lindahl und P. Lonnqvist (2005): *Blood-borne factors possibly associated with post-operative nausea and vomiting: an explorative study in women after breast cancer surgery*. Acta Anaesthesiol Scand 49, Seite 1346-1354.
 27. H. Storm, K. Myre, M. Rostrup, O. Stokland, M. D. Lien und J. C. Raeder (2002): *Skin conductance correlates with perioperative stress*. Acta Anaesthesiol Scand 46, Seite 887-895.
 28. T. Ledowski, M. J. Paech, H. Storm, R. Jones und S. A. Schug (2006): *Skin conductance monitoring compared with bispectral index monitoring to assess emergence from general anaesthesia using sevoflurane and remifentanyl*. Br J Anaesth 97, Seite 187-191.
 29. T. Ledowski, J. Bromilow, M. J. Paech, H. Storm, R. Hacking und S. A. Schug (2006): *Skin conductance monitoring compared with bispectral index to assess emergence from total i.v. anaesthesia using propofol and remifentanyl*. Br J Anaesth 97, Seite 817-821.
 30. T. Ledowski, J. Preuss, A. Ford, M. J. Paech, C. McTernan, R. Kapila und S. A. Schug (2007): *New parameters of skin conductance compared with bispectral index monitoring to assess emergence from total intravenous anaesthesia*. Br J Anaesth 99, Seite 547-551.
 31. R. Hanss, B. Bein, H. Francksen, W. Scherkl, M. Bauer, V. Doerges, M. Steinfath, J. Scholz und P. H. Tonner (2006): *Heart rate variability-guided prophylactic treatment of severe hypotension after subarachnoid block for elective cesarean delivery*. Anesthesiology 104, Seite 635-643.
 32. J. W. Sleight und J. Donovan (1999): *Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia*. Br J Anaesth 82, Seite 666-671.
 33. T. Kimura, T. Komatsu, A. Hirabayashi, I. Sakuma und Y. Shimada (1994): *Autonomic imbalance of the heart during total spinal anaesthesia evaluated by spectral analysis of heart rate variability*. Anesthesiology 80, Seite 694-698.
 34. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996): *Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use*. Circulation 93, Seite 1043-1065.

35. M. Luginbuhl, H. Ypparila-Wolters, M. Rufenacht, S. Petersen-Felix und I. Korhonen (2007): *Heart rate variability does not discriminate between different levels of haemodynamic responsiveness during surgical anaesthesia*. Br J Anaesth 98, Seite 728-736.
36. T. Ledowski, B. Bein, R. Hanss, A. Paris, W. Fudickar, J. Scholz und P. H. Tonner (2005): *Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anaesthesia*. Anesth Analg 101, Seite 1700-1705.
37. F. von Dincklage, K. Send, M. Hackbarth, B. Rehberg und J. H. Baars (2009): *Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia*. Br J Anaesth 102, Seite 244-250.
38. F. von Dincklage, M. Hackbarth, R. Mager, B. Rehberg und J. H. Baars (2010): *Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanyl by using RIII reflex threshold and bispectral index*. Br J Anaesth 104, Seite 201-208.
39. M. Luginbuhl, F. Reichlin, G. H. Sigurdsson, A. M. Zbinden und S. Petersen-Felix (2002): *Prediction of the haemodynamic response to tracheal intubation: comparison of laser-doppler skin vasomotor reflex and pulse wave reflex*. Br J Anaesth 89, Seite 389-397.
40. M. Luginbuhl, M. Rufenacht, I. Korhonen, M. Gils, S. Jakob und S. Petersen-Felix (2006): *Stimulation induced variability of pulse plethysmography does not discriminate responsiveness to intubation*. Br J Anaesth 96, Seite 323-329.
41. L. Lidberg und B. G. Wallin (1981): *Sympathetic skin nerve discharges in relation to amplitude of skin resistance responses*. Psychophysiology 18, Seite 268-270.
42. H. Storm (2000): *Skin conductance and the stress response from heel stick in preterm infants*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 83, Seite F143-147.
43. G. Sandrini, M. Serrao, P. Rossi, A. Romaniello, G. Cruccu und J. C. Willer (2005): *The lower limb flexion reflex in humans*. Prog Neurobiol 77, Seite 353-395.
44. M. Huiku, K. Uutela, M. van Gils, I. Korhonen, M. Kymalainen, P. Merilainen, M. Paloheimo, M. Rantanen, P. Takala, H. Viertio-Oja und A. Yli-Hankala (2007): *Assessment of surgical stress during general anaesthesia*. Br J Anaesth 98, Seite 447-455.
45. J. Ahonen, R. Jokela, K. Uutela und M. Huiku (2007): *Surgical stress index reflects surgical stress in gynaecological laparoscopic day-case surgery*. Br J Anaesth 98, Seite 456-461.
46. M. M. Struys, C. Vanpeteghem, M. Huiku, K. Uutela, N. B. Blyaert und E. P. Mortier (2007): *Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanyl infusion*. Br J Anaesth 99, Seite 359-367.
47. H. Kallio, L. I. Lindberg, A. S. Majander, K. H. Uutela, M. L. Niskanen und M. P. Paloheimo (2008): *Measurement of surgical stress in anaesthetized children*. Br J Anaesth 101, Seite 383-389.
48. J. Wennervirta, M. Hynynen, A. M. Koivusalo, K. Uutela, M. Huiku und A. Vakkuri (2008): *Surgical stress index as a measure of nociception/antinociception balance during general anaesthesia*. Acta Anaesthesiol Scand 52, Seite 1038-1045.

49. H. Bause J. Schulte am Esch, E. Kochs, J. Scholz, T. Standl, C. Werner (2007): *Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. Georg Thieme Verlag (Duale Reihe), Stuttgart
50. S. T. Yeo, A. Holdcroft, S. M. Yentis, A. Stewart und P. Bassett (2007): *Analgesia with sevoflurane during labour: II. sevoflurane compared with entonox for labour analgesia*. Br J Anaesth 98, Seite 110-115.
51. M. Kikura und K. Ikeda (1993): *Comparison of effects of sevoflurane/nitrous oxide and enflurane/nitrous oxide on myocardial contractility in humans. Load-independent and noninvasive assessment with transesophageal echocardiography*. Anesthesiology 79, Seite 235-243.
52. L. J. Saidman und E. I. Eger, 2. (1964): *Effect of nitrous oxide and of narcotic premedication on the alveolar concentration of halothane required for anesthesia*. Anesthesiology 25, Seite 302-306.
53. E. I. Eger, 2., L. J. Saidman und B. Brandstater (1965): *Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency*. Anesthesiology 26, Seite 756-763.
54. L. J. Saidman, E. I. Eger, 2., E. S. Munson, A. A. Babad und M. Muallem (1967): *Minimum alveolar concentrations of methoxyflurane, halothane, ether and cyclopropane in man: correlation with theories of anesthesia*. Anesthesiology 28, Seite 994-1002.
55. R. H. de Jong und E. I. Eger, 2. (1975): *MAC expanded: AD50 and AD95 values of common inhalation anesthetics in man*. Anesthesiology 42, Seite 384-389.
56. A. M. Zbinden, M. Maggiorini, S. Petersen-Felix, R. Lauber, D. A. Thomson und C. E. Minder (1994): *Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. I. Motor reactions*. Anesthesiology 80, Seite 253-260.
57. T. Katoh und K. Ikeda (1987): *The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans*. Anesthesiology 66, Seite 301-303.
58. T. Kimura, S. Watanabe, N. Asakura, S. Inomata, M. Okada und M. Taguchi (1994): *Determination of end-tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar anesthetic concentration in adults*. Anesth Analg 79, Seite 378-381.
59. P. S. Glass (1995): *Remifentanil: a new opioid*. J Clin Anesth 7, Seite 558-563.
60. M. Dershwitz und C.E. Rosow (1996): *Remifentanil: a truly-short-acting opioid*. Semin Anesth 15, Seite 88-96.
61. L. G. Michelsen und C. C. Hug, Jr. (1996): *The pharmacokinetics of remifentanil*. J Clin Anesth 8, Seite 679-682.
62. C. F. Minto, T. W. Schnider und S. L. Shafer (1997): *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application*. Anesthesiology 86, Seite 24-33.
63. I. J. Rampil (1998): *A primer for EEG signal processing in anesthesia*. Anesthesiology 89, Seite 980-1002.
64. J. C. Sigl und N. G. Chamoun (1994): *An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram*. J Clin Monit 10, Seite 392-404.
65. J.W. Johansen und P.S. Sebel (2000): *Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring*. Anesthesiology 93, Seite 1336-1344.

66. P. S. Myles, K. Leslie, J. McNeil, A. Forbes und M. T. Chan (2004): *Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-aware randomised controlled trial*. Lancet 363, Seite 1757-1763.
67. R. H. Sandin, G. Enlund, P. Samuelsson und C. Lennmarken (2000): *Awareness during anaesthesia: a prospective case study*. Lancet 355, Seite 707-711.
68. A. Ekman, M. L. Lindholm, C. Lennmarken und R. Sandin (2004): *Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring*. Acta Anaesthesiol Scand 48, Seite 20-26.
69. J. W. Johansen (2006): *Update on bispectral index monitoring*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 20, Seite 81-99.
70. M. S. Avidan, L. Zhang, B. A. Burnside, K. J. Finkel, A. C. Searleman, J. A. Selvidge, L. Saager, M. S. Turner, S. Rao, M. Bottros, C. Hantler, E. Jacobsohn und A. S. Evers (2008): *Anesthesia awareness and the bispectral index*. N Engl J Med 358, Seite 1097-1108.
71. T. J. Gan, P. S. Glass, A. Windsor, F. Payne, C. Rosow, P. Sebel und P. Manberg (1997): *Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS utility study group*. Anesthesiology 87, Seite 808-815.
72. J. W. Johansen, P. S. Sebel und J. C. Sigl (2000): *Clinical impact of hypnotic-titration guidelines based on EEG bispectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care*. J Clin Anesth 12, Seite 433-443.
73. A. Yli-Hankala, A. Vakkuri, P. Annila und K. Korttila (1999): *EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery*. Acta Anaesthesiol Scand 43, Seite 545-549.
74. S.D. Kelley (2007): *Monitoring consciousness using the bispectral index during anesthesia, a pocket guide for clinicians*. 2. Auflage. Aspect Medical Systems
75. H. Viertio-Oja, V. Maja, M. Sarkela, P. Talja, N. Tenkanen, H. Tolvanen-Laakso, M. Paloheimo, A. Vakkuri, A. Yli-Hankala und P. Merilainen (2004): *Description of the entropy algorithm as applied in the datex-ohmeda S/5 entropy module*. Acta Anaesthesiol Scand 48, Seite 154-161.
76. B. Bein (2006): *Entropy*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 20, Seite 101-109.
77. A. Vakkuri, A. Yli-Hankala, P. Talja, S. Mustola, H. Tolvanen-Laakso, T. Sampson und H. Viertio-Oja (2004): *Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia*. Acta Anaesthesiol Scand 48, Seite 145-153.
78. I. Takamatsu, M. Ozaki und T. Kazama (2006): *Entropy indices vs the bispectral index for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia*. Br J Anaesth 96, Seite 620-626.
79. M. Gruenewald, J. Zhou, N. Schloemerkerper, P. Meybohm, N. Weiler, P. H. Tonner, J. Scholz und B. Bein (2007): *M-Entropy guidance vs standard practice during propofol-remifentanil anaesthesia: a randomised controlled trial*. Anaesthesia 62, Seite 1224-1229.
80. A. L. Vanluchene, M. M. Struys, B. E. Heyse und E. P. Mortier (2004): *Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanil. A comparison with the bispectral index*. Br J Anaesth 93, Seite 645-654.

81. A. Vakkuri, A. Yli-Hankala, R. Sandin, S. Mustola, S. Hoymork, S. Nyblom, P. Talja, T. Sampson, M. van Gils und H. Viertio-Oja (2005): *Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol-nitrous oxide-alfentanil anesthesia*. *Anesthesiology* 103, Seite 274-279.
82. A.M Zbinden, S. Petersen-Felix und D.A. Thomson (1994): *Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia: II. Hemodynamic responses*. *Anesthesiology* 80, Seite 261-267.
83. H.H. Zhou, P. Norman, L.G.R. DeLima, M. Mehta und D. Bass (1995): *The minimum alveolar concentration of isoflurane in patients undergoing bilateral tubal ligation in the postpartum period* *Anesthesiology* 82, Seite.
84. S. Petersen-Felix, A.M. Zbinden, M. Fischer und D.A. Thomson (1993): *Isoflurane minimum alveolar concentration decreases during anesthesia and surgery* *Anesthesiology* 79, Seite.
85. W. D. Smith, R. C. Dutton und N. T. Smith (1996): *Measuring the performance of anesthetic depth indicators*. *Anesthesiology* 84, Seite 38-51.
86. T. Ledowski, B. Ang, T. Schmarbeck und J. Rhodes (2009): *Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance vs surgical stress index*. *Anaesthesia* Seite.
87. C. Thornton, K. Konieczko, J. G. Jones, C. Jordan, C. J. Dore und C. P. Heneghan (1988): *Effect of surgical stimulation on the auditory evoked response*. *Br J Anaesth* 60, Seite 372-378.
88. M. Rantanen, A. Yli-Hankala, M. van Gils, H. Ypparila-Wolters, P. Takala, M. Huiku, M. Kymalainen, E. Seitsonen und I. Korhonen (2006): *Novel multiparameter approach for measurement of nociception at skin incision during general anaesthesia*. *Br J Anaesth* 96, Seite 367-376.
89. H. Ropcke, B. Rehberg, M. Koenen-Bergmann, T. Bouillon, J. Bruhn und A. Hoeft (2001): *Surgical stimulation shifts EEG concentration-response relationship of desflurane*. *Anesthesiology* 94, Seite 390-399; discussion 395A.
90. K. Leslie, D. I. Sessler, W. D. Smith, M. D. Larson, M. Ozaki, D. Blanchard und D. P. Crankshaw (1996): *Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators*. *Anesthesiology* 84, Seite 52-63.
91. C. Menigaux, B. Guignard, F. Adam, D. I. Sessler, V. Joly und M. Chauvin (2002): *Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation*. *Br J Anaesth* 89, Seite 857-862.
92. E. Kochs, P. Bischoff, U. Pichlmeier und J. Schulte am Esch (1994): *Surgical stimulation induces changes in brain electrical activity during isoflurane/nitrous oxide anesthesia. A topographic electroencephalographic analysis*. *Anesthesiology* 80, Seite 1026-1034.
93. J. F. Antognini und E. Carstens (1999): *Isoflurane blunts electroencephalographic and thalamic-reticular formation responses to noxious stimulation in goats*. *Anesthesiology* 91, Seite 1770-1779.
94. J. F. Antognini und E. Carstens (2002): *In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components*. *Br J Anaesth* 89, Seite 156-166.
95. P. S. Glass (1998): *Anesthetic drug interactions: an insight into general anesthesia--its mechanism and dosing strategies*. *Anesthesiology* 88, Seite 5-6.

96. S. L. Shafer und D. R. Stanski (2008): *Defining depth of anesthesia*. Handb Exp Pharmacol 182, Seite 409-423.
97. T. Katoh, A. Suzuki und K. Ikeda (1998): *Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane*. Anesthesiology 88, Seite 642-650.
98. R. C. Dwyer, I. J. Rampil, E. I. Eger, 2. und H. L. Bennett (1994): *The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia*. Anesthesiology 81, Seite 403-409.
99. E. Kochs, C. J. Kalkman, C. Thornton, D. Newton, P. Bischoff, H. Kuppe, J. Abke, E. Konecny, W. Nahm und G. Stockmanns (1999): *Middle latency auditory evoked responses and electroencephalographic derived variables do not predict movement to noxious stimulation during 1 minimum alveolar anesthetic concentration isoflurane/nitrous oxide anesthesia*. Anesth Analg 88, Seite 1412-1417.
100. A. S. Go, E. M. Hylek, K. A. Phillips, Y. Chang, L. E. Henault, J. V. Selby und D. E. Singer (2001): *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study*. JAMA 285, Seite 2370-2375.
101. T. J. Gan, P. S. Glass, J. Sigl, P. Sebel, F. Payne, C. Rosow und P. Embree (1999): *Women emerge from general anesthesia with propofol/alfentanil/nitrous oxide faster than men*. Anesthesiology 90, Seite 1283-1287.

Anhang

Postoperativer Fragebogen

Bitte bewerten Sie auf einer Skala von 0 (keine) bis 10 (maximal vorstellbar)

1. Bitte bewerten Sie Ihre Übelkeit/Erbrechen nach der Narkose
auf einer Skala von 0 (keine) bis 10 (maximal vorstellbar) _____
2. Bitte bewerten Sie Ihre Schmerzen nach der Narkose
auf einer Skala von 0 (keine) bis 10 (maximal vorstellbar) _____
3. Bitte bewerten Sie Ihre Zufriedenheit mit der Narkose
auf einer Skala von 0 (unzufrieden) bis 100 (sehr zufrieden) _____
4. Haben Sie Erinnerungen an Ereignisse während der Narkose/OP? Ja/Nein

An welche Ereignisse können Sie sich erinnern?

- Aufwachen am Morgen der Operation Ja/Nein
- Vorbereitungen für die Operation auf der Station Ja/Nein
- Weg zum Operationssaal Ja/Nein
- Anschließen der Überwachungsapparate im Einleitungsraum der Narkose Ja/Nein
- Narkoseeinleitung über die Gesichtsmaske Ja/Nein
- Geschehnisse während der Operation Ja/Nein
- Schmerzen während der Operation Ja/Nein
- Aufwachen / Entfernen des Intubationsschlauches Ja/Nein
- Weg zum Aufwachraum Ja/Nein
- Geschehnisse während ihres Aufenthaltes im Aufwachraum Ja/Nein
- Rückkehr auf die Station Ja/Nein

5. Würden Sie erneut an einer Studie teilnehmen? Ja/Nein

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL



A.D. 1665

ETHIK-KOMMISSION

Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

PD Dr. med. B. Bein
Dr. med. M. Grünewald
Klinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin
UKSH, Campus Kiel
Schwanenweg 21
24105 Kiel

Schwanenweg 20
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-18 31

Datum: 05.08.2008

AZ.: A 143/08 (bitte stets angeben)

Studienplan: **Einfluß nozizeptiver Stimuli auf Narkosetiefe-Parameter des Elektroenzephalogramms und der peripheren Plethysmographie bei Allgemeinanästhesien**

Studienplan, Patienteninformation und Einverständniserklärung

Studienleiter: **PD Dr. Berthold Bein, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, UKSH, Campus Kiel**

Antragsteller: **Dr. Matthias Grünewald, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, UKSH, Campus Kiel**

Datum des

Antrages: 09.06.2008

Datum des über-
arb. Antrages: 29.07.2008

ur Info

V o t u m

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem oben bezeichneten Versuchsplan eingereichten Unterlagen auf mögliche berufsethische und berufsrechtliche Bedenken hin überprüft. Die Kommission stimmt darin überein, daß gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine Bedenken bestehen.

Es wird darauf hingewiesen, daß künftig eventuell für zweckmäßig und notwendig erachtete Änderungen und Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

J. Schaub

Prof. Dr. med. Jürgen Schaub
Vorsitzender der Ethik-Kommission
der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen herzlichen Dank sagen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Berthold Bein und Herrn Dr. med. Matthias Grünewald für die Überlassung des Themas und die außerordentlich gute Betreuung. Herr Dr. med. Matthias Grünewald hat mit seiner engagierten Arbeit eine schnelle und problemlose Durchführung der Studie ermöglicht. Seine stetige Hilfe, freundliche Beratung und konstruktive Kritik haben im Wesentlichen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Meinen ganz großen Dank möchte ich den Patientinnen aussprechen, welche freiwillig und unentgeltlich an den Untersuchungen teilgenommen haben. Ich bedanke mich bei allen beteiligten Ärztinnen und Ärzten sowie Schwestern und Pflegern der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin sowie der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel für die Unterstützung dieser Arbeit. Besonderer Dank gilt auch hier Herrn Dr. med. Matthias Grünewald für die Aufklärung der Patientinnen und die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der Narkosen.

Mein weiterer Dank gilt Frau Friederike Güntsch für die tatkräftige Unterstützung bei der Datenerhebung.

Nicht zuletzt danke ich meinem Partner, meinen Eltern und meinem Bruder sowie allen Freunden und Verwandten, welche mich in der Zeit der Erstellung der Dissertation unterstützt und motiviert haben und somit den Grundstein zum Gelingen dieser Arbeit legten.

Lebenslauf

Name	Katharina Osten
Adresse	Goethestraße 29, 24116 Kiel
Telefon	0172 – 5 47 83 72
E-Mail	Osten.Katharina@googlemail.com
Geburtsdatum / -ort	02.08.1984 in Bremen

Berufserfahrungen

Seit 02/2011	Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe am Friedrich-Ebert-Krankenhaus Neumünster
--------------	---

Bildungsweg

10/2004 – 11/2010	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts- Universität zu Kiel, Abschluss: Staatsexamen
07/2004	Allgemeine Hochschulreife am Alten Gymnasium, Bremen

Praktisches Jahr

04/2010 – 08/2010	Gynäkologie / Friedrich-Ebert-Krankenhaus Neumünster
12/2009 – 04/2010	Chirurgie / UKSH, Campus Kiel
08/2009 – 12/2009	Innere Medizin / Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, Spanien

Famulaturen

03/2009	Gemeinschaftspraxis für Familienmedizin, Dr. med. H.-M. Mühlenfeld, Bremen
09/2008 – 10/2008	Urologie / UKSH, Campus Kiel

02/2008 – 03/2008	Kardiologie / Hôpital de la Cavale Blanche, Brest, Frankreich
07/2007 – 08/2007	Dermatologie / UKSH, Campus Kiel
02/2007 – 03/2007	Gynäkologie / Kaiser Franz Joseph Spital, Wien

Praktika

08/2005 – 09/2005	Krankenpflegepraktikum in der Urologie / Klinikum Bremen-Mitte
03/2005	Krankenpflegepraktikum in der Chirurgie / Klinikum Bremen-Mitte
05/2004 – 06/2004	Ergotherapiepraktikum / Klinikum Bremen-Ost

Promotion

08/2008 – 12/2010	Erstellung der Dissertation „„Einfluss standardisierter schmerzhafter Stimuli auf den Surgical Stress Index (SSI) während Sevofluran-Remifentanil-Anästhesie“ in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin am UKSH, Campus Kiel
-------------------	--

Auslandserfahrungen

08/2009 – 12/2009	PJ-Tertial am Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, Spanien
09/2007 – 06/2008	Studium an der Université de Bretagne Occidentale , Brest, Frankreich
02/2007 – 03/2007	Famulatur am Kaiser-Franz-Joseph-Spital, Wien, Österreich
08/2001 – 07/2002	Austauschjahr in Kingwood, Texas, USA

Teilpublikationen

Poster:

1. M. Grünewald, P. Meybohm, C. Ilies, K. Osten, F. Güntsch, J. Scholz, B. Bein: *Einfluss standardisierter schmerzhafter Stimuli auf den Surgical Stress Index (SSI) während Sevofluran/Remifentanil Anästhesie.*
Deutscher Anästhesiecongress (DAC) 2009 Leipzig
2. Matthias Gruenewald, Katharina Osten, Jan Hoecker, Christoph Ilies, Berthold Bein: *Effect of Rocuronium Injection and Pre-Treatment with Lidocain on Surgical Pleth Index.*
American Society of Anesthesiologists Annual Meeting 2010, San Diego, USA

Aus der Dissertation hervorgegangene Publikationen

Originalarbeit

1. M. Gruenewald, P. Meybohm, C. Ilies, J. Hocker, R. Hanss, J. Scholz, B. Bein (2009): *Influence of different remifentanil concentrations on the performance of the Surgical Stress Index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia.* Br J Anaesth, Seite 586-593 (IF: 3,83)

Abstrakt

1. M. Gruenewald, P. Meybohm, C. Ilies, J. Scholz, B. Bein (2009): *Detection of painful stimulation using Surgical Stress Index (SSI) during sevoflurane-remifentanil anaesthesia.* Eur J Anaesth: Suppl 3AP2-2 Mailand
2. M. Gruenewald, P. Meybohm, C. Ilies, J. Scholz, B. Bein (2009): *Einfluss standardisierter schmerzhafter Stimuli auf den Surgical Stress Index (SSI) während Sevofluran/Remifentanil Anästhesie.* Anästhesiologie und Intensivmedizin 6: Suppl 1.3.2. Leipzig