

**Aus der Universitätsklinik
für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin Tübingen**

Abteilung für Anaesthesiologie und Intensivmedizin

ÄRZTLICHER DIREKTOR: PROFESSOR DR. K. UNERTL

**Der Einfluss verschiedener TIVA-Verfahren auf die
neurophysiologischen Parameter bispektraler Index
und spektrale Eckfrequenz unter besonderer Berücksichtigung
potentieller Awareness-Phasen**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

BERTRAM SCHÄDLE

aus Legau

2002

Dekan:

Prof. Dr. C. D. Claussen

1. Berichtstatter:

Prof. Dr. K. Unertl

2. Berichtstatter:

Privatdozent Dr. M. Maassen

***Für Regina, Peter,
Karin, Marcus, Thomas
und natürlich mich.***

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....	IV
1 EINLEITUNG	1
1.1 NARKOSETIEFE UND POTENTIELLE AWARENESS (INTRAOPERATIVE WACHHEIT)	2
1.2 QUALITATIVE MÖGLICHKEITEN ZUR BESTIMMUNG DER NARKOSETIEFE	7
1.2.1 <i>Klassische Zeichen der Narkosetiefe</i>	7
1.2.2 <i>Isolierte Unterarmtechnik</i>	8
1.3 QUANTITATIVE VERFAHREN ZUR DETEKTION DER NARKOSETIEFE	8
1.3.1 <i>Akustisch evozierte Potenziale</i>	9
1.3.2 <i>EEG und verarbeitete EEG-Variablen</i>	10
1.4 FRAGESTELLUNGEN	16
2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	17
2.1 ORT UND ZEITRAUM DER STUDIE	17
2.2 ETHIKKOMMISSION	17
2.3 STUDIENDESIGN UND RANDOMISIERUNG	17
2.3.1 <i>Studiendesign</i>	18
2.3.2 <i>Randomisierung</i>	19
2.4 PATIENTEN	20
2.4.1 <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	20
2.4.2 <i>Studienausfälle</i>	20
2.4.3 <i>Demografische Daten</i>	21
2.5 OPERATIONSVERFAHREN	22
2.6 STUDIENPROTOKOLL	23
2.6.1 <i>Patientenaufklärung</i>	23
2.6.2 <i>Präoperative Phase</i>	24
2.6.3 <i>Narkoseeinleitung</i>	28
2.6.4 <i>Narkoseführung</i>	30
2.6.5 <i>Ausleitungsphase</i>	31
2.6.6 <i>Postoperative Phase</i>	31
2.7 BLUTENTNAHMEN UND SAMMELURIN	32
2.8 MONITORING UND DATENERFASSUNG	33
2.8.1 <i>Perioperatives Monitoring</i>	33
2.8.2 <i>Online - Datenerfassung</i>	34
2.8.3 <i>Auswertungstabelle</i>	34

Inhaltsverzeichnis

2.9 PHARMAKOLOGISCHES PROFIL DER EINGESETZTEN SUBSTANZEN	35
2.9.1 <i>Total Intravenöse Anästhesie (TIVA)</i>	35
2.9.2 <i>Propofol (Disoprivan⁰)</i>	35
2.9.3 <i>Remifentanyl (Ultiva⁰)</i>	39
2.9.4 <i>Alfentanil (Rapifen⁰)</i>	42
2.9.5 <i>Clonidin (Catapressan⁰)</i>	42
2.10 STATISTISCHE AUSWERTUNG	43
3 ERGEBNISSE	44
3.1 PRÄOPERATIVE PHASE	45
3.1.1 <i>Baseline-Werte</i>	45
3.1.2 <i>Clonidin-Wirkung</i>	46
3.2 INTRAOPERATIVE PHASE	49
3.2.1 <i>BIS und SEF₉₀ – Mittelwerte zu verschiedenen Messzeitpunkten</i>	49
3.2.2 <i>Durchschnittswerte im intraoperativen Verlauf</i>	52
3.2.3 <i>Prozentuale, intraoperative Verteilung des bispektralen Index</i>	55
3.2.4 <i>Prozentuale, intraoperative Verteilung der spektralen Eckfrequenz</i>	59
3.2.5 <i>Analyse der kritischen Bereiche (Awareness-Gefahr)</i>	62
3.3 REAKTION AUF LARYNGOSKOPIE UND OROTRACHEALE INTUBATION	63
3.3.1 <i>Veränderungen des bispektralen Index</i>	64
3.3.2 <i>Veränderungen der Spektralen Eckfrequenz 90</i>	67
3.3.3 <i>Wahrscheinlichkeit für die Überschreitung definierter Grenzwerte</i>	69
3.4 KORRELATION VON BIS UND SEF₉₀ MIT ANDEREN PARAMETERN	74
3.4.1 <i>Korrelation des bispektralen Index und der spektralen Eckfrequenz 90 mit hämodynamischen Parametern</i>	74
3.4.2 <i>Korrelation der Propofol-Targetkonzentration (TCI) mit bispektralem Index und spektraler Eckfrequenz 90</i>	77
3.4.3 <i>Einführung einer Matrix (SP-Matrix) zur Interpretation und Steuerung intraoperativer BIS- und SAP-Werte</i>	78
3.4.4 <i>Odds-ratio für intraoperative Phasen mit BIS > 70 und HF > 25% zur Baseline über 3 Minuten</i>	82
3.5 POSTOPERATIVE PHASE	83
3.5.1 <i>Vergleich der BIS- und SEF₉₀-Werte bei Extubation</i>	83
3.5.2 <i>Aufwachverhalten (Score in Anlehnung an die Ramsay-Skala)</i>	85
3.5.3 <i>Postoperativer Schmerzen</i>	86
3.5.4 <i>Postoperatives Shivering, Frieren und Zittern</i>	86
3.5.5 <i>PONV</i>	86
3.5.6 <i>Postoperativer Fragebogen</i>	86
3.6 MEDIKAMENTENVERBRAUCH	87

3.6.1	<i>Propofol</i>	87
3.6.2	<i>Remifentanyl und Alfentanyl</i>	89
3.6.3	<i>Akrinor und Atropin</i>	90
3.7	ZEITENVERGLEICH	91
3.7.1	<i>Einleitungszeit</i>	92
3.7.2	<i>OP-Zeit</i>	92
3.7.3	<i>Ausleitungszeit</i>	92
3.7.4	<i>Gesamtnarkosezeit</i>	92
3.8	AWARENESS	92
4	DISKUSSION	93
4.1	EINFÜHRUNG	93
4.2	MODULATION DER EEG-PARAMETER DURCH DIE EINGESETZTEN SUBSTANZEN	94
4.2.1	<i>Propofol und EEG</i>	95
4.2.2	<i>Opioide und EEG</i>	95
4.2.3	<i>Clonidin</i>	98
4.3	CLONIDIN-WIRKUNG	100
4.4	INTRAOPERATIVE PHASE	103
4.5	REAKTION AUF LARYNGOSKOPIE UND INTUBATION	106
4.6	KORRELATION VON BIS UND SEF MIT ANDEREN PARAMETERN	109
4.7	MEDIKAMENTENVERBRAUCH	113
5	SCHLUSSFOLGERUNGEN UND ZUSAMMENFASSUNG	115
6	ABBILDUNGEN UND TABELLEN	117
6.1	VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN	117
6.2	VERZEICHNIS DER TABELLEN	119
7	LITERATURVERZEICHNIS	121
8	ANHANG	137
8.1	PATIENTEN	137
8.2	NARKOSEVERLÄUFE ALLER STUDIENPATIENTEN	139
8.3	EINZELÜBERSICHT: INTRAOPERATIVE VERTEILUNG BIS / SEF₉₀	169
8.4	STUDIENPROTOKOLL	170
8.5	EINZELÜBERSICHT: ZEITEN	179
8.6	ASPECT A-1000 MONITOR (BIS) – GRUNDEINSTELLUNGEN	181
8.7	WORTE DES DANKES	182
8.8	CURRICULUM VITAE	183

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

AEP	Akustisch evozierte Potenziale
BEAP	Brainstem evoked auditory potentials
BI	Broca-Index (Körpergröße / Körpergewicht – 100)
BIS	Bispektraler Index
DAP	Diastolischer Arterieller Blutdruck
EEG	Elektroenzephalogram
EMO	Esterase Metabolisiertes Opioid
etCO₂	Endtidale Kohlendioxidkonzentration
FiO₂	Inspiratorischer Sauerstoffgehalt
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
HF	Herzfrequenz
KG	Körpergewicht
LAEP	Late auditory evoked potentials
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MAP	Mittlerer Arterieller Blutdruck
MF	Median Frequenz = SEF ₉₀
MLAEP	Middle-latency auditory evoked potentials
MLX	Mikrolaryngoskopie
MW	Mittelwert
OAA/S	Observer's Assessment of Alertness/Sedation
PAN	Panendoskopie
PTSS	Posttraumatisches Stresssyndrom
SA	Standardabweichung
SAP	Systolischer Arterieller Blutdruck
SEF₉₀	Spektrale Eckfrequenz 90
SP	Sedation Pressure
SpO₂	Transkutan gemessene Sauerstoffsättigung
TCI	Target Controlled Infusion
TIVA	Total Intravenöse Anästhesie
VAS	Visuelle Analogskala

1 EINLEITUNG

Die moderne Anästhesie blickt auf eine Zeit großer Innovationen und großen Wissenszuwachses zurück. Kaum ein anderes Gebiet der klinischen Medizin hat sich so rasant weiterentwickelt wie das Fachgebiet der Anaesthesiologie.

Für das Teilgebiet der operativen Anästhesie und im speziellen für den Bereich der Allgemeinanästhesie (die sogenannte „Vollnarkose“) ging dies mit einem Wandel und einer Erweiterung des Verständnisses über die eigentliche Bedeutung von „Narkose“ einher. Die Durchführung einer Narkose verfolgt verschiedene Ziele: Der Patient soll „schlafen“, sich nicht an die Operation erinnern können, er soll keine Schmerzen haben und sich nicht bewegen, damit der Chirurg gut arbeiten kann. Man unterscheidet also verschiedene Komponenten der Allgemeinanästhesie (Hypnose und Amnesie, Analgesie, Relaxierung). Außerdem soll der Körper auch vegetativ gut abgeschirmt sein, was sich im wesentlichen in stabilen Kreislaufverhältnissen widerspiegelt. Auf dieser Grundlage wurde der Begriff der „balancierten Anästhesie“ eingeführt. Das Prinzip der balancierten Anästhesie ist, die einzelnen notwendigen Komponenten mittels verschiedener spezifischer Medikamente zu beeinflussen. Dies führt im Idealfall einerseits dazu, dass man jede Komponente getrennt steuern und andererseits die Dosierung der einzelnen Substanzen zu Gunsten einer erniedrigten Nebenwirkungsrate reduzieren kann.

Eine besondere Position im Bereich der balancierten Anästhesie kommt der „total intravenösen Anästhesie“ (TIVA) zu. Hierbei wird auf die Verwendung von Narkosegasen gänzlich verzichtet. Alle Substanzen (Analgetikum, Hypnotikum, Relaxans) werden intravenös verabreicht. Die Vorteile der balancierten Anästhesie, speziell der TIVA, bringen aber auch ein Problem mit sich: Wie kann man die einzelnen zu steuernden Komponenten, im Besonderen die hypnotische Komponente messen?

Die früher übliche nicht-balancierte Narkosetechnik mit hohen Konzentrationen an volatilen Narkosemitteln (Narkosegase) garantierte bei korrekter Durchführung fast ausnahmslos eine Ausschaltung des Bewusstseins und den Verlust jeglicher Erinnerung.

Da die Technik der balancierten Anästhesie zahlreiche Vorteile für die anderen Komponenten der Narkose hat, gilt es Möglichkeiten zu finden, die "Narkosetiefe" (im engeren Sinne die hypnotische und amnestische Komponente der Narkose) zu messen.

1.1 Narkosetiefe und potentielle Awareness (Intraoperative Wachheit)

Die besondere Bedeutung der Messung der amnestischen und hypnotischen Komponente kommt der Vermeidung intraoperativer Wachheitszustände zu.

Narkosetiefe ist nicht statisch, sondern ändert sich dynamisch mit den aktuell vorhandenen Reizen. Es gibt also keine absolute Narkosetiefe, sondern nur eine relative Narkosetiefe in Bezug auf den aktuellen Reizinput. Insbesondere schmerzhaft stimuli führen über einen Aufwachefekt (Arousal) zu einer nachweisbaren Abflachung der Narkosetiefe und einer eventuellen Reaktion des Patienten bis hin zum Erwachen. Eine Modulation des Reizinput, zum Beispiel durch eine betonte Analgesie, reduziert also auch den Arousaleffekt. Es ist festzuhalten, dass kein bisheriges Verfahren zur Bestimmung der intraoperativen Hypnosetiefe (Neuromonitoring) voraussagen kann, ob ein Patient auf einen neuen Reiz hin „wacher“ werden wird oder nicht (denn dazu müsste außer der hypnotischen Komponente der Narkose auch die analgetische Abschirmung gemessen werden können). Es ist lediglich möglich eine Aussage über die Hypnosetiefe zum aktuellen Zeitpunkt und Reizniveau zu treffen. Ob ein „Erwachen“ später tatsächlich erinnert werden kann ist wiederum von vielen Begleitfaktoren abhängig.

Intraoperative Wachheit ist die besonders ausgeprägte Form einer unzureichenden hypnotischen Narkosetiefe. Sie ist Folge einer inadäquaten Ausschaltung von Bewusstsein oder Erinnerungsvermögen und kann mit bewusster (explizit) oder unbewusster (implizit) Erinnerung einhergehen. Für den Anästhesisten hat das Ziel einer Bewusstseinsausschaltung seiner Patienten eine zentrale Bedeutung [1,2].

Für die Patienten können die Folgen impliziter oder expliziter intraoperativer Erinnerung selbst ohne erinnerbare Schmerzzustände sehr unangenehm und anhaltend sein. Im Extremfall kann sich ein posttraumatisches Stresssyndrom (PTSS) entwickeln, das neben dem Wiedererleben des Ereignisses in teils immer wiederkehrenden Alpträumen auch eine große Angst vor der Wiederholung einer solchen Situation beinhaltet. Erleben Patienten eine Form der intraoperativen Erinnerung, so liegt der prozentuale Anteil der Patienten mit solchen Spätfolgen bei etwa 70% [3,4].

Klassifizierung intraoperativer Wachheitsphänomene nach Jones	
	<p>Explizit erinnerbare, bewusste Wachheit und Erleben von Schmerz (Conscious awareness with explicit recall and with severe pain)</p>
	<p>Explizit erinnerbare bewusste Wachheit ohne Schmerzerlebnis (Conscious awareness with explicit recall but no complaint of pain)</p>
	<p>Bewusste Wachheit mit möglicher impliziter Erinnerung (Conscious awareness without explicit recall and possible implicit recall)</p>
	<p>Unbewusste Wachheit mit möglicher impliziter Erinnerung (Subconscious awareness without explicit recall and possible implicit recall)</p>
	<p>Keine Wachheit (No awareness)</p>

TABELLE 1: Klassifizierung der intraoperativen Wachheitsphänomene nach Jones

Die von Jones vorgenommene Klassifizierung (siehe TABELLE 1) intraoperativer Wahrnehmungsphänomene unterscheidet ob Schmerzen erlebt worden sind oder nicht und ob explizite oder implizite Erinnerung vorhanden ist. Der unterschiedliche Einfluss verschiedener Anästhetika auf einzelne, unter Umständen unabhängig voneinander funktionierende Gedächtnissysteme, wie das explizite und das implizite Gedächtnis, bildet die Grundlage dieser Klassifizierung [5-8].

Nach Untersuchungen von *Moerman* [3] und *Evans* [4] sind die Wahrnehmungsinhalte während intraoperativer Wachheit vor allem Geräusche (85-89%), Lähmungsgefühle (85-89%), Panik und starke Angst (78-92%).

Bewusste Schmerzerlebnisse spielen prozentual eine geringe Rolle, sind aber, sofern sie auftreten, besonders traumatisierend für den Patienten. Nach einer Übersicht von *Schwender et al.* tritt explizit erinnerbare, bewusste Wachheit mit Erleben von Schmerz mit einer Inzidenz von 0.03% auf. Explizit erinnerbare bewusste Wachheit ohne Schmerzerlebnisse trat in 0.2-2% der Fälle auf. Implizite Erinnerung mit oder ohne bewusste Wachheit wurde je nach Untersuchungsmethodik und Art der untersuchten Eingriffe in 7-80% der Fälle angegeben [8].

Die bisher umfangreichste Untersuchung zur Inzidenz von Awareness während Allgemeinnarkosen wurde im Jahre 2000 von *Sandin et al.* im *Lancet* veröffentlicht [9]. Es wurden annähernd 12 000 Patienten nach Allgemeinnarkosen zu drei verschiedenen postoperativen Zeitpunkten untersucht (im Aufwachraum, 1-3 Tage später, 7-14 Tage später). Gegenstand der Untersuchung waren auditive oder visuelle Erinnerungen an die Operation und bewusst erlebte Schmerzereignisse. Es wurden 18 Fälle von expliziter Erinnerung identifiziert, davon waren 14 Patienten neuromuskulär relaxiert. Dies entspricht einer Inzidenz von 0.18% für relaxierte Patienten und 0.10% für Patienten ohne Muskelrelaxierung. Erinnerung an Schmerzerlebnisse trat nicht auf.

Liu et al. [10] berichten von einer Inzidenz von 0.2% bei chirurgischen Routineeingriffen für intraoperative Erinnerung. In einer Studie aus Finnland mit 2.612 Patienten wurden in 0.4% der Fälle explizite Erinnerungen an intraoperative Wahrnehmungen gefunden [9].

Das Auftreten expliziter Erinnerung variiert bemerkenswerter Weise in den verschiedenen Teilgebieten der Anästhesie: 0.4% in der Geburtshilfe, 1.1-1.5% in der Kardiochirurgie und zwischen 11 und 43% bei polytraumatisierten Patienten [11].

Ein wichtiges Ziel anästhesiologischen Handelns muss aufgrund dieser Sachverhalte darin bestehen, alle Formen von möglicher intraoperativer Wachheit durch eine zu allen Zeitpunkten adäquat tiefe hypnotische Komponente der Narkose zu verhindern. Voraussetzung hierfür ist jedoch die Möglichkeit einer qualitativen oder besser quantitativen Detektion (siehe Kap. 1.2 und 1.3) dieser hypnotischen Komponente der Allgemeinanästhesie. Zahlreiche Verfahren wurden dazu vorgeschlagen. Als „ideal“ kann bislang leider keines der Verfahren bezeichnet werden [12].

Für die hier vorgelegte Untersuchung wurden die zur Zeit in der klinischen Routine verfügbaren EEG-gestützten Verfahren bispektraler Index (BIS) und spektrale Eckfrequenz 90 (SEF90) eingesetzt (detaillierte Beschreibung der Verfahren siehe Kap. 1.3.2). Beide Methoden eignen sich als objektive und leicht zu interpretierende neurophysiologische Meßverfahren grundsätzlich zur Erfassung des bisher im Standardmonitoring fehlenden „Vitalparameter Schlaftiefe“.

Für die moderne Propofol-basierte total intravenöse Anästhesie (TIVA) ist das Risiko für potentielle intraoperative Wachheit noch wenig untersucht. Die vorliegende Arbeit vergleicht erstmals den Einfluss verschiedener TIVA-Verfahren, unter dem adjuvanten Einsatz des α_2 -

Adrenozeptor-Agonisten Clonidin auf die hypnotische Komponente der Narkose hinsichtlich potentieller Phasen von Awareness.

Untersucht wurden Patienten während mikrolaryngoskopischer und panendoskopischer Eingriffe in der HNO-Chirurgie (siehe 2.5). Dabei wurden das bisherige Propofol-basierte TIVA-Standardregime (Alfentanil als Opioid) und drei davon abgeleitete Varianten (Alfentanil und Clonidin; Remifentanil mit und ohne Clonidin) miteinander verglichen.

Die untersuchten Eingriffe zeichnen sich durch häufig wechselnde, intensive Schmerzstimuli und Phasen ohne wesentliche chirurgische Stimulation aus. Das anästhesiologische Management dieser Patienten ist dementsprechend besonders anspruchsvoll. Einerseits muss trotz der stark wechselnden Stimuli für eine möglichst kontinuierliche hämodynamische Stabilität gesorgt werden und andererseits sollte der Patient zu allen Zeitpunkten eine angemessen tiefe Narkose haben um Awarenessphänomene auszuschließen.

1.2 Qualitative Möglichkeiten zur Bestimmung der Narkosetiefe

1.2.1 Klassische Zeichen der Narkosetiefe

Klassischerweise ist die Interpretation einer inadäquaten Narkosetiefe an vegetative und hämodynamische Parameter geknüpft. Eine Objektivierung bietet dabei der von Evans [13] entwickelte PRST-Score (P=Pressure, R=Heart Rate, S=Sweating, T=Tear production). Dabei werden Veränderungen der einzelnen Parameter in Richtung flacher werdende Narkose mit einem Punktesystem erfasst und die Narkosemedikation entsprechend angepasst. Für die Einschätzung der Bewusstseinslage, also der hypnotischen Komponente der Narkose steht im klinischen Alltag nur die genaue Beobachtung des Patienten (Bewegung, Schlucken, Würgen, Gegenatmen, etc.) oder das Vertrauen auf die applizierten Anästhetikakonzentration im Vordergrund. Die Messung der endtidalen Konzentration von volatilen Anästhetika bietet dabei relativ zuverlässige Aussagen [14]. Diese Möglichkeit steht bei der total intravenösen Anästhesie (TIVA) jedoch verfahrensgemäß nicht zur Verfügung.

Verschiedene Sedierungsscores, wie z.B. der Ramsey-Sedierungsscore oder der OAA/S (Observers Assessment of Alertness/Sedation-Score) bieten zusätzlich noch die Möglichkeit einer halbquantitativen Einschätzung der hypnotischen Komponente [15]. Alle Methoden geben aber keine definitive Auskunft darüber, inwiefern der Patient intraoperativ Sinneseindrücke oder Schmerzen wahrnimmt. Darüber liefert letztendlich nur das postoperative Interview verlässliche Aussagen, wobei auch hierbei typischerweise nur explizite Erinnerungen evaluierbar sind.

Zahlreiche Studien belegen, dass es trotz stabiler Kreislaufverhältnisse und fehlenden vegetativen Zeichen zu intraoperativer Wachheit kommen kann, vor allem bei muskelrelaxierten Patienten [4,16-18].

1.2.2 Isolierte Unterarmtechnik

Bei der von *Tunstall* 1977 eingeführten Technik (isolated forearm technique) [19], wird eine am Oberarm platzierte Blutdruckmanschette kurz vor Narkoseeinleitung knapp über den systolischen Blutdruck aufgepumpt. Damit bleibt der entsprechende Arm von der systemischen Wirkung des applizierten Muskelrelaxans ausgeschlossen. Dieses Vorgehen ermöglicht Rückschlüsse auf die Bewusstseinslage bzw. Hypnose-tiefe des Patienten, da er auf Kommandos wie beispielsweise „Drücken Sie bitte meine Hand“ reagieren kann.

Tunstall zeigte mit dieser Methode, dass 33% der Patientinnen mit Sectio caesarea in Allgemeinanästhesie intraoperativ dieser Aufforderung an der von der Relaxation ausgeschlossenen Hand nachkamen [19,20]. Bei einer Untersuchung von *Gaitini et al.* kamen 51% der Patientinnen (ebenfalls bei Sectiones) mit Thiopental-Narkosen dieser Aufforderung nach [21]. *Schultetus et al.* [22] fanden in einer ähnlichen Studie sogar 58% der Patientinnen. *Russel et al.* zeigten bei TIVA mit hochdosiertem Alfentanil und Midazolam, dass 72% der Patienten die Aufforderung befolgten [23]. Obwohl in letztgenannter Untersuchung keiner der Patienten über intraoperative Erinnerung berichtet hatte, handelte es sich dennoch um Phasen intraoperativer Wachheit, da das Befolgen verbaler Aufforderungen an das Bewusstsein geknüpfte komplexe Hirnleistungen darstellt. Somit stellt die isolierte Unterarmtechnik eine experimentelle Möglichkeit dar, Episoden von Awareness zu detektieren. Ihre klinische Einsatzmöglichkeit ist jedoch aus verschiedenen Gründen sehr begrenzt, z.B. aufgrund der durch die Blutsperre ausgelösten Druck- und Perfusionsschäden bei längeren Operationen.

1.3 Quantitative Verfahren zur Detektion der Narkosetiefe

In der Vergangenheit wurden enorme Anstrengungen unternommen, um eine verlässliche Methode zur quantitativen Detektion der Hypnose-tiefe während Allgemeinnarkosen zu finden. Nachfolgend sind die wichtigsten Verfahren näher beschrieben. Heutzutage stehen vor allem die

verarbeiteten EEG-Verfahren, im speziellen der Bispektrale Index (BIS) im Mittelpunkt des anästhesiologischen Interesses.

1.3.1 Akustisch evozierte Potenziale

Evozierte Potentiale sind auf sensorische Reize hin abgeleitete Veränderungen der elektrischen Hirnaktivität. In der Vergangenheit wurden vor allem die von Geräuschen erzeugten akustisch evozierten Potenziale (AEP) im Hinblick auf eine mögliche Erfassung der Narkosetiefe untersucht [24-27]. Dabei werden die Potenziale nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens im Anschluss an den akustischen Reiz unterschieden. Im allgemeinen sind das die Potenziale mit früher, mit mittlerer und mit später Latenz. Für die durch den Hirnstamm erzeugten frühen Potenziale (BEAP) und für die späten akustisch evozierten Potenziale (LAEP) konnte gezeigt werden, dass sie für die Quantifizierung der Hypnosetiefe aufgrund hoher interindividueller Variabilität oder fehlender Korrelation zu Anästhetika-Blutspiegel nicht geeignet sind [28]. Nach einer Übersicht von *Daudeker* [12] zeigen die MLAEP dagegen eine gute Korrelation mit dem Bewusstseinszustand vor allem für die alleinige Gabe volatiler Anästhetika oder Hypnotika wie Thiopental oder Propofol. Ein völlig anderes Bild zeigt sich jedoch im Rahmen der Verwendung von Benzodiazepinen und/oder Opioiden, auch in Kombination mit anderen Anästhetika. Hier verlieren die MLAEP sehr stark an objektiver Aussagekraft [12].

Die technisch aufwendige Ableitung der AEP und die schwierige Interpretation, die grosse Erfahrung voraussetzt, schränken den klinischen Einsatz in der Anästhesie zusätzlich ein. Aus diesen Gründen wurden in dieser Arbeit keine AEP abgeleitet.

In Zukunft ist allerdings zu erwarten, dass die Verfahren zur AEP-Ableitung und Interpretation vereinfacht werden und bald auch standardisierte Schwellenwerte für die verschiedenen Narkoseverfahren verfügbar werden.

1.3.2 EEG und verarbeitete EEG-Variablen

► Roh-EEG

Das Roh-EEG entsteht durch die Summation postsynaptischer Potentialschwankungen in kortikalen Pyramidenzellen. Die spontane rhythmische Aktivität des EEG resultiert aus der Synchronisation kortikaler Neuronenverbände durch subkortikale, hauptsächlich im Thalamusgebiet gelegene Schrittmacher [29]. Die Ableitung der im μV -Bereich (10-250 μV) liegenden Hirnströme erfolgt mittels Elektroden nach dem internationalen 12-20 System. Aufgrund der sehr geringen Signalstärke (ca. 1000-fach geringer als beim EKG) ist die EEG-Ableitung per se sehr störanfällig.

Die zwei Basis-Größen des primären EEG-Signals sind die Amplitude (μV), ein Maß für die Höhe der Schwingung und die Frequenz (Hz) als ein Maß für die Anzahl sich wiederholender Schwingungen pro Sekunde. Die Frequenzen werden üblicherweise in 4 Bereiche unterteilt (α -, β -, δ - und θ -Bereich).

Das normale Wach-EEG hat eine dominierende Frequenz im β -Bereich (>13 Hz) mit kleiner Amplitude. Beim Schliessen der Augen werden vermehrt Signale des α -Bereichs (8-12 Hz) mit einer grösseren Amplitude registriert. Dieser Bereich dient in der Anästhesie häufig als Referenzsignal zur Ermittlung der Ausgangsbedingungen. Schlafzustände bewirken eine Verschiebung zu niedrigeren Frequenzen hin (θ -Wellen: 4-8 Hz und δ -Wellen: 1.5-4 Hz). diese Signale werden auch als supprimiertes EEG bezeichnet. Während der Anästhesie dominieren δ -Wellen.

Die ersten Versuche, das Elektroenzephalogramm als Instrument zur quantitativen Erfassung der durch verschiedene Anästhetika hervorgerufenen hypnotischen ZNS-Effekte einzusetzen, wurden bereits kurz nach seiner Entdeckung im Jahre 1929 durch *Berger* [30] von Gibbs et al. unternommen [31]. Einige Jahre später untersuchte die Arbeitsgrup-

pe um *Bickford* und *Faulconer* die unter Äthernäthesie hervorgerufenen EEG-Veränderungen [32]. Sie definierten 6 Stadien der „Narkosetiefe“ bezüglich den jeweils vorherrschenden morphologischen Änderungen des EEG-Musters. Diese Klassifizierung kann als eine Weiterentwicklung des Guedel-Schemas [33] auf elektrophysiologischer Basis verstanden werden. Aufgrund des hohen technischen Aufwandes, der Störanfälligkeit des biologischen Signals und der schwierigen Interpretation der Roh-EEG-Signale [34,35], konnte sich die EEG-Ableitung nicht als Standard-Verfahren zur Abschätzung der „Narkosetiefe“ durchsetzen. Lediglich im Bereich der neurochirurgischen und kardiochirurgischen Anästhesie fand es zur Detektion von z.B. hypoxischen Zuständen des Gehirns Verwendung [36].

► **Verarbeitetes EEG und Spektralanalyse**

In den letzten 20 Jahren wurden große Anstrengungen unternommen, um zu einem objektivierbaren quantitativen EEG-Parameter zu gelangen, der es erlaubt die hypnotische Komponente der „Narkosetiefe“ leicht und in kurzer Zeit zu interpretieren [37]. Die für diesen Zweck am weitesten verbreitete Methode zur Verarbeitung der Roh-EEG-Signale ist die schnelle Fourier-Transformation (FFT, siehe ABBILDUNG 1). Dabei wird mit Hilfe leistungsstarker Prozessoren das EEG-Gesamtsignal in seine einzelnen Frequenzkomponenten aufgeteilt. Das Ergebnis einer solchen Transformation ist ein Amplitudenspektrum (Power-Spektrum) das den jeweiligen Energieanteil der einzelnen Frequenzbereiche am Gesamtenergieanteil des Rohsignals widerspiegelt. *Schwilden* führte das Power-Spektrum 1980 als Indikator des Narkosezustandes ein [38].

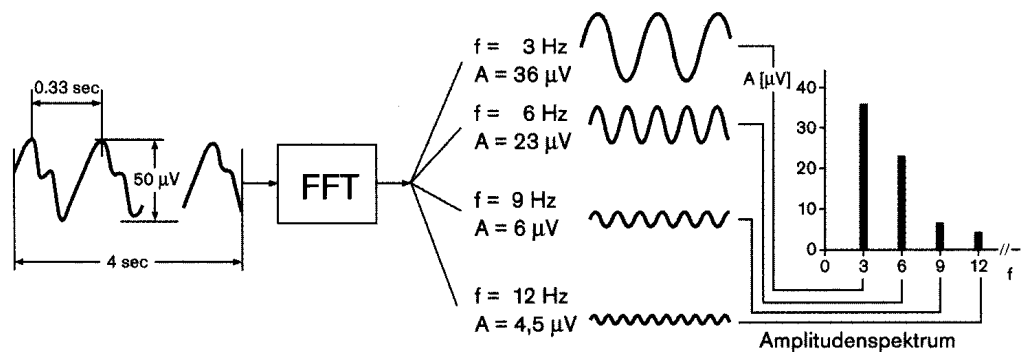


ABBILDUNG 1: Prinzip der Fast Fourier Transformation (FFT)

► Spektrale Eckfrequenz

Ausgehend von diesem Energiespektrum können bestimmte Eckfrequenzen berechnet werden, unterhalb derer ein bestimmter Anteil an der Gesamtenergie des Signals liegt. Die größte Bedeutung haben dabei die spektralen Eckfrequenzen bei 95, 90 und 50% (SEF_{95} , SEF_{90} und SEF_{50}) erlangt. Die SEF_{50} wird auch als Medianfrequenz (MF) bezeichnet.

Diese Parameter verändern sich in charakteristischer Weise analog zu ansteigenden Konzentrationen verschiedener Anästhetika, wobei es für die SEF_{95} und die SEF_{90} vergleichbare Ergebnisse gibt [39].

Zahlreiche Untersuchungen [37,38,40-44] beschäftigten sich mit den Zusammenhängen der verschiedenen Eckfrequenzen und der Wirkung von Anästhetika. Dabei wird immer wieder darauf hingewiesen, dass die Zielbereiche für eine „adäquate Hypnosetiefe“ durch das Narkoseverfahren bestimmt wird und somit nicht universell zu definieren sind. Häufig wird eine Zielfrequenz von 8-12 Hz angegeben. Die Arbeitsgruppe um Frank [45] empfiehlt eine Ausweitung des Frequenzbereichs für eine adäquate Hypnosetiefe auf 8-14 Hz, vor allem unter dem Einsatz von Clonidin. Diesen Bereich haben wir in unserer Studie als Zielbereich definiert. Da Geräte zur Bestimmung der SEF_{90} die ersten einfach an-

wendbaren Neuromonitoringverfahren darstellten, fand die SEF90 in dieser Studie parallel zum BIS (bispektraler Index) Anwendung.

► **Bispektraler Index**

Die bispektrale Analyse ist eine multivarianzanalytische, statistische Methode, die ursprünglich von IBM für den Einsatz in der Ozeanographie und Seismologie entwickelt wurde und von der Firma Aspect Medical Systems erstmals auf Roh-EEG-Daten angewandt wurde.

Dabei ist die bispektrale Analyse mit der Analyse des Powerspektrums verwandt, enthält jedoch zusätzliche Informationen über den Prozess, der dem Signal zugrunde liegt [46]. So wird beispielsweise eine Phasenbeziehung der einzelnen EEG-Komponenten in die Berechnung miteingebunden, eine wichtige Information über die Abhängigkeit einzelner Phasen untereinander. Außerdem beinhaltet der Index eine Artefaktanalyse, sowie eine empirische Gewichtung der Daten in einem in mehreren Versionen immer weiter optimierten Berechnungs-Algorithmus. Ein großer Vorteil gegenüber der univariaten Spektralanalyse besteht darin, dass der Index auf steigende Konzentrationen von Anästhetika nicht biphasisch, sondern monoton verläuft, was die Interpretation des Wertes stark vereinfacht [47]. Der bispektrale Index ist ein numerischer Wert zwischen 0 und 100 (siehe TABELLE 2). Ein bispektraler Index von 100 bedeutet einen Zustand völliger Wachheit und Vigilanz. Bei ca. 70 geht die zunehmende Sedierung in eine leichte Hypnose über. Die Wahrscheinlichkeit für eine explizite Erinnerung ist bei BIS-Werten unter 70 sehr gering [48,49]. Werte unter 40 deuten auf eine unnötig tiefe hypnotische Komponente der Narkose hin. Ein Wert von 0 repräsentiert die sogenannte „burst suppression“, einen Zustand mit kompletter EEG-Inaktivität.

Der bispektrale Index erlaubt dem Anästhesisten eine gute Abschätzung der Hypnosetiefe des Patienten und somit eine Kontrolle über potentielle Phasen von intraoperativer Wachheit.


BIS-Werte und Grad der Sedierung/Hypnose	
BIS	Bewusstseinszustand
100	Wach leichte Sedierung Pat. antwortet auf normale Ansprache
85	starke Sedierung Pat. reagiert auf lautes Zurufen, hohes Risiko für explizite Erinnerung
70	 „BIS-Optimum“ Adäquate Hypnosetiefe sehr geringes Risiko für Awareness und explizite Erinnerung
40	Zu tiefe Hypnose „Burst Supression“
0	EEG-Nulllinie

TABELLE 2: Vereinfachte Darstellung der verschiedenen Bereiche des bispektralen Index (BIS); Doppelpfeil zeigt das intraoperative „BIS-Optimum“, mit geringem Risiko für explizite Erinnerung

Zahlreiche und zum Teil multizentrische Publikationen zeigen die enge Beziehung zwischen dem BIS-Wert und verschiedenen Sedierungsscores, intraoperativer Patientenbewegung, postoperativen Tests der Erinnerungsfunktion, Verlust und Wiedererlangen des Bewusstseins, sowohl bei freiwilligen Probanden, als auch bei chirurgischen Patienten [18,47,48,50-56]. Der bispektrale Index korreliert sehr gut mit dem Sedierungsgrad, der durch Isofluran [50,57,58], Sevofluran [59], Propofol [48,57,60-62] und Midazolam [58] hervorgerufen wird. In einigen kontrollierten Studien wurde auch gezeigt, dass BIS-gesteuerte Anästhesien zu signifikant reduzierten Narkosemittelverbrauch, zu schnelleren Aufwachzeiten, besserer Aufwachqualität und früheren Verlegungen aus dem Aufwachraum führt [51,63-65].

Bonhomme et al. [66] verglichen ASSR (Auditory Steady State response, eine modifizierte Form der akustisch evozierten Potenziale), BIS und berechnete Propofol-Konzentration hinsichtlich der positiven Vorhersagekraft für das Eintreten von Bewusstseinsverlust (0.89, 0.96 und 0.94). Der bispektrale Index zeigte sich am zuverlässigsten und war dabei am einfachsten anzuwenden. In einer Arbeit von *Leslie et al.* [67] wurde die Vorhersagewahrscheinlichkeit (Pk; 1.0 bedeutet beste Vorhersage) verschiedener Parameter bezüglich intraoperativer Patientenbewegung während Propofol/N₂O-Narkose verglichen. Dabei fanden sie für die Propofol-Target Konzentration einen Pk-Wert von 0.76, für den systolischen Blutdruck 0.78, für die Lichtreaktion der Pupillen 0.74, für den bispektralen Index 0.86 und für die SEF₉₅ 0.81.

Sleigh et al. [68] untersuchten die Veränderungen des bispektralen Index während natürlichen Schlafes und fanden bemerkenswert konstante Veränderungen in den verschiedenen natürlichen Schlafphasen.

Auch im Bereich der operativen Intensivmedizin scheint sich die Ableitung des bispektralen Index möglicherweise als nützlicher objektiver Parameter zur Sedierungskontrolle zu erweisen. Erste Untersuchungen hierzu, u.a. von DeDeyne et al. [69] liegen bereits vor.

Zusammenfassend erscheint der bispektrale Index zwar nicht als „ideales Verfahren“[12], aber zumindest als ein gut evaluierter und valider Parameter, um die Hypnosetiefe und damit das Risiko für potentielle Awarenessphasen einschätzen zu können. Er dient in dieser Studie quasi als Referenzwert für die Bewertung der hypnotischen Komponente der verschiedenen TIVA-Verfahren.

1.4 Fragestellungen

Die vorliegende Arbeit vergleicht das bisherige TIVA-Standardverfahren mit drei verschiedenen Varianten bei mikrolaryngoskopischen und panendoskopischen Eingriffen in der HNO-Chirurgie unter Einsatz von Propofol, Alfentanil, Remifentanil und Clonidin.

Die Fragestellungen dabei sind:

- 1.) Hat die Art des TIVA-Verfahrens einen Einfluss auf die intraoperative Hypnosetiefe und wenn ja, welche Kombination zeigt sich diesbezüglich als besonders günstig ?
- 2.) Findet man Phasen potentieller intraoperativer Wachheit und treten explizite Erinnerungen auf ?
- 3.) Zeigen die eingesetzten EEG-Parameter bispektraler Index (BIS) und spektrale Eckfrequenz (SEF) in den einzelnen TIVA-Verfahren unterschiedliche Reaktionen auf einen definierten Schmerzreiz (Laryngoskopie und Intubation) ?
- 4.) Lässt sich die mittels der eingesetzten EEG-Verfahren bestimmte Hypnosetiefe anhand hämodynamischer Parameter oder der aktuellen berechneten Propofoldosierung (TCI) abschätzen ?
- 5.) Ist der generelle Einsatz von neurophysiologischem Monitoring, speziell des bispektralen Index, bei TIVA-Verfahren sinnvoll und welche der eingesetzten Methoden ist dabei besonders geeignet ?
- 6.) Hat Clonidin einen direkten Einfluss auf die EEG-Parameter bispektraler Index (BIS) und spektrale Eckfrequenz (SEF) ?
- 7.) Besteht bei der adjuvanten Verabreichung von Clonidin eine erhöhte Gefahr für potentielle Awareness ?
- 8.) Wie unterscheiden sich die gewählten TIVA-Verfahren hinsichtlich des Narkosemittelverbrauchs?

2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

2.1 Ort und Zeitraum der Studie

Der vorliegenden Arbeit liegt eine klinische Studie zugrunde, die im Zeitraum von Januar bis September 1998 in der Abteilung für Anaesthesiologie und Intensivmedizin der Universitätsklinik Tübingen, im Bereich der operativen Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde durchgeführt wurde.

Die HNO-Klinik unterhält einen OP-Bereich mit vier gleichwertig ausgestatteten OP-Sälen und einen anästhesiologisch betreuten Aufwachraum.

2.2 Ethikkommission

Studienprotokoll, Patienteninformation und Einverständniserklärung wurden der Ethikkommission der Universität Tübingen zur Prüfung vorgelegt. Nach der Zustimmung zur Durchführung wurde mit der Studie begonnen. Zusätzlich wurde für die Studienteilnehmer eine spezielle Probandenversicherung abgeschlossen.

2.3 Studiendesign und Randomisierung

Es liegt eine prospektive, blockrandomisierte und placebo-kontrollierte klinische Studie vor.

Sowohl Studienplanung, Randomisierung und die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgten in enger und kontinuierlicher Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dietz vom Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen.

2.3.1 Studiendesign

Das bisherige Standardverfahren für Mikrolaryngoskopien oder Panendoskopien wurde mit drei anderen TIVA-Verfahren verglichen. Daraus ergab sich ein vierarmiges Studiendesign (Abbildung 2). Jeweils die Hälfte der insgesamt 56 Studienpatienten/Innen erhielten präoperativ den zentralen α_2 -Agonisten Clonidin (C) bzw. Placebo (P).

Zur Narkose wurde als Opioid entweder Remifentanil (R) oder Alfentanil (A) eingesetzt. Den Patienten war die Gruppenzuteilung nicht bekannt.

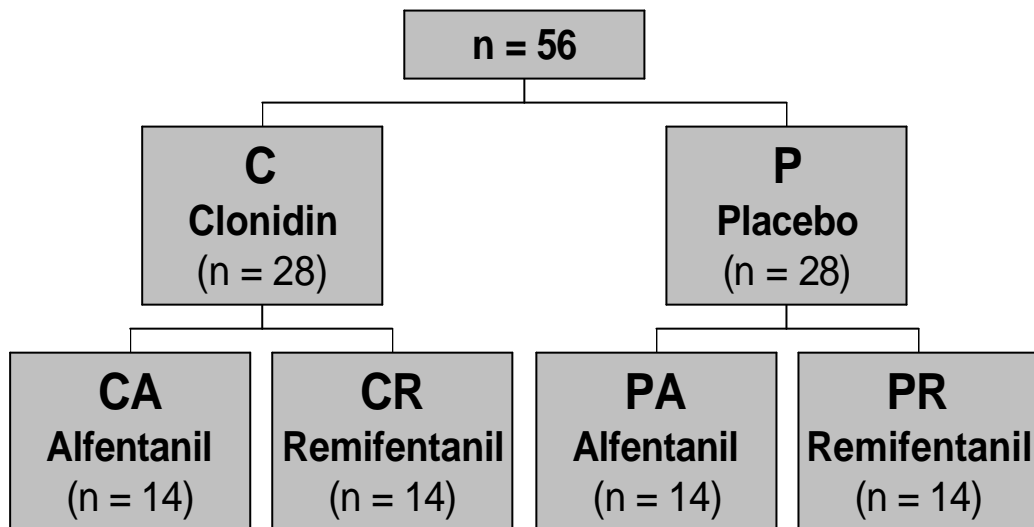


ABBILDUNG 2: Schematische Darstellung des vierarmigen Studiendesigns

Daraus resultierte ein vierarmiges Design mit jeweils gleicher Patientenzahl $n = 14$:

- Placebo / Alfentanil (PA – Gruppe, Standardverfahren)
- Clonidin / Alfentanil (CA – Gruppe)
- Clonidin / Remifentanil (CR – Gruppe)
- Placebo / Remifentanil (PR – Gruppe)

Das Design wurde so gewählt, dass Vergleiche zwischen dem bis dahin etablierten Narkoseregime (PA) und den drei anderen Varianten möglich wurden.

2.3.2 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte für die jeweilige Eingriffsart in Viererblöcken. Damit wurde gewährleistet, dass in jedem der Studienarme eine gleich grosse Anzahl an Mikrolaryngoskopien bzw. Panendoskopien vertreten war. Die Patienten wurden je nach Eingriff dem folgenden Randomisierungsschema streng der Reihe nach zugeteilt.

Mikrolaryngoskopien			Panendoskopien		
Nr.	Gruppe		Nr.	Gruppe	
1	C	R	1	C	R
2	C	A	2	P	A
3	P	R	3	P	R
4	P	A	4	C	A
5	P	R	5	C	A
6	P	A	6	C	R
7	C	A	7	P	R
8	C	R	8	P	A
9	C	R	9	P	A
10	P	A	10	P	R
11	C	A	11	C	R
12	P	R	12	C	A
13	P	R	13	P	R
14	C	A	14	C	R
15	C	R	15	C	A
16	P	A	16	P	A
17	C	A	17	C	R
18	P	R	18	C	A
19	P	A	19	P	R
20	C	R	20	P	A
21	C	A	21	C	A
22	C	R	22	P	R
23	P	A	23	P	A
24	P	R	24	C	R
25	C	R	25	P	A
26	P	R	26	P	R
27	P	A	27	C	A
28	C	A	28	C	R

TABELLE 3: Blockrandomisierung

2.4 Patienten

2.4.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Um eine hohe klinische Relevanz der Studienergebnisse zu erzielen, sollte ein möglichst breites Patientenspektrum eingeschlossen werden.

▶ **Einschlusskriterien**

- Indikation zur elektiven Mikrolaryngoskopie oder Panendoskopie
- ASA I, II oder III

▶ **Ausschlusskriterien**

- Alter < 18 oder > 75 Jahre
- ASA IV und V
- Broca-Index (Körpergewicht / Grösse – 100) < 0.6 oder > 1.4
- Aktuelle Clonidin (Catapressan[®])-Medikation
- Kontraindikation für eines der verwendeten Medikamente

2.4.2 Studienausfälle

Insgesamt wurden 4 Patienten/Innen nachträglich aus der Studie ausgeschlossen. Drei Patienten schlossen wir aufgrund unvollständiger Messwerte durch technische Probleme aus. Ein Patient musste nachträglich ausgeschlossen werden, weil ein Elektro-Kauter während des Operationsverlauf eingesetzt wurde, was die Aufzeichnung des eingesetzten Neuromonitorings wegen elektrischer Interferenzen unmöglich machte.

Alle 4 Studienausfälle wurden entsprechend ihrer Randomisierung durch neue Patienten ersetzt.

2.4.3 Demografische Daten

Untersucht wurden insgesamt 56 Patienten der ASA-Klassifikation III. Dabei handelte es sich um Patienten die zur elektiven Mikrolaryngoskopie bzw. Panendoskopie vorgesehen waren. Die demografischen Daten der Studienteilnehmer sind aufgliedert für die Randomisierungsgruppen (C und P, A und R, CA, CR, PA und PR) in nachfolgender Tabelle zusammengefasst.

	Alter	Broca-Index	ASA	m / w
Gesamt (n=56)	58 (19-75)	1.06 (0.67-1.39)	2.32 (±0.61)	46 / 10
C (n=28)	58 (19-75)	1.06 (0.77-1.39)	2.39 (±0.57)	22 / 6
P (n=28)	58 (24-74)	1.05 (0.67-1.38)	2.25 (±0.65)	24 / 4
A (n=28)	52 (24-72)	1.05 (0.75-1.38)	2.36 (±0.62)	22 / 6
R (n=28)	48.5 (19-75)	1.14 (0.67-1.39)	2.29 (±0.60)	24 / 4
CA (n=14)	57.5 (49-72)	1.15 (0.77-1.38)	2.57 (±0.51)	11 / 3
CR (n=14)	58 (19-75)	1.03 (0.77-1.39)	2.21 (±0.58)	11 / 3
PA (n=14)	57.5 (24-72)	1.03 (0.75-1.2)	2.14 (±0.66)	11 / 3
PR (n=14)	59 (41-74)	1.14 (0.67-1.38)	2.36 (±0.63)	13 / 1

TABELLE 4: Demografische Daten der Studienpatienten; Daten sind Mittelwerte (±SA) oder Mediane (Min–Max)

2.5 Operationsverfahren

Mikrolaryngoskopien werden meist im Rahmen der Abklärung pathologischer Prozesse im Pharynx- oder Larynxbereich (z.B. Malignome, Polypen, Leukoplakien, Zysten) durchgeführt. Es handelt sich um einen endoskopischen Eingriff, bei dem -nach Intubation der Trachea durch den Anästhesisten- der Operateur mittels eines Kleinsasserrohrs den Kehlkopf des Patienten einstellt. Das Instrument wird über eine Halterung am Brustkorb abgestützt. Durch das Lumen des Kleinsasserrohrs können nun endoskopische und laserchirurgische Interventionen unter mikroskopischer Sichtkontrolle durchgeführt werden.

Bei der Panendoskopie handelt es sich um einen Eingriff, bei dem zusätzlich Trachea und Ösophagus zur Darstellung kommen. Dieser Eingriff wird häufig zum Tumorstaging vor weitergehenden radikaloperativen Vorgehen (z.B. Laryngektomie) nötig. Häufig werden Probeexzisionen entnommen. Die Panendoskopie umfasst – in unterschiedlicher Reihenfolge – die Mikrolaryngoskopie, eine starre oder flexible Bronchoskopie, eine starre oder flexible Ösophagoskopie sowie eine Pharyngoskopie. Die Operations- und Narkosezeiten sind bei den panendoskopischen Eingriffen entsprechend länger. Die durchschnittliche Operationszeit betrug bei den Mikrolaryngoskopien im Mittel 20.7 min (± 10.0 min) und 47.1 min (± 12.3 min) bei den panendoskopischen Eingriffen. In TABELLE 5 sind die Indikationsstellungen der durchgeführten Eingriffe zusammengefasst.

Indikationen	Mikrolaryngoskopien (n=28)	Panendoskopien (n=28)
V.a. Malignom	12	20
Kontrolle / Ausschluss Tumorrezidiv	4	8
Stimmbandpolypen	9	-
Zysten	3	-

TABELLE 5: Indikationsstellungen der durchgeführten Eingriffe

Sowohl Mikrolaryngoskopien wie auch Panendoskopien gehen mit einer hohen und rasch wechselnden Intensität von Schmerzreizen einher. Intubation, das Einbringen des Kleinsasserrohres, starre oder flexible Bronchoskopie, starre oder flexible Ösophagoskopie, die Pharyngoskopie und die Extubation sind im folgenden jeweils als ein Schmerzstimulus definiert. Im Mittel waren es 3.9 (± 1.3) Schmerzstimuli bei den Mikrolaryngoskopien und 7.6 (± 2.0) bei den Panendoskopien. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Verteilung innerhalb der Gruppen.

	Gesamt	CA	CR	PA	PR
	n = 56	n=14	n=14	n=14	n=14
n Schmerzstimuli	5.8 (± 2.8)	6.1 (± 2.8)	5.6 (± 2.7)	5.5 (± 2.4)	5.7 (± 2.3)

TABELLE 6: Verteilung der Anzahl an Schmerzstimulationen; Daten sind Mittelwerte ($\pm SA$)

2.6 Studienprotokoll

2.6.1 Patientenaufklärung

Alle Patienten wurden zusätzlich zur allgemeinen Anästhesie-Aufklärung mindestens einen Tag vor dem Eingriff über die Ziele der Studie, den Ablauf am Operationstag, die eingesetzten Medikamente samt ihrer Nebenwirkungen, das erweiterte EEG-Monitoring und über die invasive Blutdruckmessung schriftlich und mündlich aufgeklärt.

Die Studienteilnehmer wurden auch über den postoperativen Fragebogen und die visuelle Analogskala (VAS) zur Erfassung des Schmerzempfindens informiert.

Alle Patienten gaben daraufhin Ihre schriftliche Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

2.6.2 Präoperative Phase

In ABBILDUNG 3 ist das präoperative Procedere zusammenfassend dargestellt. Nachfolgend werden die einzelnen Schritte und Massnahmen näher erläutert.

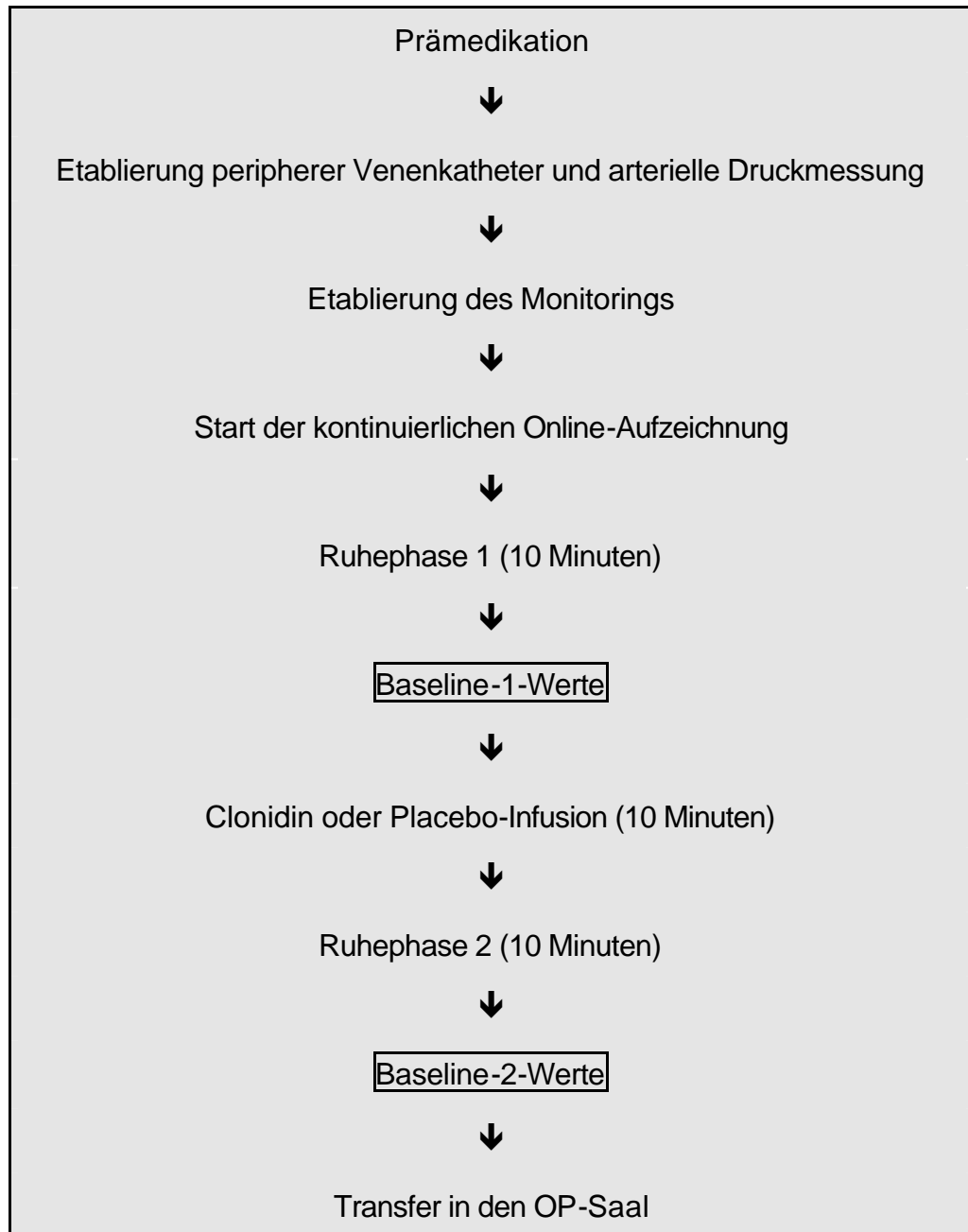


ABBILDUNG 3: Zusammengefasste Darstellung des präoperativen Procederes

▶ *Allgemeine Vorbereitung der Patienten*

Alle Patienten erhielten routinemäßig eine Stunde vor Abruf in den OP Midazolam (Dormicum®) 7.5mg p.o. zur Prämedikation. Patienten in reduziertem Allgemeinzustand oder hohen Alters erhielten 3.75 mg p.o.

Nach Ankunft der Patienten im Aufwachraum wurden noch einmal etwäische Ausschlusskriterien überprüft. Anschließend erfolgte die Anlage eines peripheren Venenkatheters, über den bis zum OP-Beginn 10-15 ml/kg KG Elektrolytgrundlösung (EGL) zum Ausgleich des Nüchterndefizits infundiert wurden. Es wurden Vasofix®-Braunülen (Fa. B. Braun Melsungen AG) der Größe 18 oder 20 G verwendet.

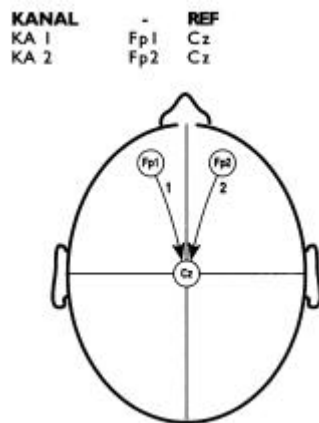
Die Punktion der A. radialis und das Einbringen der Kanüle für die arterielle Druckmessung erfolgte unter Lokalanästhesie. Für die arterielle Druckmessung verwendeten wir Insyte®-Kanülen (Fa. Becton Dickinson, Madrid, Spanien) der Größe 20 G und Drucksysteme der Fa. Medex Medical.

▶ *Etablierung des Standardmonitorings*

Nun folgte die Etablierung des Standardmonitorings (Anästhesie-Monitor AS/3™, Datex-Engström Deutschland GmbH, Achim). Dies beinhaltete die invasive sowie die nicht-invasive Blutdruckmessung, eine 3-Kanal EKG-Ableitung sowie die Pulsoximetrie. Das Monitoring wurde intraoperativ erweitert (s. TABELLE 9).

► *Bispektraler Index*

Die Ableitung des bispektralen Index erfolgte mittels des Aspect A-1000 EEG-Monitors (Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA). Nach Reinigung der Haut wurden Zipprep™-Silberchlorid/Silber-Elektroden (Einweg-Elektroden der Fa. Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA) entsprechend einer der Standard-Montagen über dem rechten und linken präfrontalen Kortex also lateral und überhalb der Augenbrauen (F_{P1},



F_{P1}) angebracht. Die Referenz-Elektrode (C_Z) wurde über dem Vertex in Stirnmitte, knapp unterhalb des Haar-ansatzes angebracht.

Die Kodierungen sind entsprechend dem internationalen 10-20 System.

Die Elektroden-Impedanzen wurden unter 10 000 Ω gehalten.

ABBILDUNG 4: Positionierung der EEG-Elektroden.

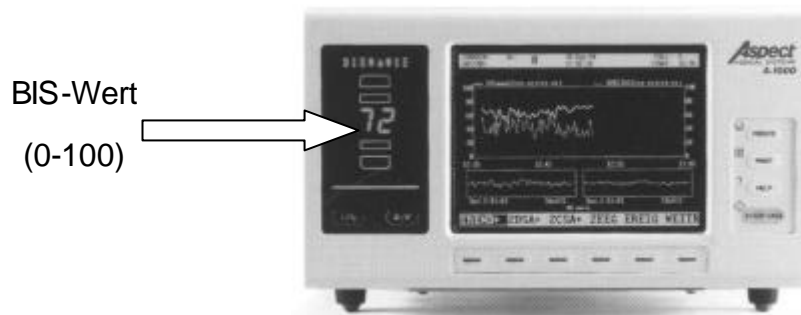
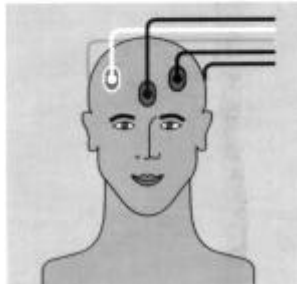
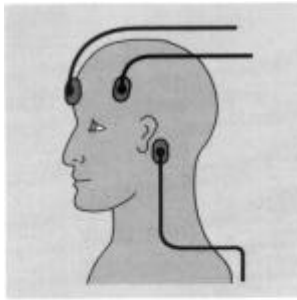


ABBILDUNG 5: Der Aspect A-1000 EEG-Monitor

► Spektrale Eckfrequenz



Für die Ableitung der spektralen Eckfrequenz 90 mittels des pEEG-Monitors (Fa. Dräger, Drägerwerk AG, Lübeck) wurden ebenfalls Zipprep[®]-Einweg-Elektroden verwendet. Die Platzierung der fünf Elektroden erfolgte ebenfalls entsprechend dem internationalen 10-20 System in den Ableitungen A₁, F_{P1}, F_{P2}, F_{P2} und A₂. Die Impedanzen wurden unter 5000 Ω gehalten.

ABBILDUNG 6: Platzierung der pEEG – Elektroden



ABBILDUNG 7: Der Dräger pEEG-Monitor

Im Anhang befinden sich die verwendeten Grundeinstellungen der beiden Monitore. Da bei insgesamt sechs Patienten durch technische Unzulänglichkeiten keine SEF₉₀-Aufzeichnung zur Verfügung stand, gelten bei allen Auswertungen andere n-Zahlen (siehe Ergebnisteil).

▶ **Online - Aufzeichnung**

Alle eingesetzten Geräte und Speicher-PCs wurden nun einem sekunden genauen Uhrenabgleich unterzogen um eine synchronisierte Speicherung der Daten zu ermöglichen. Eine Digitaluhr für die handschriftlichen Dokumentationen wurde ebenfalls mit abgeglichen

Die kontinuierliche Online-Aufzeichnung aller für die spätere Auswertung bestimmter Messwerte konnte nun gestartet werden. Es erfolgte eine Ruhephase von 10 Minuten. Direkt im Anschluss an diese Ruhephase war der Referenzzeitpunkt für die Baseline-1 (Ruhemesswerte).

▶ **Clonidin / Placebo - Gabe**

Die Patienten der Clonidin-Gruppe erhielten jetzt Clonidin ($4\mu\text{g} / \text{kg KG}$ i.v. in 100 ml NaCl 0,9%) über 10 min per Infusomat. Die Placebo-Gruppe erhielt 100 ml NaCl 0.9%. Es erfolgte eine weitere Ruhephase von 10 Minuten. Die jetzt registrierten Messwerte wurden als Baseline-2 (Clonidinwirkung) festgelegt.

Nach dem Transfer der Patienten in den OP-Saal wurde erneut das gesamte Monitoring angeschlossen und die Online-Aufzeichnung konnte fortgeführt werden.

2.6.3 Narkoseeinleitung

Alle Narkosen wurden als total intravenöse Anästhesien (TIVA) durchgeführt. Auf volatile Anästhetika, sowie die Supplementierung durch Lachgas wurde dabei vollständig verzichtet.

Aus Standardisierungsgründen wurden alle Narkosen von dem gleichen Anästhesisten durchgeführt.

Die Einleitung der Narkose erfolgte nach einer ausreichenden Präoxygenisierungsphase mit 100% O₂ nach einem festgelegtem Schema wie es nachfolgend in TABELLE 7 gezeigt ist.

		Narkoseeinleitung		
	Clonidin*	Alfentanil	Remifentanil	Propofol (TCI)
CA	4µg/kg KG	10 µg/kg KG		4.5 µg/ml
CR	4µg/kg KG		<u>Alter < 65</u>	4.5 µg/ml
			0.75 µg/kg/min	
			<u>Alter > 65</u>	
			0.375 µg/kg/min	
PA		14 µg/kg KG		6 µg/ml
PR			<u>Alter < 65</u>	6 µg/ml
			1.0 µg/kg/min	
			<u>Alter > 65</u>	
			0.5 µg/kg/min	

TABELLE 7: Darstellung der verwendeten Einleitungsdosierungen für Alfentanil, Remifentanil und Propofol; *Clonidin wurde 30min vor Einleitung i.v. verabreicht

Dabei wurden nach die Einleitungsdosierungen der verwendeten Opiode Alfentanil und Remifentanil bei den Patienten, die Clonidin erhalten haben, reduziert. Alfentanil von 14 µg/kg KG auf 10 µg/kg KG und Remifentanil bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren von 1.0 µg/kg/min auf 0.75 µg/kg/min und bei Patienten die jünger waren als 65 Jahre von 0.5 µg/kg/min auf 0.375 µg/kg/min.

Auch die Induktionsdosierung des Propofols wurde in der Clonidin-Gruppe von 6 µg/ml (Placebo- Gruppe) auf 4.5 µg/ml (Clonidin-Gruppe) reduziert. Die Dosisanpassungen erfolgten nach Literaturangaben (s. Kap. 2.9.).

Die Applikation von Alfentanil erfolgte klassisch in Form von Bolus-Gaben, Remifentanil wurde über eine kontinuierliche Infusion (Graseby 3400-Spritzenpumpe, Graseby Medizintechnik GmbH, Hamburg) appliziert.

Propofol wurde via Target Controlled Infusion (TCI) verabreicht (Diprifusor™-Spritzenpumpe, Fresenius Vial Medical, Brezins, France). Nach

Erreichen der eingestellten Einleitungskonzentration wurde die Target-Konzentration den klinischen Erfordernissen angepasst.

Nach Erlöschen des Lidreflexes und Überprüfung der Maskenbeatmung wurde zur Muskelrelaxierung Mivacuriumchlorid (Mivacron[®]) in der Dosierung 0.15 mg/kg KG langsam appliziert. Bei 5 Patienten erfolgte die neuromuskuläre Blockade aufgrund bestehender relativer Kontraindikationen mit Rocuronium (Esmeron[®]) 0.6 mg/kg KG. Aus Sicherheitsgründen wurde bei 3 Patienten Succinylcholin in der Dosierung 1.5 mg/kg KG zur Intubation verabreicht.

Nach Wirkungseintritt erfolgte dann eine standardisierte Laryngoskopie von 20 Sekunden Dauer und die darauffolgende orotracheale Intubation. Beatmet wurde volumenkontrolliert (ServoVentilator 900C, Siemens-Elema, Schweden) im IPPV-Modus mit einem Sauerstoff/ Luft-Gemisch (40% O₂).

2.6.4 Narkoseführung

Die Steuerung der Narkose erfolgte ausschließlich nach der klinischen Einschätzung des gleichen, alle Narkosen durchführenden Anästhesisten.

Bei hämodynamischen oder vegetativen Zeichen unzureichender Narkosetiefe wurde die Remifentanil-Infusionsgeschwindigkeit in Schritten von 0.1 oder 0.2 µg/kg/min gesteigert, bzw. ein Alfentanil-Bolus von 5-7 µg/kg KG appliziert. Außerdem konnte die Target-Konzentration des Propofols schrittweise um 0.5-1.0 µg/ml gesteigert werden. Die Werte des BIS und SEF waren dem Anästhesisten nicht bekannt, so dass die Propofol-Konzentration nicht nach den neurophysiologischen Parametern gesteuert werden konnte.

Bei Abfall des systolischen Blutdrucks unter 90 mmHg wurde Propofol entsprechend reduziert und/oder der Vasopressor Akrinor[®] (Theodrenalin/Cafedrin) in Boli zu 0.25 oder 0.5 ml eingesetzt. Ausserdem wurde die Volumengabe mit kristalloiden Infusionslösungen forciert.

Bradykardien wurden je nach Ausgangsherzfrequenz bzw. bei hämodynamischer Wirksamkeit mit 0.25-0.5 mg Atropinsulfat[®] therapiert.

2.6.5 Ausleitungsphase

Kurze Ausleitzeiten waren nicht Ziel dieser Studie. Um standardisierte Bedingungen zu erhalten wurde erst mit dem Ende der chirurgischen Stimulation die Propofol-, wie auch die Opioid-Zufuhr gestoppt. Die Beatmung erfolgte dann mit 100% Sauerstoff. Nach dem Einsetzen der Spontanatmung wurden die Patienten dann nach üblichen klinischen Kriterien extubiert. Dokumentiert wurden die Zeitpunkte des ersten Augenöffnens auf Ansprache während der Ausleitung und die dazugehörige berechnete Target-Konzentration des Propofols („Aufwachkonzentration“). Das Aufwachverhalten wurde mittels eines Score-Systems erfasst.

Aufwachscore	
1	Patient ist noch schläfrig, reagiert verzögert auf laute Ansprache
2	Patient ist wach, reagiert leicht verzögert auf Kommandos
3	Patient ist wach, kooperativ, befolgt alle Anweisungen
4	Patient ist unruhig oder ängstlich
5	Patient ist stark agitiert und unruhig

TABELLE 8: Nach Ramsey modifiziertes Punktesystem zur Erfassung des Aufwachverhaltens

2.6.6 Postoperative Phase

Nach dem Rücktransfer in den AWR wurden die Patienten erneut an das Monitoring angeschlossen. Die Aufzeichnung der Messwerte erfolgte bis 30 Minuten nach der Extubation.

10, 20 und 30 min nach Extubation wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS; 0 = kein Schmerz, 10 = maximal vorstellbarer Schmerz) der postoperative Schmerzverlauf dokumentiert. Bei Bedarf wurde zur A-

nalgesie Piritramid (Dipidor[®]) i.v. oder Paracetamol (Ben-Uron[®]) supp. eingesetzt.

Alle Patienten wurden anhand des im Anhang dargestellten Fragebogens hinsichtlich intraoperativer Wahrnehmungen, sowie dem unmittelbaren postoperativen Befinden befragt.

2.7 Blutentnahmen und Sammelurin

Zur Bestimmung des Propofolspiegels wurden während der Narkoseeinleitung nach Erreichen der eingestellten Target-Konzentration und anschließend alle 5 Minuten Proben aus der Arteria radialis entnommen. Die letzte Blutentnahme erfolgte 1 Minute nach Extubation. Vor der Abnahme des Blutes in 2,7 ml EDTA Monovetten wurden 10 ml Blut aspiriert und verworfen, um eventuelle Verdünnungseffekte zu vermeiden. Die Proben wurden nach der Abnahme sofort in Eiswasser gekühlt und anschließend im Kühlschrank bis zur Bestimmung gelagert. Unglücklicherweise konnte dafür keine Auswertung erfolgen, da die Laboranalyse aus bisher ungeklärten Gründen nicht korrekt durchgeführt werden konnte.

Im Rahmen einer parallel durchgeführten Studie wurden zusätzlich an prädefinierten Zeitpunkten und jeweils eine Minute nach Schmerzreizen arterielle Blutentnahmen (10 ml EDTA-Monovetten) zur Bestimmung von Katecholaminen (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) entnommen, in Eiswasser gekühlt und zusammen mit dem ersten postoperativ abgegebenen Urin (ebenfalls zur Katecholaminbestimmung) direkt in das HPLC-Labor der Universität Tübingen transportiert. Die Monovetten wurden dort umgehend zentrifugiert und anschließend bis zur Bestimmung tiefgekühlt.

2.8 Monitoring und Datenerfassung

2.8.1 Perioperatives Monitoring

Das perioperative Monitoring wurde – wie beschrieben – 30 Minuten vor Operationsbeginn im Aufwachraum begonnen und kontinuierlich bis 30 Minuten nach Extubation fortgeführt.

	AWR präoperativ	OP intraoperativ	AWR postoperativ
Standard – Monitoring (Online)	- MAP, SAP - HF - SpO ₂	- MAP, SAP - HF - SpO ₂ - FiO ₂ - etCO ₂	- MAP, SAP - HF - SpO ₂
EEG – Monitoring (Online)	- BIS - SEF ₉₀	- BIS - SEF ₉₀	- BIS - SEF ₉₀
Weiteres Monitoring		- Propofol- Target- Konz. - Remifentanil Infusionsrate - TOF	
Kontinuierliche Beobachtung des Patienten			

TABELLE 9: Schematische Darstellung des eingesetzten Monitorings

Das Monitoring umfasste prä-, intra- und postoperativ den invasiv gemessenen Blutdruck (MAP und SAP), die Herzfrequenz (HF), die Pulsoximetrie (SpO₂), sowie BIS und SEF₉₀.

Intraoperativ wurden weiterhin die inspiratorische Sauerstoff- Konzentration (FiO₂) und die expiratorische Kohlendioxid- Konzentration (etCO₂) aufgezeichnet.

Die berechnete Propofol-Target-Konzentration, die Remifentanil-Infusionsgeschwindigkeit und der Train-Of-Four-Wert (TOF) wurden im 1-Minuten-Intervall handschriftlich dokumentiert.

Alfentanil und alle anderen eingesetzten Medikamente wurden mit dem genauen Zeitpunkt der Applikation und der eingesetzten Dosierung notiert. Im Anhang befindet sich das speziell für die handschriftliche Dokumentation entworfene OP- Formular.

2.8.2 Online - Datenerfassung

Die Parameter des Standardmonitorings MAP, SAP, HF, SpO₂, FiO₂, und etCO₂ wurden mit der Datex-Speichersoftware (AS/3 UPI PC Data Collection Software, Rev. 2.1., Datex-Engström Deutschland GmbH, Achim) mit einem portablen Notebook online gespeichert. Die Speicherung der BIS-Werte erfolgte ebenfalls PC-gestützt (Software module 3.12, Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA). Für die Erfassung der spektralen Eckfrequenz verwendeten wir die Dräger-PC-Software (pEEG plus für Windows, Version 3.01).

Am Ende der postoperativen Aufzeichnungsphase, also 30 Minuten nach der Extubation, wurden alle gespeicherten Daten gesichert.

2.8.3 Auswertungstabelle

Die Rohdaten der Online-Aufzeichnung wurden in eine Excel-Tabelle (Fa. Microsoft) exportiert. Dann wurden vom Standardmonitoring (Speicherintervall 5 Sekunden) jeweils 4 Werte und von der BIS-Aufzeichnung (Speicherintervall 10 Sekunden) jeweils 2 Werte arithmetisch gemittelt und mit den SEF₉₀-Werten (Speicherintervall 20 Sekunden) in eine ereigniskodierte und zeitsynchronisierte Auswertungstabelle transformiert.

In weiteren Spalten wurden die berechnete Propofol-Target-Konzentration und Remifentanil-Infusionsgeschwindigkeit eingefügt. Im Anhang befinden sich exemplarisch die Auswertungstabelle eines Studienpatienten mit der dazugehörigen graphischen Darstellung der Nar-koseverläufe.

2.9 Pharmakologisches Profil der eingesetzten Substanzen

2.9.1 Total Intravenöse Anästhesie (TIVA)

Alle Narkosen in dieser Studie wurden als reine TIVA durchgeführt. Bei der total intravenösen Anästhesie werden Hypnotika, Opioide und Muskelrelaxanzien nach an pharmakokinetisch orientierten Modellen dosiert verabreicht. Auf den Einsatz von volatilen Anästhetika, sowie auf die Supplementierung durch Lachgas wird dabei vollständig verzichtet. Die Beatmung erfolgt mit einem Sauerstoff-Luftgemisch oder mit reinem Sauerstoff. Das vorrangige Ziel bei der TIVA ist schnell einen „steady-state“-Plasmaspiegel der eingesetzten Substanzen zu erreichen. Die Höhe des Plasmaspiegels soll außerdem zügig variierbar sei, um die Narkosetiefe den jeweiligen klinischen Erfordernissen anpassen zu können. Gerade bei Operationen mit häufig wechselnden Phasen starker nozizeptiver Stimulation und Phasen ohne Schmerzreiz (wie z.B. bei Mikrolaryngoskopien oder Panendoskopien) bietet sich eine TIVA an.

Hierzu werden Substanzen mit schneller Elimination benötigt, die nach initialer Aufsättigung durch Bolusdosen per infusionem kontinuierlich zugeführt werden können.

Die Steuerbarkeit von TIVA konnte vor allem durch die Entwicklung des Hypnotikums Propofol und des kurz wirksamen esterase-metabolisierten Opioids Remifentanyl entscheidend verbessert werden.

2.9.2 Propofol (Disoprivan[®])

Das Injektionsanästhetikum Propofol wurde 1977 als Diprivan[®] in die klinische Praxis eingeführt und wurde aufgrund einer Reihe von unerwünschten Wirkungen (vor allem allergische Reaktionen und starker Injektionsschmerz) mit anderen Lösungvermittlern versetzt und 1984 als Disoprivan[®] neu auf den Markt gebracht.

Propofol ist ein Phenolderivat mit der chemischen Bezeichnung 2,6-Diisopropylphenol. Es ist ein wasserunlösliches Phenol, das in einer

1%-igen Öl in Wasser-Emulsion vorliegt. Die Emulsionslösung enthält Sojabohnenöl (10%), Glycerol (2,25%) und Ei-Lezithin (1,2%).

Die Plasmaeiweissbindung beträgt ca. 98%. Die Pharmakokinetik wird am besten durch ein offenes Zwei-Kompartimenten-Modell beschrieben, wobei die Halbwertszeit des initialen Blutspiegelverlaufs (α -Phase) 1.8 – 4.1 Minuten beträgt. Diese Phase ist durch einen sehr steilen Abfall gekennzeichnet, der auf der schnelle Umverteilung von Propofol in gut durchblutete Gewebe gekennzeichnet ist. Die Eliminationsphase (β -Phase) ist durch einen langsam abfallenden Blutspiegel gekennzeichnet. Dabei beträgt die Eliminations-Halbwertszeit ca. 60-90 Minuten [70,71].

Propofol wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten glucuronidiert. Diese werden zu ca. 87 % über den Urin und zu 2% über die Fäzes ausgeschieden. Dabei zeichnet sich Propofol durch eine hohe metabolische Clearance aus, wobei die Gesamtkörperclearance mit 24-45 ml/kg/min angegeben wird. Da die metabolische Clearance den hepatischen Blutfluß übersteigt, scheinen auch extrahepatische Metabolisierungs- und Eliminierungsmechanismen zu existieren [70,71].

In einem Zwei-Kompartiment-Modell wird die Substanz nach Injektion vom zentralen Kompartiment, dem neben dem Blut auch Organe mit hohem Anteil am Herzzeitvolumen angehören, in periphere Kompartimente mit niedrigerem Blutfluß umverteilt. Das Verteilungsvolumen im steady state bewegt sich zwischen 2,6 und 10 l/kg. Die totale Verteilungsclearance von Propofol liegt mit 3-5 l/min gemessen am Herzzeitvolumen sehr hoch und erklärt klinische Wirkungsveränderungen bei Patienten mit eingeschränktem Herzzeitvolumen. Aus der raschen Umverteilung der Substanz in das periphere Kompartiment resultiert der schnelle Konzentrationsabfall im zentralen Kompartiment, so dass die zur Hypnose erforderliche Konzentration zu Beginn einer Narkose wieder schnell unterschritten wird [70,71].

Das pharmakokinetische Verhalten wird in vielen Studien auch auf der Grundlage eines offenen Dreikompartimentmodells beschrieben. Vor al-

len Dingen zur Theorie der Target Controlled Infusion (TCI) findet dieses Modell Anwendung. Hier befinden sich neben dem zentralen Kompartiment zwei gleichrangige periphere Kompartimente, wobei das Fettgewebe das sogenannte tiefe periphere Kompartiment darstellt und als Speicher für das Pharmakon dient. Nach einer schnellen Umverteilung ($t_{1/2}$: 1 - 8 Min), wird die Eliminationshalbwertszeit zwischen 30 - 70 Minuten angegeben, gefolgt von einer langen terminalen Halbwertszeit (t) von 4 - 23,5 h. Diese Größen werden durch Geschlecht, Lebensalter, Vorerkrankungen und Komedikation beeinflusst [70,71].

Bei kontinuierlicher Zufuhr im Rahmen einer TIVA lässt sich die Elimination durch den Begriff der kontext-sensitiven Halbwertszeit präzisieren. Die kontext-sensitive Halbwertszeit, 1992 als Konzept von Hughes und Mitarbeitern [72] eingeführt, beschreibt diejenige Zeit, die nach Beendigung der kontinuierlichen Infusion verstreicht, bis nur noch 50% der Ausgangskonzentration im zentralen Wirk-Kompartiment vorhanden sind. Der Begriff „Kontext“ bezieht sich auf die Dauer der Applikation. Für Propofol wird die kontext-sensitive Halbwertszeit mit 25 Minuten bei dreistündiger kontinuierlicher Infusion angegeben. Bei einer Infusionsdauer von 8 Stunden sind es 40 Minuten. Die Einleitungs-dosis liegt zwischen 1 und 2.5 mg/kg, die Dosis zur Narkoseaufrechthaltung variiert je nach Adjuvans, richtet sich nach der gewünschten Hypnosetiefe und dem chirurgischen Eingriff. Im Rahmen einer TIVA bewegt sich die Dosierung zwischen 0.75 und 3 mg/kg/min, zur Sedierung variieren die Dosisangaben zwischen 0.25 und 1.0 mg/kg/min. Orientiert man sich an den gemessenen Propofolplasmakonzentrationen, so sind zur Sedierung 0,5 - 1,5 µg/ml, zur Hypnose 2 - 6 µg/ml notwendig [70,71].

Bei Narkoseeinleitung mit Propofol in einer Dosierung von 1,5-2,5 mg/kg wird regelmäßig ein Abfall des systolischen und diastolischen arteriellen Drucks beobachtet, der in den ersten Minuten nach Injektion am stärksten ausgeprägt ist, sich aber bei kontinuierlicher Propofolzufuhr fortsetzt.

Der genaue Wirkmechanismus des Propofols ist nach wie vor unbekannt. Gegenwärtig wird von einem multifaktoriellen Wirkprinzip ausgegangen. Die Korrelation zwischen anästhetischer Potenz und Lipidlöslichkeit wurde von Meyer und Overton postuliert und scheint ebenso eine Rolle zu spielen wie die Theorie der „kritischen Volumina“ [73]. Es konnten außerdem verschiedene Interaktionen des Propofols mit Membranbestandteilen der Nervenzellmembran gezeigt werden. So konnten beispielsweise *Concas et al.* [74] Wirkungen des Propofols mit dem GABA_A-Rezeptor assoziierten Chloridkanal belegen.

► **Target-Controlled-Infusion (TCI)**

In der vorliegenden Studie wurde Propofol via „Target-Controlled-Infusion“ appliziert. Bei der TCI handelt es sich um eine neuentwickelte, mikroprozessorgesteuerte Verabreichung von Propofol, sowohl im Rahmen der Narkoseeinleitung als auch -aufrechterhaltung. Grundlage ist wie schon erwähnt ein offenes Drei-Kompartiment-Modell, das 1985 von *Cockshott* [75] entwickelt wurde.

Anhand der pharmakokinetischen Eigenschaften von Propofol, sowie der angenommenen Verteilung und Elimination wird die zur Erreichung und Erhaltung der gewünschten Targetkonzentration (in $\mu\text{g/ml}$ Blut) berechnet. Dafür wurden spezielle Infusionspumpen entwickelt, wie beispielsweise die in unserer Studie verwendete Graseby 3400-Spritzenpumpe, (Graseby Medizintechnik GmbH, Hamburg). Vor der Einleitung müssen dabei lediglich Alter, Geschlecht, Broca-Gewicht des Patienten und die gewünschte Targetkonzentration eingegeben werden. Die Applikation erfolgt dann automatisch. In aller Regel wird zur Narkoseeinleitung ein Bolus appliziert (z.B. 4 - 8 $\mu\text{g/ml}$ Plasmaspiegel) dessen Injektionsgeschwindigkeit gewählt werden kann. Anschließend wird die Infusionspumpe nach der errechneten Zielkonzentration gesteuert. Dabei kommt es nach dem Einleitungsbolus typischerweise zu einem Infusionsstopp, bis die Zielkonzentration zur Narkoseaufrechterhaltung (z.B. 2 - 6 $\mu\text{g/ml}$ Plasmaspiegel) erreicht wird. Prämedizierte und ältere

Patienten benötigen weniger Propofol, sowohl zur Narkoseeinleitung als auch Aufrechterhaltung [76]. Die Aufwachkonzentration liegt gewöhnlich in einem Bereich von 1.5 - 1.8 µg/ml [77].

In den letzten Jahren wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen [78-82] die Administration des Propofols durch ein EEG-gesteuertes „closed-loop System“ untersucht. Dabei wird die Target-Konzentration des Propofols anhand eines abgeleiteten EEG-Parameters (z.B. BIS) gesteuert. Bis heute konnten sich diese „vollautomatischen Systeme jedoch nicht durchsetzen. Eine Ursache dafür ist sicherlich die reizabhängige und dynamische Hypnosetiefe, die allein mit dem Anästhetikum Propofol nicht konstant aufrecht erhalten werden kann.

2.9.3 Remifentanil (Ultiva[®])

Remifentanil ist ein neuer, sehr kurz wirksamer selektiver Opiat-Rezeptor-Agonist, dessen pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil sich deutlich von anderen potenten Opioiden unterscheidet. Remifentanil stammt chemisch, wie die anderen bekannten Opioide Fentanyl, Alfentanil und Sufentanil, aus der Gruppe der 4-Anilinopiperidine [83].

Der entscheidende strukturelle Unterschied ist jedoch die Einfügung eines Propionsäuremethylesters am Piperidin N. Diese Ester-Gruppe ist für die unterschiedliche Metabolisierung des Remifentanils verantwortlich. Es wird unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion durch ubiquitär vorhandene unspezifische Esterasen aus Blut und Gewebe metabolisiert und daher auch als „Esterase-metabolisiertes-Opioid“ (EMO) bezeichnet [84,85]. Die extrahepatische Hydrolyse ist dabei unabhängig von der Plasmacholinesteraseaktivität und weist keine Sättigungskinetik auf. Es entstehen auf diesem Wege zwei Metaboliten: nach Esterhydrolyse entsteht zu 90% der Hauptmetabolit GI-90291, dessen analgetische Potenz nur noch etwa 1/4600 beträgt und geringe Affinität zum Opiatrezeptor hat. Die Ausscheidung erfolgt unverändert über die Nie-

ren. Der zweite Metabolit GI-94219 entsteht durch N-Dealkylierung, ist aber quantitativ zu vernachlässigen [84,86].

Das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment wird mit 5,7 - 8 l angegeben, die Plasmaclearance von 2,1 - 2,8 l/min liegt im Vergleich zu anderen Opioiden sehr hoch. Bei einer Verteilungshalbwertszeit von 0,9-1,5 min, liegt die Eliminationshalbwertszeit bei weniger als 10 Minuten [87].

Hughes [72] führte die sogenannte kontextsensitive Halbwertszeit (die Zeit bis zur Abnahme auf 50% der ursprünglichen Wirkstoffkonzentration) ein. Dabei unterscheidet sich Remifentanil wesentlich von anderen Opioiden. Mit zunehmender Infusionsdauer nimmt die kontext-sensitive Halbwertszeit von Fentanyl, Alfentanil und Sufentanil weiter zu (z.B. 262,5 Min bei Fentanyl nach 240-minütiger Infusion), während sie bei Remifentanil auch nach 600-minütiger Dauerinfusion konstant niedrig bleibt. Die kurze kontext-sensitive Halbwertszeit von 3 Minuten (gesunde Freiwillige) bzw. 3,65 Minuten (Patienten) unabhängig von der Infusionsdauer ist der entscheidende pharmakokinetische Parameter von Remifentanil im Vergleich zu anderen potenten Opioiden. Daraus erklärt sich der rasche klinische Wirkungsverlust [88-90].

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit wird Remifentanil in aller Regel über eine kontinuierliche Infusion verabreicht. Die Dosierungsempfehlungen für Remifentanil im Rahmen einer TIVA mit Propofol liegen bei Narkoseeinleitung zwischen 0.5 - 1.0 µg/kg als Bolusgabe über mindestens 30 Sekunden oder besser als kontinuierliche Gabe von 1 µg/kg/min. Zur Narkoseaufrechterhaltung werden Konzentrationen von 0.2 - 0.5 µg/kg/min benötigt [89,91]. Höhere Konzentrationen oder Bolusgaben sind häufig verbunden mit vermehrtem Auftreten von Muskelrigidität und Bradykardien [92]. Eine Histaminliberation findet nach Remifentanil-Gabe nicht statt .

Der Terminus „on-off effect“ beschreibt das rasche klinische Aufwachverhalten von Patienten nach total intravenöser Anästhesie mit Remifentanil. Dieses Phänomen bezieht sich nicht nur auf das Wiedererlan-

gen des Bewußtseins und die Wiederkehr der Spontanatmung, sondern auch auf die schlagartig nachlassende Analgesie, was beim perioperativen Management berücksichtigt werden muss. Die Anschlagzeit des Remifentanils wird mit 1,31 bzw. 1,41 Minuten angegeben, gemessen an gesunden Probanden anhand von einem experimentellen Schmerz-Modell bzw. von EEG-Mustern [93,94]

Bei der Dosierung sollten Lebensalter und Idealgewicht berücksichtigt werden. In einem EEG-gesteuerten Modell benötigen Patienten mit zunehmendem Lebensalter bei kontinuierlicher Infusion eine deutlich geringere Dosis um den gleichen opioidabhängigen EEG-Effekt zu erreichen. Das Idealgewicht sollte berücksichtigt werden, weil die Clearance und das Verteilungsvolumen besser mit dem idealen als mit dem tatsächlichen Körpergewicht korrelieren [95]. Als selektiver Opiat-Rezeptor-Agonist besitzt Remifentanil nicht nur analgetische Wirkungen, sondern auch opiattypische Nebenwirkungen wie Atemdepression, Bradykardie, Thoraxrigidität, Übelkeit und Erbrechen. Diese Wirkungen sind durch Naloxon antagonisierbar. Die analgetische Potenz ist der des Fentanyl vergleichbar und ist etwa 14 - 40 mal höher als bei Alfentanil. Die Ergebnisse bezüglich der klinischen Potenz eines Opioids variieren je nachdem, welcher Parameter zur Beurteilung herangezogen wird: die Analgesie, die Atemdepression oder die Opioidkonzentration, die zu einer Reduktion der MAC eines Inhalationsanästhetikums um 50% führt [91,96]. In der vorliegenden Studie wurde Alfentanil ca. 14 mal höher dosiert als Remifentanil, was auf der Arbeit von Jhaveri et al. [97] basiert. Remifentanil zeichnet sich durch eine hervorragende Steuerbarkeit, gute Streszdämpfung und einer großen therapeutischen Breite aus und kann ohne Dosisanpassung auch bei leber- oder niereninsuffizienten Patienten verabreicht werden [89].

2.9.4 Alfentanil (Rapifen[®])

Wie Remifentanil ist Alfentanil ebenfalls ein reiner μ -Rezeptor-Agonist. Die wesentlichen Unterschiede sind in folgender Tabelle aufgelistet.

	Remifentanil	Alfentanil
Eliminations-HWZ	10 min	100 min
Wirk-HWZ	3-4 min	10-15 min
Clearance	3-4 l/min	160 ml/min
Wirkeintritt	1 min	1 min
Metabolisierung	unspez. Esterasen	Leber
Analget. Potenz (bezogen auf Morphin)	100 : 1*	15 : 1

TABELLE 10: Vergleich der pharmakologischen Eckdaten von Remifentanil und Alfentanil (Glaxo Wellcome), *Angaben variieren in der Literatur

2.9.5 Clonidin (Catapressan[®])

Clonidin ist der Prototyp eines zentralen α_2 -Adrenozeptor-Agonisten ($\alpha_1:\alpha_2$ Verhältnis von 200:1) mit antihypertensiver, sedativ-hypnotischer und analgetischer Wirkung. Die Eliminations-HWZ beträgt zwischen 9 und 12 Stunden. Die Metabolisierung erfolgt zu 50% hepatisch zu inaktiven Metaboliten, zu 50% wird Clonidin unverändert über die Nieren ausgeschieden.

Seit der klinischen Einführung als abschwellendes Schnupfenmittel Anfang der 70er Jahre hat sich der Anwendungsbereich stark verändert. Bald darauf war die Hypertonie-Behandlung der klassische Indikationsbereich. Während Clonidin aufgrund verschiedenartiger unerwünschter Wirkungen wie Sedierung, Xerostomie, Bradykardie und einem gefährlich stark ausgeprägten Rebound-Phänomen bei abruptem Absetzen des Medikaments in der breiten Behandlung der arteriellen Hypertonie kaum noch eine Rolle spielt, wird der Indikationsbereich stetig erweitert. Clonidin findet mittlerweile Anwendung in der Therapie und Prophylaxe

der Migräne, in der Opiat- und Alkoholentzugsbehandlung, beim Gilles de la Tourette-Syndrom und bei menopausalen Flush-Syndromen.

Seit einigen Jahren ist Clonidin auch zunehmend in das Blickfeld des anästhesiologischen Interesses gerückt. Hier vor allem in der Behandlung akuter und chronischer Schmerzzustände und als Adjuvans für Allgemein- und Regionalanästhesien (alle Angaben zu Clonidin aus [98-102]).

2.10 Statistische Auswertung

Die Datenauswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Dietz vom Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen.

Bei dem Studiendesign handelt sich um eine zwei-faktoriellen Versuch mit den beiden Einflussvariablen C oder P und A oder R. Das Design ermöglichte sowohl vergleichende Analysen zwischen der Clonidin- und der Placebo-Gruppe (Hauptgruppenanalyse), sowie zwischen den Gruppen CA, CR, PA und PR (Unterguppenanalyse).

Unter Berücksichtigung der gegenseitigen Wechselwirkungen der applizierten Medikamente kamen univariable Varianzanalyse (ANOVA) und multivariable Varianzanalyse (MANOVA) zur Anwendung. Für die rein deskriptive Statistik wurde der Student's t-test und der Wilcoxon-Rangsummentest (Mann-Whitney U.-Test) angewandt. Das Signifikanzniveau α wurde auf 0.05 festgelegt. Die Analysen wurden mit der Statistik-Software JMP[®] (V. 3.2.2, SAS Institute Inc., Cary, NC) durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

Bei den Studienpatienten fanden sich in den jeweiligen Vergleichsgruppen (C vs. P, A vs. R, CA vs. CR vs. PA vs. PR) keine signifikanten Unterschiede in den demografischen Daten Alter, Broca-Index und ASA-Klassifikation. Männer (n=46) waren jedoch deutlich häufiger vertreten als Frauen (n=10).

Im Ergebnisteil stehen am Anfang Betrachtungen der präoperativen Phase (Baseline-Werte, Clonidinwirkung auf die neurophysiologischen Parameter). Dann wird die intraoperative Periode hinsichtlich der prozentualen Verteilung des bispektralen Index und der spektralen Eckfrequenz im Operationszeitraum betrachtet, besonders im Hinblick auf potentielle Awareness-Phasen.

Das Verhalten von BIS und SEF auf einen definierten Schmerzreiz (Laryngoskopie und Intubation) ist Gegenstand einer weiteren Auswertung.

Unabhängig von den einzelnen TIVA-Regimes wird dann eine Korrelation zwischen EEG-Parametern, hämodynamischen Parametern und der berechneten Propofol-Blutkonzentration (TCI) hergestellt.

Es folgt eine Analyse des Aufwachverhaltens der Patienten, des Medikamentenverbrauches und der relevanten Zeiten (Einleitungszeit, Narkosezeit, OP-Zeit, Ausleitungszeit).

Die Resultate einer Befragung der Patienten über intraoperative Erinnerung schließt den Ergebnisteil ab.

3.1 Präoperative Phase

3.1.1 Baseline-Werte

Nach der Ankunft im Aufwachraum und der Etablierung des Standard- und Neuromonitorings wurden nach einer 10-minütigen Ruhephase die Baseline-1-Werte erhoben (Referenzzeitpunkt). Alle Angaben in den nachfolgenden Auswertungen zu prozentualen Veränderungen beziehen sich auf diese Ausgangswerte.

	BIS	SEF₉₀	SAP	MAP	HR
Gesamt (n=56)	97.3 (85.0-98.4)	22.0 (12.0-27.5)	152 (107-218)	93 (53-142)	65 (46-95)
C (n=28)	97.3 (85.0-98.1)	22.0 (12.0-26.0)	164 (109-218)	101 (64-142)	66 (46-95)
P (n=28)	97.4 (89.4-98.4)	21.8 (16.0-27.5)	148 (107-195)	92 (53-122)	65 (48-83)
A (n=28)	97.6 (88.0-98.0)	22.8 (17.5-17.5)	148 (107-218)	92 (53-142)	65 (46-86)
R (n=28)	97.1 (85.0-98.4)	21.3 (12.0-26.5)	162 (123-210)	96 (77-122)	65 (55-95)
CA (n=14)	97.8 (88.0- 98.0)	22.8 (18.5-26.0)	165 (109-218)	107 (64-142)	66 (46-86)
CR (n=14)	97.1 (85.0-98.1)	21.3 (12.0-25.5)	164 (123-210)	99 (77-116)	68 (55-95)
PA (n=14)	97.6 (95.3-98.0)	22.8 (17.5-27.5)	135 (107-195)	87 (53-116)	64 (48-81)
PR (n=14)	97.1 (89.4-98.4)	21.3 (16.0-26.5)	158 (123-189)	94 (83-122)	65 (58-83)

TABELLE 11: Baseline-1-Werte (nach 10-minütiger Ruhephase präoperativ im AWR gemessen); Werte sind Mediane (Min–Max)

Die Ausgangswerte des bispektralen Index, der spektralen Eckfrequenz 90 und der Herzfrequenz zeigten in den verschiedenen Vergleichsgruppen keine relevanten Unterschiede.

Beim SAP war der Median in der Clonidin-Gruppe mit 164 (109-218) höher als in der Placebo-Gruppe mit 148 (107-195). Auch die Remifentanyl-Gruppe zeigte im Median mit 162 (123-210) einen höheren Baseline-SAP als die Alfentanyl-Gruppe 148 (107-218). In den Untergruppen hatten Patienten der PA-Gruppe mit 135 (107-195) den niedrigsten Baseline-1 Wert. Die MAP-Werte verhielten sich entsprechend.

3.1.2 Clonidin-Wirkung

Die unmittelbaren Effekte der Clonidin-Infusion (4 μ g/kg KG), in Kombination mit dem als Prämedikation verabreichten Midazolam, auf den bispektralen Index (BIS) und auf die spektrale Eckfrequenz 90 (SEF₉₀) sind nachfolgend im Vergleich zur Placebo-Gruppe (nur Midazolam) dargestellt.

Berechnet wurde die relative prozentuale Veränderung des Medians ($\Delta\%$) im Vergleich zum Baseline-1-Wert. Die Messwerte wurden 10 Minuten (t_{10}) nach Ende der Clonidin-Infusion, also 20 Minuten (t_{20} =BL2) nach dem Start (t_0) der Applikation registriert.

Für BIS und SEF₉₀ wurden in einem Messzeitraum von 5 Minuten post infusionem (t_{10} - t_{15}) die Mittelwerte berechnet.

Ausserdem wurde die maximale Veränderungen (Minima) der Parameter im gesamten Zeitraum ($t_0 - t_{20}$) bestimmt und verglichen.

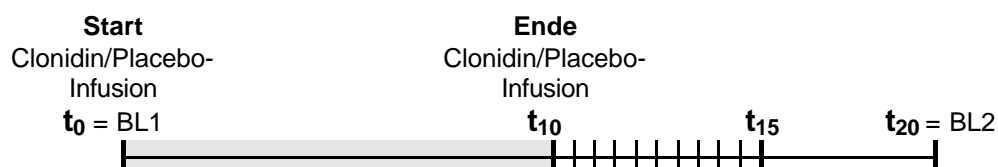


ABBILDUNG 8: Zeitlinie der Clonidin/Placebo-Infusion; Messzeitpunkte (t_0 und t_{20}) bzw. Messzeitraum ($t_{10} - t_{15}$) für BIS und SEF₉₀

► **Clonidin-Effekt auf den bispektralen Index**

	BIS vor Clonidin / Placebo (t_0)	Clo- nidin / Placebo (t_{20})	$\Delta\%$
C (n=28)	97.3 (85.0-98.1)	95.7 (48.2-98.1)	- 1.6
P (n=28)	97.4 (89.4-98.4)	97.3 (81.4-98.4)	- 0.1

TABELLE 12: Mediane Absolutwerte (Minimum-Maximum) des bispektralen Index vor (t_0) und 10 Minuten nach Clonidin bzw. Placebo-Infusion und relative prozentuale ($\Delta\%$) Veränderung

Die mediane Veränderung des bispektralen Index betrug -1.6% in der Clonidin-Gruppe und -0.1% in der Placebo-Gruppe.

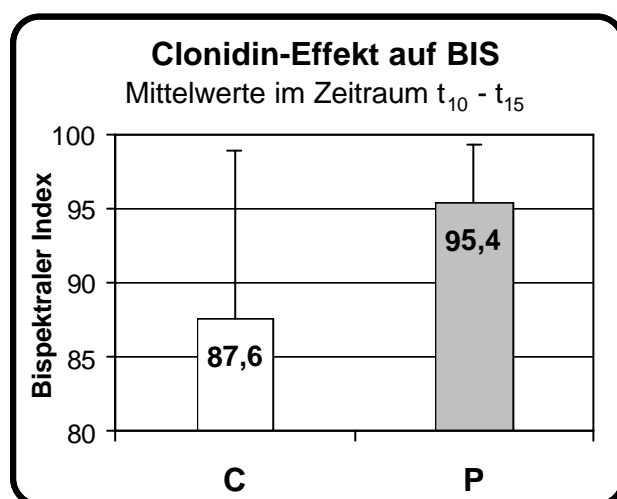


ABBILDUNG 9: Mittelwerte (+SA) des bispektralen Index im Zeitraum von 5 Minuten ($t_{10} - t_{15}$) nach Ende der Clonidin- bzw. Placebo-Infusion

Im Messzeitraum $t_0 - t_{15}$ (5 Minuten post infusionem) zeigte sich ein mittlerer Wert für den bispektralen Index von 87.6 (± 11.3) in der Clonidin-Gruppe verglichen mit 95.4 (± 3.9) in der Placebo-Gruppe (nicht signifikant). Die absoluten Minima des bispektralen Index im gesamten betrachteten Zeitraum von $t_0 - t_{20}$ lagen in der Clonidin-Gruppe im Median bei 81.0 (31.5-97.0), was einer Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert von -20.1% entspricht und bei 91.9 (78.2-97.5) in der Placebo-Gruppe. Dies entspricht einer Veränderung von -6.0%.

► **Clonidin-Effekt auf die spektrale Eckfrequenz 90**

	SEF ₉₀ vor Clonidin / Placebo (BL1)	SEF ₉₀ nach Clonidin / Placebo (BL2)	Δ%
C (n=28)	22.0 (12.0-27.5)	19.5 (6.3-25.3)	- 11.4
P (n=28)	22.0 (12.0-26.0)	20.0 (10.8-26.3)	- 10.0

TABELLE 13: Mediane Absolutwerte (Minimum-Maximum) des bispektralen Index vor (t₀) und 10 Minuten nach Clonidin bzw. Placebo-Infusion und relative prozentuale (D%) Veränderung

Die mediane Veränderung der spektralen Eckfrequenz 90 im Vergleich zum Ausgangswert vor Infusion betrug -11.4% in der Clonidin-Gruppe und -10.0% in der Placebo-Gruppe.

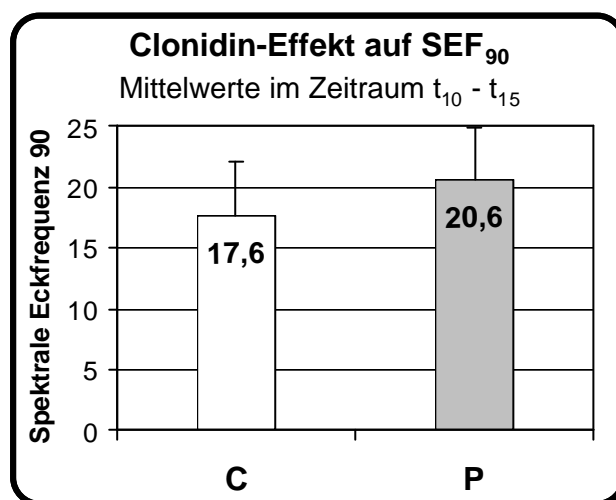


ABBILDUNG 10: Mittelwerte (+SA) der Spektralen Eckfrequenz 90 im Zeitraum von 5 Minuten (t₁₀ – t₁₅) nach Ende der Clonidin- bzw. Placebo-Infusion

Im Messzeitraum 5 Minuten postinfusionem (t₁₀ – t₁₅) zeigte sich ein mittlerer Wert für die Spektrale Eckfrequenz von 17.6 (±4.5) in der Clonidin-Gruppe verglichen mit 20.6 (±4.3) in der Placebo-Gruppe.

Die absoluten Minima der Spektralen Eckfrequenz im gesamten betrachteten Zeitraum von t₀ – t₂₀ lagen in der Clonidin-Gruppe im Median bei 10.8 (5.0-21.0) was einer Veränderung im Vergleich zum Aus-

gangswert von -50.9% entspricht und bei 14.0 (5.8-21.8) in der Placebo-Gruppe. Dies entspricht einer Veränderung von -36.4% .

3.2 Intraoperative Phase

3.2.1 BIS und SEF₉₀ – Mittelwerte zu verschiedenen Messzeitpunkten

Die nachfolgenden Grafiken zeigen zusammenfassend im Überblick die Mittelwerte für den bispektralen Index und die spektrale Eckfrequenz 90 zu verschiedenen Messzeitpunkten in den Vergleichsgruppen CA, CR, PA und PR.

Die Messzeitpunkte im einzelnen sind die Baseline-1-Werte (BL1), Werte bei Start der Narkoseeinleitung (SE), vor und nach Intubation (V Int und N Int), die intraoperativen Mittelwerte (iOP) und die Mittelwerte zum Zeitpunkt der Extubation (Ext).

Standardabweichungen sind in den Grafiken aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

► **BIS – Mittelwerte zu verschiedenen Messzeitpunkten**

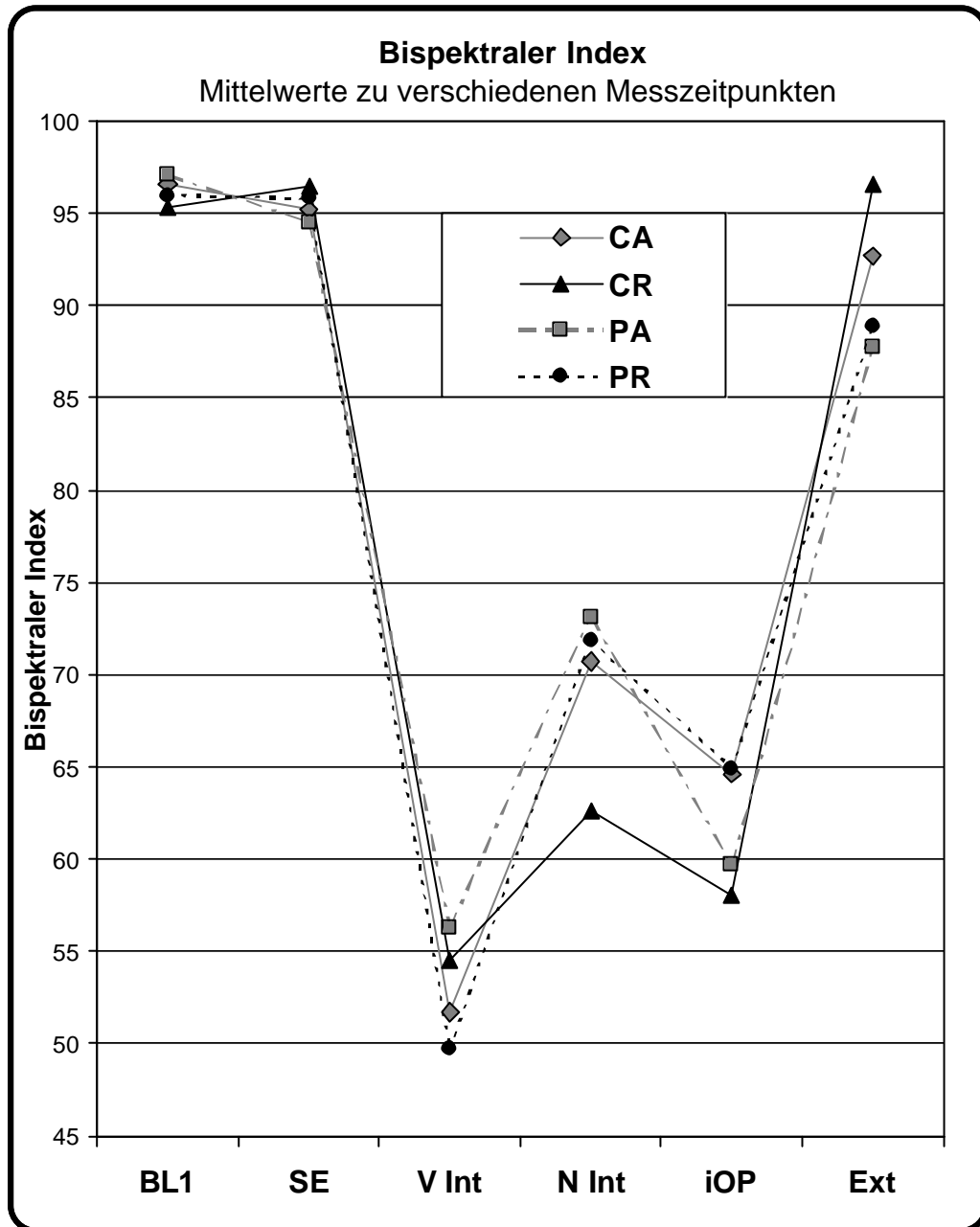


ABBILDUNG 11: Mittelwerte des bispektralen Index zu verschiedenen Messzeitpunkten; BL1 = Baseline, SE = Start Einleitung, V Int = vor Intubation, N Int = Maximalwert innerhalb 2 Minuten nach Intubation, iOP = intraoperativer Mittelwert, Ext = Extubation; Standardabweichungen aus Gründen der Übersicht nicht dargestellt

► *SEF₉₀ - Mittelwerte zu verschiedenen Messzeitpunkten*

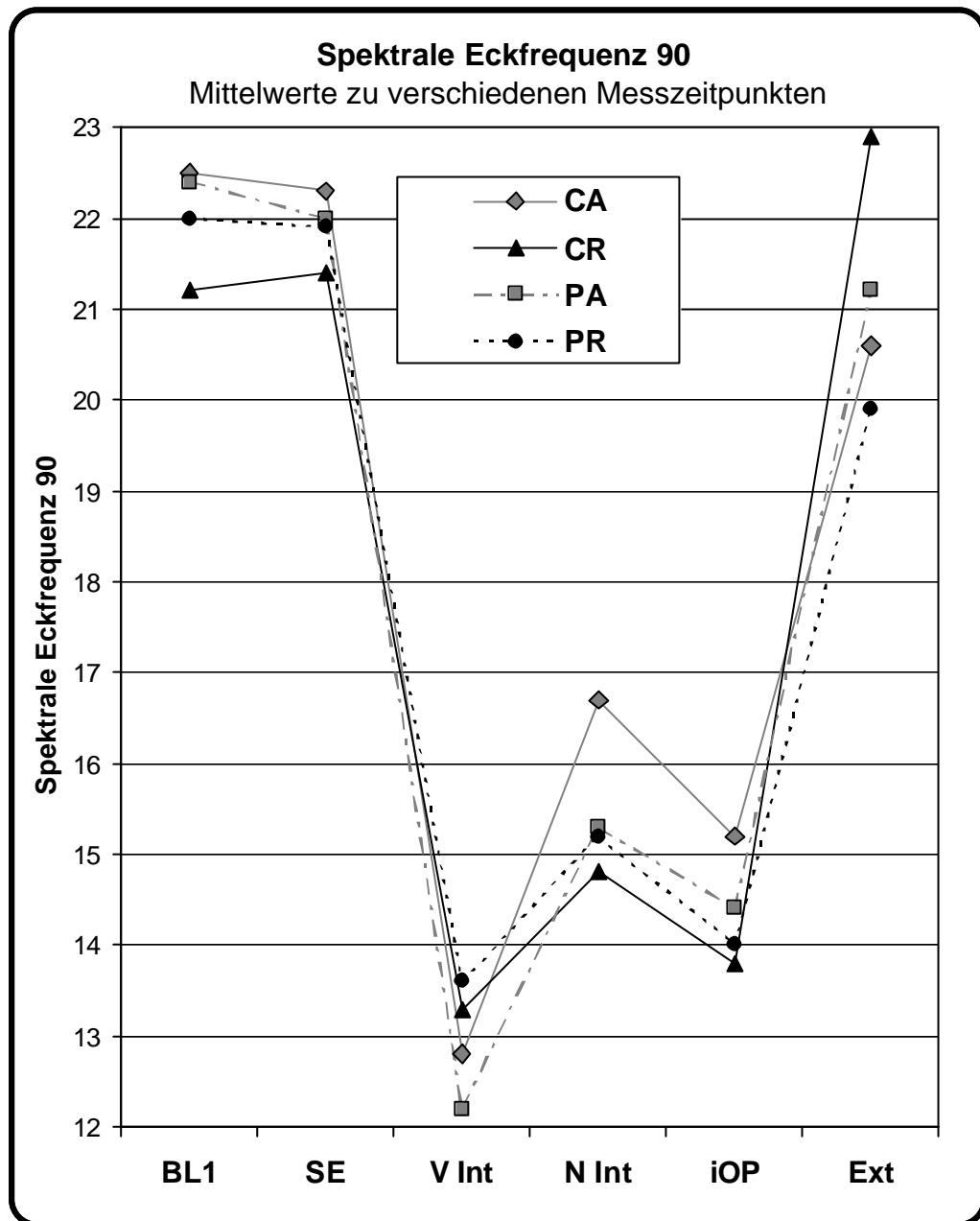


ABBILDUNG 12: Mittelwerte der spektralen Eckfrequenz 90 zu verschiedenen Messzeitpunkten; BL1 = Baseline, SE = Start Einleitung, V Int = vor Intubation, N Int = Maximalwert innerhalb 2 Minuten nach Intubation, iOP = intraoperativer Mittelwert, Ext = Extubation; Standardabweichungen aus Gründen der Übersicht nicht dargestellt

3.2.2 Durchschnittswerte im intraoperativen Verlauf

Alle folgenden Auswertungen beziehen sich auf die reine Operationszeit, vom Beginn der Laryngoskopie bis zum Ende der chirurgischen Massnahmen. Da sich die Patienten während der Einleitungs- wie auch der Ausleitungsphase teilweise in einem Übergangsstadium zwischen tiefer Hypnose und Wachheit befinden, sind hier sowohl Einleit- als auch Ausleitzeiten nicht berücksichtigt.

Nachfolgende Tabelle zeigt die Mittelwerte aller intraoperativ erfassten Messwerte für die verschiedenen Untersuchungsgruppen. Für die neurophysiologischen Parameter bispektraler Index und spektrale Eckfrequenz 90 folgt anschließend eine graphische Darstellung der gefundenen Werte.

	BIS	SEF₉₀*	SAP	MAP	HR
Gesamt (n=56)	61.8 ±12.6	14.3 ±2.0	141 ±21	98 ±16	74 ±14
C (n=28)	61.3 ±12.8	14.5 ±2.2	145 ±22	101 ±16	71 ±11
P (n=28)	62.3 ±12.7	14.2 ±1.9	136 ±19	97 ±15	77 ±16
A (n=28)	62.1 ±15.4	14.7 ±1.9	150 ±17	107 ±13	79 ±13
R (n=28)	61.5 ±9.3	13.9 ±2.1	131 ±21	89 ±14	69 ±12
CA (n=14)	64.6 ±14.3	15.2 ±2.0	153 ±17	108 ±12	74 ±11
CR (n=14)	58.0 ±10.5	13.8 ±2.2	137 ±25	95 ±17	68 ±9
PA (n=14)	59.7 ±16.7	14.4 ±1.7	148 ±17	105 ±14	85 ±12
PR (n=14)	64.8 ±6.5	14.1 ±2.2	125 ±14	85 ±7	70 ±15

TABELLE 14: Intraoperative Mittelwerte (±SA); Messzeitraum von Beginn der Laryngoskopie bis zum Ende der chirurgischen Stimulation; * für SEF₉₀ gelten andere n-Zahlen (siehe Kap. 2.8.1)

► *Intraoperative Mittelwerte des bispektralen Index*

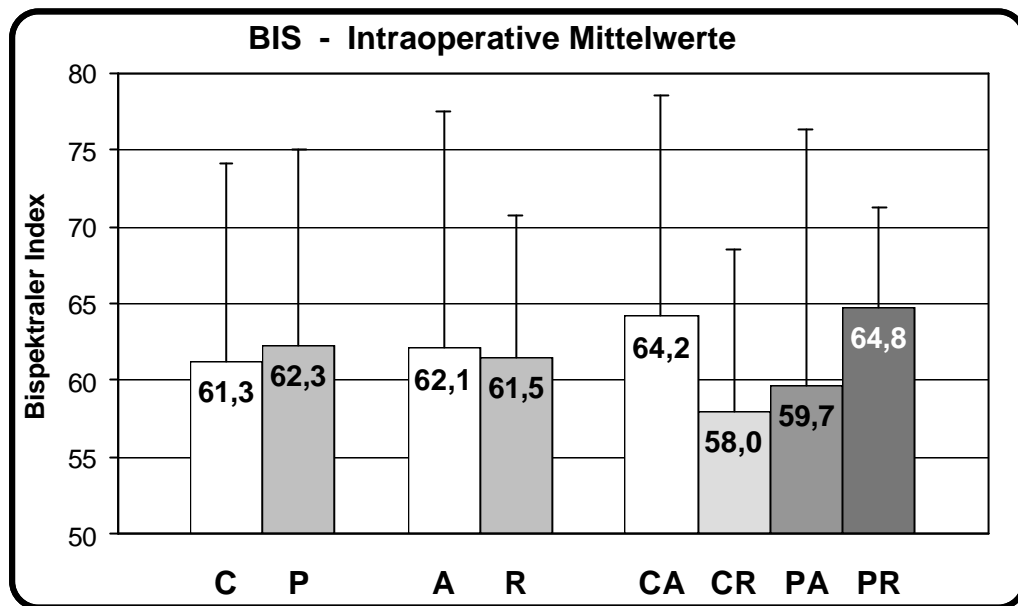


ABBILDUNG 13: Intraoperative Mittelwerte (+SA) des bispektralen Index

Die intraoperativen Mittelwerte des bispektralen Index zeigten in der Hauptgruppenanalyse sowohl im Vergleich Clonidin vs. Placebo als auch im Vergleich Alfentanil vs. Remifentanil keine nennenswerten Unterschiede. Es zeigt sich jedoch, dass die CR-Gruppe mit 58.0 ± 10.5 den deutlich niedrigsten Wert aufweist. Die PA-Patienten waren im Mittel mit 59.7 ± 16.7 ebenfalls noch unterhalb der CA- ($64.2 \pm$) und der PR-Gruppe (64.8 ± 6.5).

Signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) in der Untergruppenanalyse waren jedoch nicht vorhanden.

► Intraoperative Mittelwerte der spektralen Eckfrequenz 90

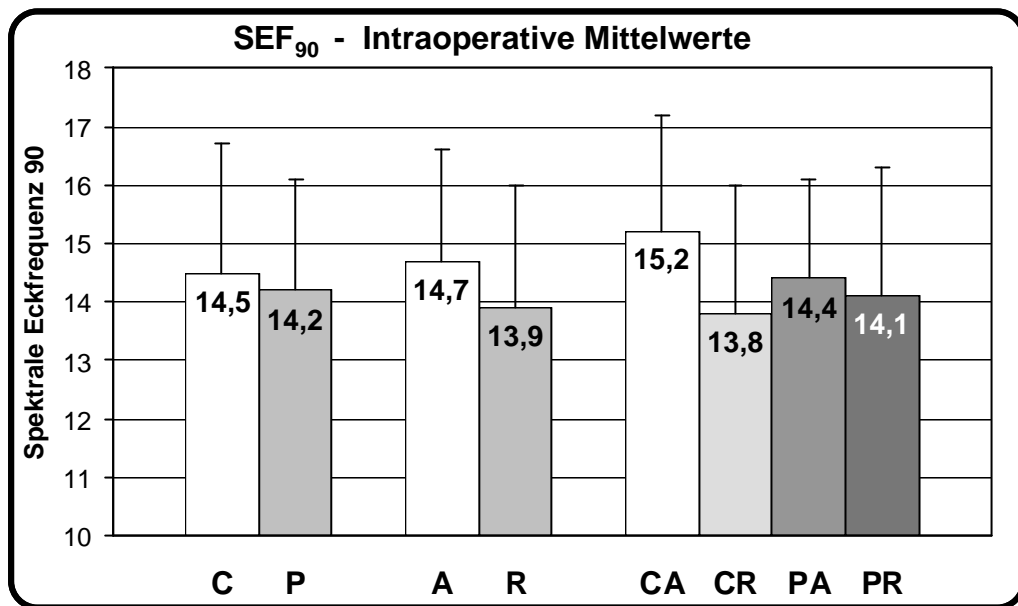


ABBILDUNG 14: Intraoperative Mittelwerte (+SA) der Spektralen Eckfrequenz 90

Die intraoperativen Mittelwerte der spektralen Eckfrequenz 90 zeigten in ähnlicher Weise wie die des bispektralen Index keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich Clonidin vs. Placebo wie auch im Vergleich Alfentanil vs. Remifentanil. Es zeigt sich jedoch ebenfalls dass die CR-Gruppe mit $13,8 \pm 2,2$ den niedrigsten Wert aufweist. Die CA-Patienten zeigten hier mit $15,2 \pm 2,0$ den höchsten Wert.

Auch hier zeigten sich keine signifikanten ($p < 0,05$) Unterschiede.

3.2.3 Prozentuale, intraoperative Verteilung des bispektralen Index

Für die nachfolgenden Analysen wurden für den EEG-Parameter BIS entsprechend Angaben aus der Literatur (siehe Kapitel 2) Grenzbereiche festgelegt. Dabei gilt ein BIS < 40 als inadäquat tiefe Hypnose und ein BIS > 70 als neurophysiologisch inadäquat flache Narkose. Der Bereich des BIS von 40 bis 70 gilt dementsprechend als „idealer Bereich“ während Anästhesien. Für alle Patienten wurde einzeln ermittelt, in wie viel Prozent der OP-Zeit sie sich in einem der jeweiligen Bereiche befanden. Für die Vergleiche zwischen den Untersuchungsgruppen wurden diese Werte dann entsprechend gemittelt. So wurden Aussagen über ein potentiell Awareness-Risiko für die verschiedenen TIVA-Regimes möglich.

Da es sich bei der Beurteilung von Awarenessphasen um intraoperative Probleme handelt, wurden selbstverständlich die Werte während Einleitung und Ausleitung hier nicht berücksichtigt.

Im Anhang befinden sich die Narkoseverläufe mit allen kontinuierlichen Registrierungen für sämtliche Patienten. Diese sind zur Betrachtung von Einzelverläufen sehr interessant.

▶ Hauptgruppenanalyse (Clonidin vs. Placebo)

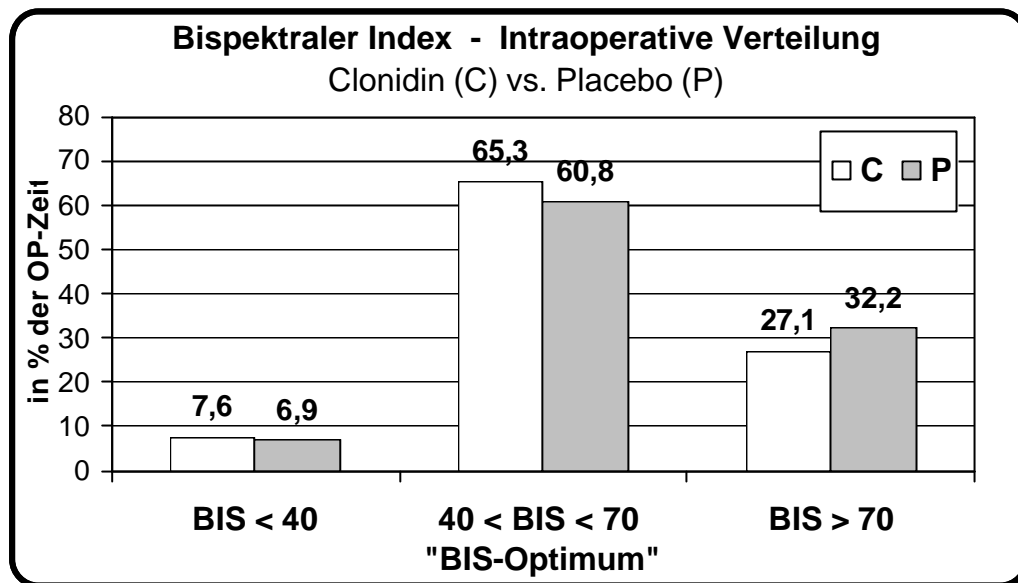


ABBILDUNG 15: Intraoperative Verteilung des bispektralen Index; Einteilung in verschiedene Bereiche (<40, 40-70, >70); alle Werte in Prozent der OP-Zeit

Die Patienten der Clonidin-Gruppe zeigten in insgesamt 65.3% der Operationszeit einen BIS-Wert zwischen 40 und 70. Demgegenüber waren es 60.8% der Operationszeit in der Alfentanil-Gruppe.

BIS-Werte unter 40 wurden in beiden Gruppen etwa gleichhäufig registriert.

Im Bereich eines bispektralen Index über 70 befanden sich die Patienten der Placebo-Gruppe intraoperativ mit 32.2% etwas häufiger als in der Clonidin-Gruppe mit nur 27.1%.

► Hauptgruppenanalyse (Alfentanil vs. Remifentanil)

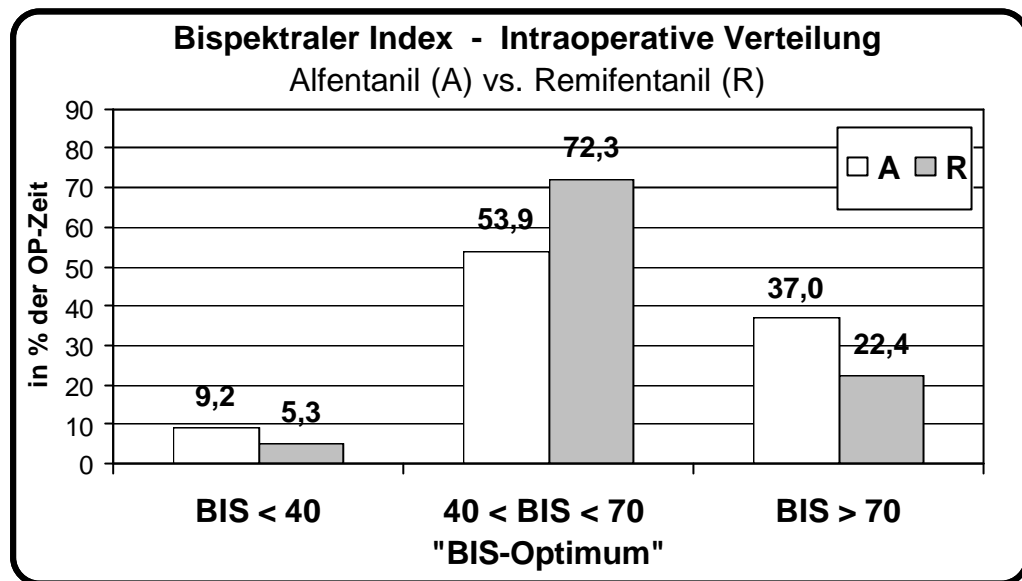


ABBILDUNG 16: Intraoperative Verteilung des bispektralen Index; Einteilung in verschiedene Bereiche (<40, 40-70, >70); alle Werte in Prozent der OP-Zeit

Hier zeigten die Patienten der Remifentanil-Gruppe mit 72.3% einen eindeutig höheren Anteil an der Operationszeit mit einem BIS-Wert zwischen 40 und 70 als die Alfentanil-Gruppe mit nur 53.9% ($p=0.08$).

BIS-Werte unter 40 waren hingegen in der Alfentanil-Gruppe mit 9.2% häufiger als in der Remifentanil-Gruppe mit 5.3%.

Die Patienten der Alfentanil-Gruppe befanden sich insgesamt 37.0% der OP-Zeit über einem BIS von 70, dahingegen war in der Remifentanil-Gruppe dieser Wert nur in 22.4% der OP-Zeit überschritten ($p=0.15$).

Trotz der zum Teil sehr ausgeprägten Unterschiede wurde das Signifikanzniveau von 5% in keinem der Vergleiche erreicht.

► **Untergruppenanalyse (CA vs. CR vs. PA vs. PR)**

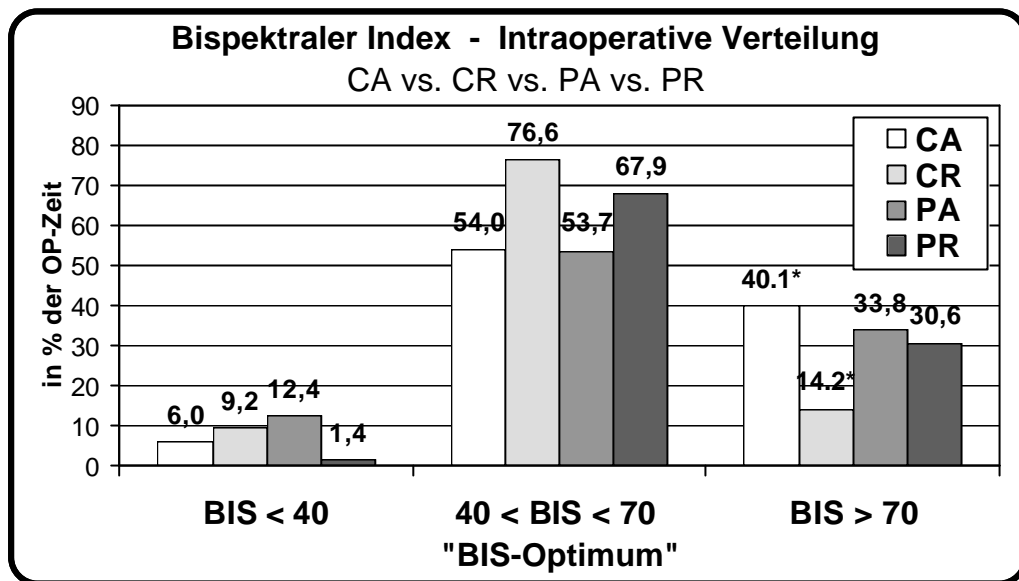


ABBILDUNG 17: Intraoperative Verteilung des Bispektralen Index; Einteilung in verschiedene Bereiche (<40, 40-70, >70); alle Werte in Prozent der OP-Zeit; * $p < 0.05$ für CA vs. CR

Im Vergleich der verschiedenen Untergruppen gab es in allen Bereichen deutliche und auch signifikante Unterschiede.

Im Bereich des idealen bispektralen Index zwischen 40 und 70 hatte die CR-Gruppe mit 76.6% den deutlich höchsten Anteil aller Gruppen. Es folgen PR, CA und PA mit 67.9%, 54.0% bzw. 53.7%.

Bei den BIS-Werten unter 40 fallen vor allem die PA-Gruppe mit 12.4% auf und die PR-Gruppe, die mit 1.4% in diesem Bereich den geringsten Anteil hat.

Ein signifikant höherer Anteil von BIS-Werten über 70 fand sich der CA-Gruppe mit 40.1% der OP-Zeit gegenüber 14.1% in der CR-Gruppe ($p < 0.05$). PA- und PR-Gruppe waren mit 33.8% bzw. 30.6% etwa ebenso häufig in diesem Bereich vertreten.

3.2.4 Prozentuale, intraoperative Verteilung der spektralen Eckfrequenz

Die nachfolgenden Abbildungen stellen nun die intraoperative Verteilung der spektralen Eckfrequenz 90 in verschiedene Bereiche ($SEF_{90} < 8$ = zu tiefe Hypnose; SEF_{90} 8-14 = idealer Bereich; $SEF_{90} > 14$ = zu flache Hypnose, Awareness-Risiko) dar.

► Hauptgruppenanalyse (Clonidin vs. Placebo)

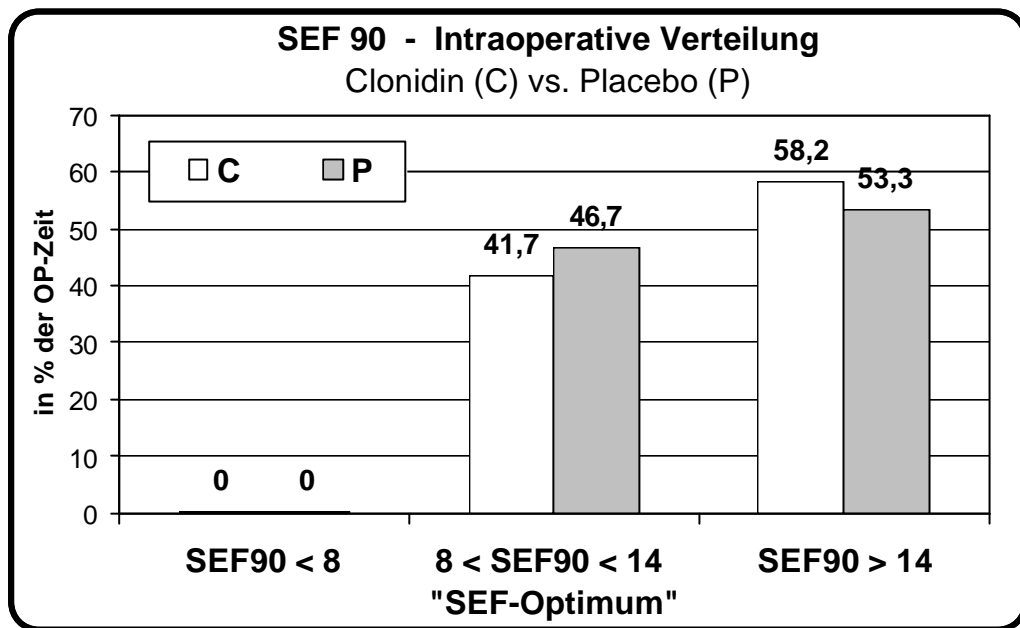


ABBILDUNG 18: Verteilung der Spektralen Eckfrequenz 90; Einteilung in verschiedene Bereiche (<10, 10-14, >14); alle Werte in Prozent der OP-Zeit

Beim Vergleich Clonidin mit Placebo zeigt sich im Bereich der spektralen Eckfrequenz 90 zwischen 8 und 14 einen etwas höheren Anteil in der Placebo-Gruppe (46.7%) als in der Clonidin-Gruppe (41.7%).

Werte über 14 fanden sich dahingegen mit 58.2% der OP-Zeit häufiger in der Clonidin- als in der Placebo-Gruppe.

Im Bereich der spektralen Eckfrequenz 90 unterhalb einem Wert von 8 fanden sich keine Messwerte.

▶ Hauptgruppenanalyse (Alfentanil vs. Remifentanil)

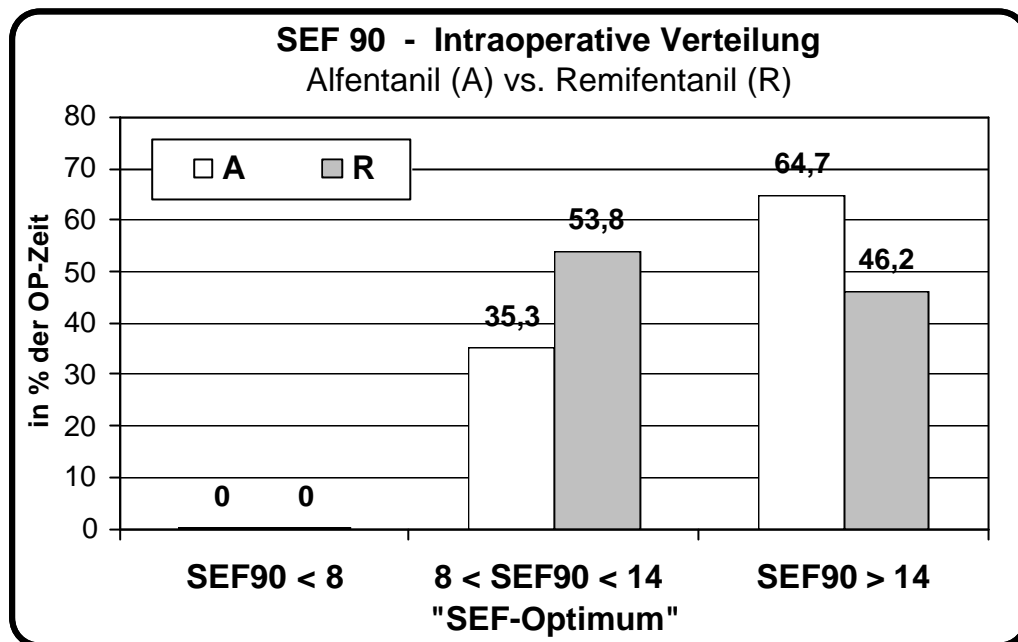


ABBILDUNG 19: Verteilung der spektralen Eckfrequenz 90; Einteilung in verschiedene Bereiche (<10, 10-14, >14); alle Werte in Prozent der OP-Zeit

Die Remifentanil-Gruppe ist hier mit 53,8% der OP-Zeit deutlich länger im optimalen Bereich von 8-14 als die Alfentanil-Gruppe mit 35,8%.

Dementsprechend wurden in 64,7% der Operationszeit bei der Alfentanil-Gruppe SEF₉₀-Werte über 14 registriert, wohingegen dies für die Remifentanil-Gruppe in nur 46,2% der Fall war.

► **Untergruppenanalyse (CA vs. CR vs. PA vs. PR)**

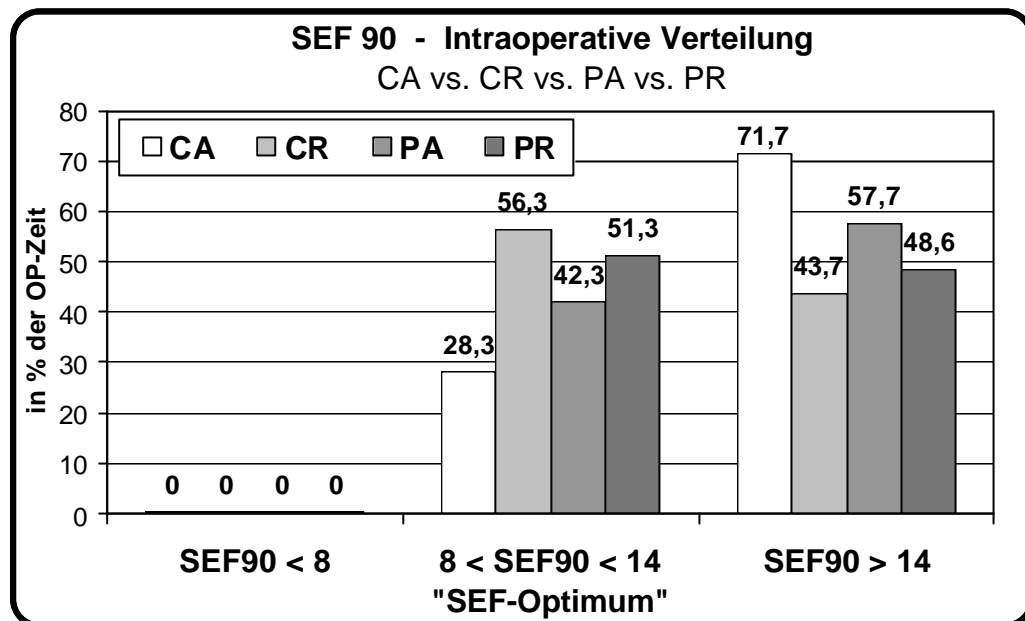


ABBILDUNG 20: Intraoperative Verteilung der Spektralen Eckfrequenz 90; Einteilung in verschiedene Bereiche (<10, 8-14, >14); alle Werte in Prozent der OP-Zeit

In den Untergruppen ist der Anteil der CR-Gruppe im optimalen SEF₉₀-Bereich von 8-14 mit 56.3% am höchsten, in der CA-Gruppe mit 28.3% am niedrigsten.

Im Bereich über 14 fällt der deutliche, jedoch nicht signifikante Unterschied vor allem der CA-Gruppe mit 71.7 Prozent im Vergleich zu PA (57.7%), PR (48.6%) und CR (43.7%) auf.

3.2.5 Analyse der kritischen Bereiche (Awareness-Gefahr)

BIS-Werte über 85 und SEF₉₀-Werte über 16 gelten als Gefahr für potentielle Awareness. In den nachfolgenden Abbildungen wird der prozentuale Anteil der verschiedenen Gruppen für BIS-Werte über 85 und SEF₉₀-Werte über 16 während der intraoperativen Phase dargestellt. Dies ist eines der zentralen Ergebnisse dieser Studie.

► *Bispektraler Index > 85*

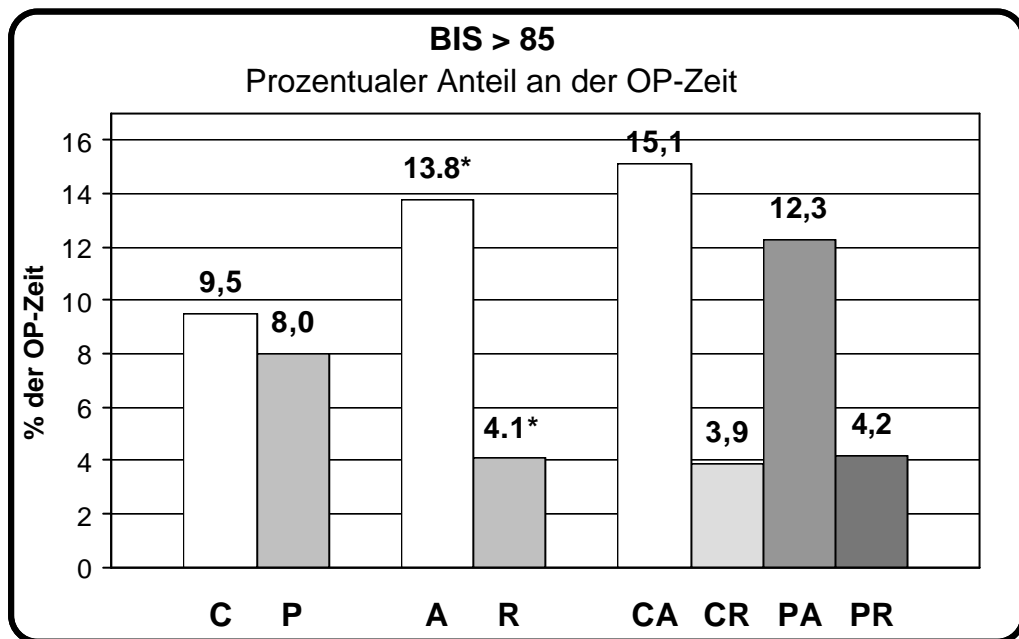


ABBILDUNG 21: Prozentualer Anteil der Operationszeit mit einem bispektralen Index über 85 im Gruppenvergleich; * p=0.05 für A vs. R

Die Alfentanil-Gruppe zeigte hier mit 13.8% der OP-Zeit einen signifikant (p=0.05) höheren Anteil als die Remifentanil-Gruppe mit nur 4.1%.

Auch in den Untergruppen zeigen die Remifentanil-Gruppen CR und PR mit 3.9% bzw 4.2% einen ausgeprägt kleineren prozentualen Anteil an der Operationszeit mit einem BIS über 85 als die Alfentanil-Gruppen CA mit 15.1% und PA mit 12.3%.

► **Spektrale Eckfrequenz 90 > 16**

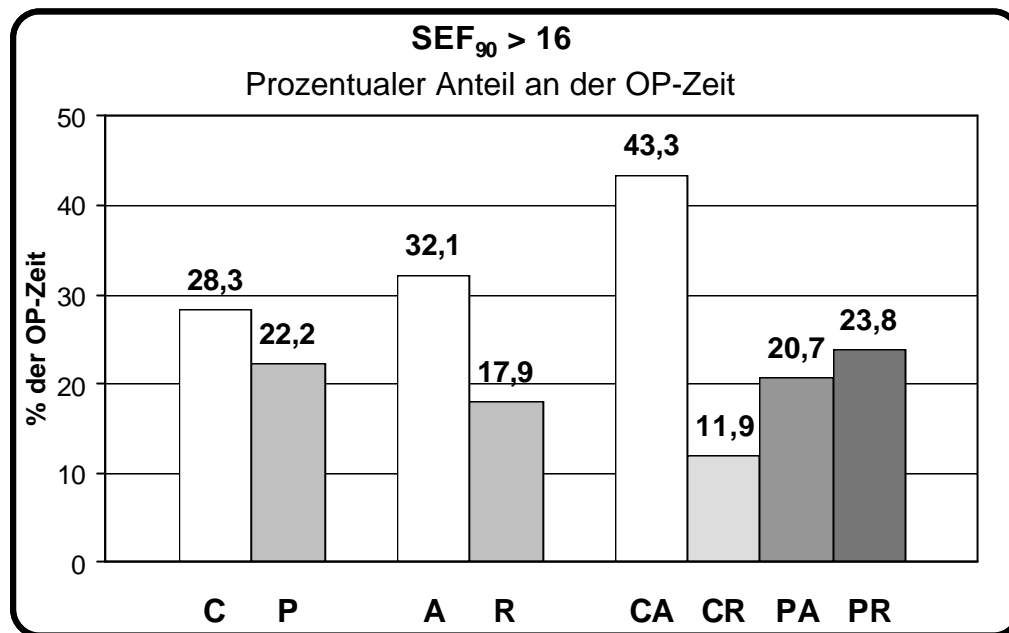


ABBILDUNG 22: Prozentualer Anteil der Operationszeit mit einer spektralen Eckfrequenz über 16 im Gruppenvergleich;

Die Alfentanil-Gruppe ist 32.1% gegenüber 17.9% in der Remifentanil-Gruppe deutlich länger in einem SEF₉₀-Bereich von über 16.

Betrachtet man die Untergruppen, fällt vor allem der mit 43.3% sehr hohe Anteil in der CA-Gruppe auf. Den geringsten prozentualen Anteil findet man hier in der CR-Gruppe mit 11.9%.

3.3 Reaktion auf Laryngoskopie und orotracheale Intubation

Für die folgenden Betrachtungen wurden jeweils die niedrigsten Werte des bispektralen Index und der spektralen Eckfrequenz in einem Zeitraum von zwei Minuten vor Beginn der Laryngoskopie (BIS_{min} und SEF_{90min}) und die höchsten Werte innerhalb von 2 Minuten nach der Intubation (BIS_{max} und SEF_{90max}) zugrunde gelegt. Dieses Vorgehen ermöglicht präzise Aussagen über die maximale Veränderung eines Parameters infolge des Schmerzreizes.

Ergebnisse

3.3.1 Veränderungen des bispektralen Index

Nachfolgende Tabelle zeigt die Veränderungen des bispektralen Index infolge der standardisierten Laryngoskopie und des Intubationsreizes.

In ABBILDUNG 24 und ABBILDUNG 25 sind die Veränderungen graphisch dargestellt.

	BIS_{min} vor Laryngoskopie	BIS_{max} nach Intubation	D BIS abso- lut	D BIS % relativ
Gesamt (n=56)	53.0 (34.0-87.1)	70.5 (40.0-98.1)	+16.3 (-5.0-51.7)	+33.0
C (n=28)	53.5 (39.0-67.0)	65.1 (40.0-98.1)	+7.9 (-5.0-37.1)	+21.7
P (n=28)	53.0 (34.0-87.1)	72.2 (40.9-97.9)	+18.0 (1.0-51.7)	+36.2
A (n=28)	52.2 (34.0-87.1)	71.1 (40.0-98.0)	+16.8 (1.0-39.6)	+36.2
R (n=28)	53.9 (36.0-66.0)	67.7 (40.0-98.1)	+11.6 (-5.0-51.7)	+25.6
CA (n=14)	49.9 (42.0-67.0)	70.6 (46.0-98.0)	+20.0 (1.0-37.1)	+41.5 *
CR (n=14)	54.4 (39.0-66.0)	62.9 (40.0-98.1)	+5.0 (-5.0-36.9)	+15.6 *§
PA (n=14)	55.0 (34.0-87.1)	71.7 (40.0-97.7)	+16.8 (3.9-39.6)	+30.4
PR (n=14)	50.6 (36.9-62.2)	72.6 (44.0-91.6)	+18.7 (1.0-51.7)	+43.5 §

ABBILDUNG 23: Veränderungen des bispektralen Index nach Laryngoskopie und Intubation;; Spalte 1 und 2 zeigen die medianen (Minimum-Maximum) Werte vor Laryngoskopie bzw. nach Intubation; Spalte 3 zeigt den Median (Minimum-Maximum) der absoluten Differenzen; Spalte 4 zeigt den Anstieg der Mediane (Minimum-Maximum) in Prozent

* § p < 0.05 für CR vs. CA und CR vs. PR

► Hauptgruppenanalyse (C vs. P und A vs. R)

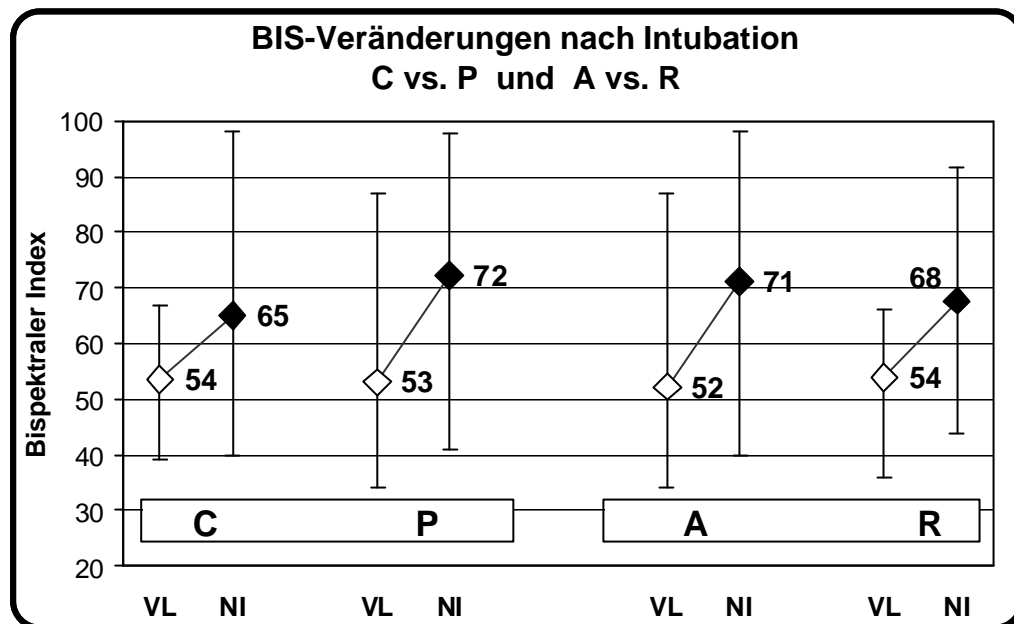


ABBILDUNG 24: Veränderung des bispektralen Index auf Laryngoskopie und Intubation; Werte sind Mediane (Minimum-Maximum); VL = Vor Laryngoskopie, NI = Nach Intubation

Die Medianwerte des bispektralen Index vor der Laryngoskopie und Intubation war in allen Gruppen ähnlich.

Der Anstieg betrug 36.2% (im Median von 53 auf 72) in der Placebo-Gruppe verglichen mit einem Anstieg von nur 21.7% (von 54 auf 65) in der Clonidin-Gruppe.

Die Alfentanil-Gruppe zeigte mit 36.2% (von 52 auf 71) einen deutlich höheren Anstieg des BIS auf den durch Laryngoskopie und Intubation verursachten Schmerzreiz verglichen mit 25.6% (von 54 auf 68) in der Remifentanil-Gruppe.

► **Untergruppenanalyse (CA vs. CR vs. PA vs. PR)**

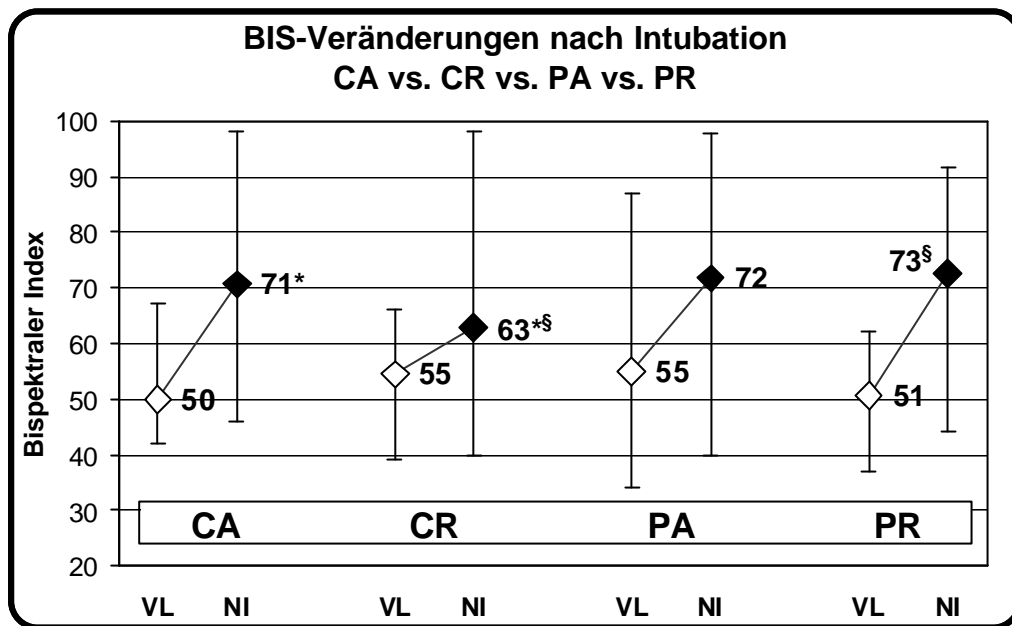


ABBILDUNG 25: Veränderung des bispektralen Index auf Laryngoskopie und Intubation; Werte sind Mediane (Minimum-Maximum); VL = Vor Laryngoskopie, NI = Nach Intubation

*§ $p < 0.05$ für CR vs. CA und CR vs. PR

Der Median des bispektralen Index vor Intubation war in der CA- und in der PR-Gruppe mit 50 bzw. 51 etwas niedriger als in der CR- und PA-Gruppe (jeweils 55).

Der Anstieg des bispektralen Index zeigte sich mit nur 15.6% (im Median von 55 auf 63) am wenigsten ausgeprägt in der CR-Gruppe und war signifikant ($p < 0.05$) geringer gegenüber der PR-Gruppe mit 43.5% (von 51 auf 73) und gegenüber der CA-Gruppe mit 41.5% (von 50 auf 71). Die PA-Gruppe reagierte mit einem BIS-Anstieg von 30.4% (von 55 auf 72).

Nur die CR-Gruppe blieb im Median innerhalb eines idealen bispektralen Index von deutlich unter 70.

3.3.2 Veränderungen der Spektralen Eckfrequenz 90

Nachfolgend sind die Veränderungen der spektralen Eckfrequenz 90 auf Laryngoskopie und Intubationsreiz dargestellt.

	SEF_{90 min} vor Laryngoskopie	SEF_{90 max} nach Intubation	D SEF₉₀ absolut	D SEF₉₀ % relativ
Gesamt (n=50)	12.8 (4.0-18.0)	15.3 (11.0-23.5)	+2.8 (-1.5-16)	+19.5
C (n=24)	13.0 (8.5-17.0)	15.5 (11.0-23.5)	+3.0 (-1.5-10.0)	+19.2
P (n=26)	12.8 (4.0-18.0)	15.0 (12.0-20.0)	+1.8 (0.0-16.0)	+17.2
A (n=26)	12.5 (4.0-15.5)	15.5 (12.0-23.5)	+3.0 (0.0-16.0)	+24.0[§]
R (n=24)	13.3 (8.5-18.0)	14.5 (11.0-19.5)	+1.5 (-1.5-3.5)	+9.0[§]
CA (n=12)	13.0 (9.0-15.0)	16.3 (12.0-23.5)	+3.8 (0.0-10.0)	+25.4[*]
CR (n=12)	12.8 (8.5-17.0)	14.8 (11.0-19.5)	+2.0 (-1.5-3.5)	+15.6
PA (n=14)	12.5 (4.0-15.5)	15.5 (12.0-20.0)	+2.3 (0.5-16.0)	+24.0
PR (n=12)	13.3 (11.5-18)	14.5 (13.0-19.0)	+1.5 (0.0-3.5)	+9.0[*]

ABBILDUNG 26: Veränderungen der spektralen Eckfrequenz 90 nach Laryngoskopie und Intubation; Spalte 1 und 2 zeigen die medianen (Minimum-Maximum) Werte vor Laryngoskopie bzw. nach Intubation; Spalte 3 zeigt den Median (Minimum-Maximum) der absoluten Differenzen; Spalte 4 zeigt den Anstieg der Mediane (Minimum-Maximum) in Prozent

[§] p < 0.05 für A vs. R; * p < 0.05 für CA vs. PR

▶ Hauptgruppenanalyse (C vs. P und A vs. R)

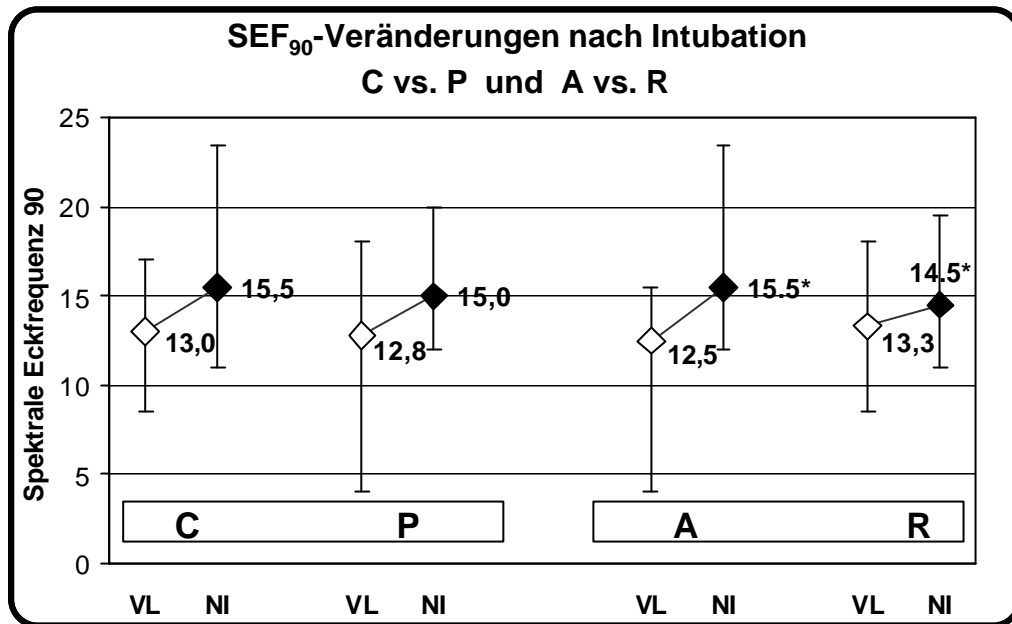


ABBILDUNG 27: Veränderung der spektralen Eckfrequenz auf Laryngoskopie und Intubation; Werte sind Mediane (Minimum-Maximum); VL = Vor Laryngoskopie, NI = Nach Intubation

* $p < 0.05$ für A vs. R

Die spektrale Eckfrequenz 90 vor Laryngoskopie und Intubation war in allen Gruppen vergleichbar.

Einen signifikanten Unterschied ($p < 0.05$) im Anstieg zeigte die Alfentanil-Gruppe mit 24.0% (im Median von 12.5 auf 15.5) gegenüber der Remifentanil-Gruppe mit nur 9.0% (im Median von 13.3 auf 14.5).

Der Anstieg der SEF₉₀ betrug 17.2% (im Median von 12.8 auf 15.0) in der Placebo-Gruppe und war damit vergleichbar mit einem Anstieg von 19.2% (im Median von 13.0 auf 15.5) in der Clonidin-Gruppe.

► **Untergruppenanalyse (CA vs. CR vs. PA vs. PR)**

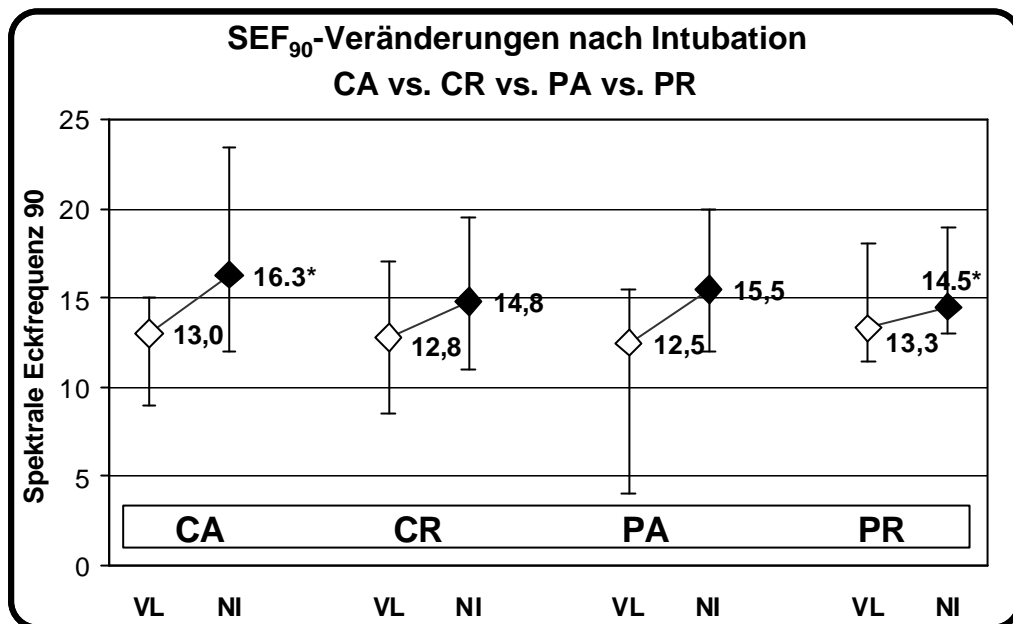


ABBILDUNG 28 : Veränderung der spektralen Eckfrequenz auf Laryngoskopie und Intubation; Werte sind Mediane (Minimum-Maximum); VL = Vor Laryngoskopie, NI = Nach Intubation

* $p < 0.05$ für CA vs. PR

Die SEF₉₀-Werte bewegten sich vor der Intubation im Median zwischen 13.3 in der PR-Gruppe und 12.5 in der PA-Gruppe und zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Den höchsten Anstieg im Vergleich der Untergruppen findet sich in der CA-Gruppe mit 25.4% (im Median von 13.0 auf 16.3). Dies unterscheidet sich signifikant ($p < 0.05$) von der PR-Gruppe. Dort zeigte sich nur ein Anstieg von 9.0% (im Median von 13.3 auf 14.5).

3.3.3 Wahrscheinlichkeit für die Überschreitung definierter Grenzwerte

Mit der Odds-ratio („Chance“ oder „Wahrscheinlichkeits-Rate“) lässt sich das Risiko für das Überschreiten eines bestimmten Grenzwertes (z.B. BIS-Anstieg über 70 nach Intubation) einer Gruppe im Vergleich zu einer anderen beschreiben. Die Odds-ratio entspricht bei kleinen Ri-

siken einer guten Annäherung an das relative Risiko. Das Konfidenzintervall definiert die Spannweite dieses Risikos.

Im folgenden wird die Odds-ratio für das Überschreiten eines bestimmten Grenzwertes der neurophysiologischen Parameter bispektraler Index und Spektrale Eckfrequenz 90 innerhalb 2 Minuten nach Laryngoskopie und Intubation bestimmt. Die Grenzwerte für den bispektralen Index wurden auf 70 bzw. 85 festgelegt, die für die spektrale Eckfrequenz 90 auf 14 bzw. 16.

Um einen Bezug zur hämodynamischen Stressantwort auf den Intubationsreiz herzustellen, wurde zusätzlich die Odds-Ratio für einen BIS-Anstieg über 70 und einen gleichzeitigen Anstieg der Herzfrequenz auf über 40% in Bezug auf den Ausgangswert (Baseline 1) bestimmt.

In den nachfolgenden Tabellen ist jeweils die absolute Anzahl n / n_{gesamt} derjenigen Patienten, die den definierten Grenzwert überschritten haben angegeben. Die Odds-Ratio ist mit dem Konfidenzintervall und dem dazugehörigen Signifikanzniveau jeweils für diejenigen Gruppen angegeben, zwischen welchen ein deutlicher Unterschied auffiel.

► Odds-ratio für einen BIS-Anstieg > 70 („zu wach“)

	C	P	A	R	CA	CR	PA	PR
n _{BIS>70}	10*	18*	15	13	7	3*	8	10*
n _{ges}	28	28	28	28	14	14	14	14

- Odds-ratio
- für **P** ist **3.5**-fach höher (1.2-11.5) als für **C**
($p = 0.03$)
 - für **PR** ist **9.2**-fach höher (1.8-60.5) als für **CR**
($p = 0.01$)
 - für **PA** ist **4.9**-fach höher (1.0-29.6) als für **CR**
($p = 0.06$)

TABELLE 15: Odds-ratio für einen BIS-Anstieg > 70 nach Intubation; n / n_{ges} bezeichnet die absolute Anzahl der Patienten mit einem BIS-Anstieg über 70 in der jeweiligen Gruppe; Angaben des Konfidenzintervalls (KI) und des Signifikanzniveaus (p) in Klammer; * $p < 0.05$ für P vs. C und CR vs. PR

▶ **Odds-ratio für einen BIS-Anstieg > 85 (Awareness-Risiko)**

	C	P	A	R	CA	CR	PA	PR
n BIS>85	4	4	6	2	3	1	3	1
n ges	28	28	28	28	14	14	14	14

Odds-ratio ▶ für **A** ist **1.8**-fach höher (0.6-5.3) als für **R**
(p = 0.3)

▶ für **CA** und **PA** ist **3.6**-fach höher (0.4-77.5) als für **CR**
und **PR** (p = 0.3)

TABELLE 16: Odds-ratio für einen BIS-Anstieg > 85 nach Intubation; n / n_{ges} bezeichnet die absolute Anzahl der Patienten mit einem BIS-Anstieg über 85 in den jeweiligen Gruppen; Angaben des Konfidenzintervalls (KI) und des Signifikanzniveaus (p) in Klammer;

▶ **Odds-ratio für einen SEF₉₀-Anstieg > 14 („zu wach“)**

	C	P	A	R	CA	CR	PA	PR
n SEF>14	18	18	20	16	10	8	10	8
n ges	24	26	26	24	12	12	14	12

Odds-ratio ▶ für **P** ist **1.4**-fach höher (0.4-5.6) als für **C**
(p = 0.6)

▶ für **A** ist **1.8**-fach höher (0.5-6.7) als für **R**
(p = 0.4)

TABELLE 17: Odds-ratio für einen SEF₉₀-Anstieg > 14 nach Intubation; n / n_{ges} bezeichnet die absolute Anzahl der Patienten mit einem SEF₉₀-Anstieg über 14 in den jeweiligen Gruppen; Angaben des Konfidenzintervalls (KI) und des Signifikanzniveaus (p) in Klammer

▶ **Odds-ratio für einen SEF₉₀-Anstieg > 16 (Awareness-Risiko)**

	C	P	A	R	CA	CR	PA	PR
n _{SEF>16}	10	7	10	7	6	4	4	3
n _{ges}	24	26	26	24	12	12	14	12

Odds-ratio ▶ für **P** ist **2.0**-fach höher (0.6-6.6) als für **C**
(p = 0.3)

▶ für **A** ist **1.5**-fach höher (0.4-5.3) als für **R**
(p = 0.5)

TABELLE 18: Odds-ratio für einen SEF₉₀-Anstieg > 16 nach Intubation; n / n_{ges} bezeichnet die absolute Anzahl der Patienten mit einem SEF₉₀-Anstieg über 16 in den jeweiligen Gruppen; Angaben des Konfidenzintervalls (KI) und des Signifikanzniveaus (p) in Klammer

▶ **Odds-ratio für einen BIS-Anstieg über 70 und einen gleichzeitigen Herzfrequenz-Anstieg über 40% der Baseline**

Hier korrelieren BIS-Anstieg und der Anstieg der Herzfrequenz als Antwort auf Laryngoskopie und Intubation.

	C	P	A	R	CA	CR	PA	PR
n _{BIS>70+HR>40%}	4	9	8	5	3	1	5	4
n _{ges}	24	26	26	24	12	12	14	12

Odds-ratio ▶ für **P** ist **3.3**-fach höher (0.9-17.9) als für **C**
(p = 0.1)

▶ für **A** ist **2.2**-fach höher (0.6-12.2) als für **R**
(p = 0.3)

▶ für **PA** ist **7.2**-fach höher (1.0-151.1) als für **CR**
(p = 0.1)

TABELLE 19: Odds-ratio für einen BIS-Anstieg über 70 und einen gleichzeitigen Anstieg der Herzfrequenz über 40% in Bezug zur Baseline-1 nach Intubation; n / n_{ges} bezeichnet die absolute Anzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen; Angaben des Konfidenzintervalls (KI) und des Signifikanzniveaus (p) in Klammer

Insgesamt traten bei 56 Eingriffen 13 Anstiege dieser Art auf. Die mit Abstand geringste Inzidenz war in der CR-Gruppe (1 von 14). Dies im Gegensatz zu der PA-Gruppe (5 von 14!). Sowohl der Einsatz von Remifentanyl (R vs. A), als auch der Zusatz von Clonidin (C vs A) reduzierte das Auftreten dieser potentiell gefährlichen Anstiege.

Auch hier reflektiert die Odds-ratio diesen Zusammenhang anschaulich:

Das Risiko für das Auftreten einer solchen Phase ist bei der Verwendung von PA 7.2-fach höher als bei CR !

3.4 Korrelation von BIS und SEF₉₀ mit anderen Parametern

Grundlage für nachfolgende Analysen war die Fragestellung, ob sich die Narkosetiefe (hier gemessen mit BIS und SEF) durch andere erhobene Parameter wie systolischer Blutdruck (SAP), Herzfrequenz (HF) oder der aktuell eingestellten Propofol-Targetkonzentration (TCI) einschätzen lässt.

3.4.1 Korrelation des bispektralen Index und der spektralen Eckfrequenz 90 mit hämodynamischen Parametern

In den folgenden Graphiken soll ein genereller Zusammenhang zwischen hämodynamischen Parametern (SAP und HF) und den neurophysiologischen Parametern BIS und SEF₉₀ hergestellt werden.

Dabei wurden unabhängig von dem eingesetzten TIVA-Verfahren, die intraoperativen Messwerte (insg. n = 6823) aller Patienten für SAP und HF in prozentualen Bezug zu den jeweiligen Baseline-1-Werten gesetzt. Die Messwerte wurden im Bereich von -40% bis +50% Abweichung in neun Blöcke gruppiert, die jeweils 10% Abweichung umfassen. Allen Werten in diesen Blöcken wurden nun die zeitgleich aufgezeichneten Werte für den bispektralen Index und die spektrale Eckfrequenz 90 zugeordnet und für jeden Block der Mittelwert gebildet. Somit kann der Zusammenhang zwischen der jeweiligen Höhe des SAP bzw. der HF in Bezug zum Ausgangswert und den korrespondierenden Werten von BIS und SEF₉₀ präzise aufgezeigt werden.

► **Korrelation zwischen systolischem Blutdruck, BIS und SEF₉₀**

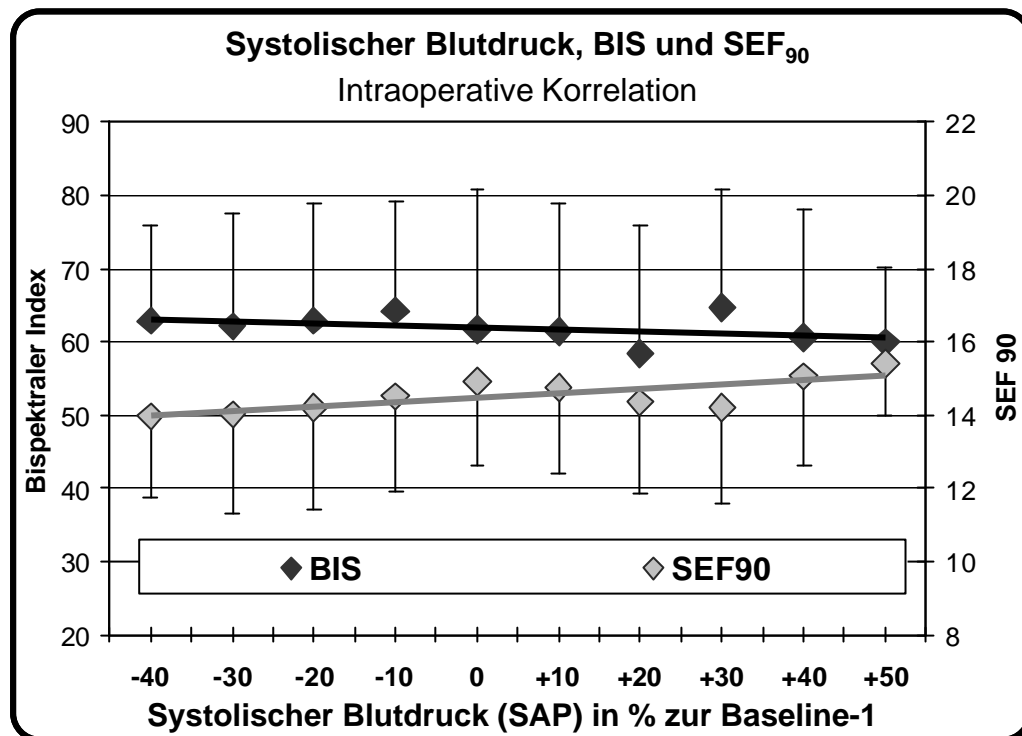


ABBILDUNG 29: Mittelwerte (und jeweils die einfache SA) des bispektralen Index und der spektralen Eckfrequenz bezogen auf intraoperative Blutdruckbereiche zwischen -40 und +50% des Ausgangswertes; durchgehende Linien sind Trendlinien;

Die Trendlinie des bispektralen Index verläuft leicht abfallend. Das bedeutet, dass der bispektrale Index mit steigenden systolischen Blutdruckwerten etwas niedrigere Werte zeigte und somit eine angedeutet eher negative Korrelation (Bestimmtheitsmass* $r^2 = 0.20$) des Bispektralen Index zur Höhe des intraoperativ gemessenen Blutdrucks besteht. Im Gegensatz dazu hat die Trendlinie der spektralen Eckfrequenz 90 eine leicht positive Steigung und deutet auf eine positive Korrelation hin ($r^2 = 0.56$).

Insgesamt ist die Korrelation der EEG-Parameter mit dem SAP aber sehr gering.

* Liefert das Quadrat des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten. Der r^2 -Wert kann als das Verhältnis der Varianz in y zurückgeführt auf die Varianz in x interpretiert werden. Werte grösser 0.5 entsprechen dabei einer positiven Korrelation, Werte kleiner 0.5 einer negativen Korrelation.

► *Korrelation zwischen Herzfrequenz, BIS und SEF₉₀*

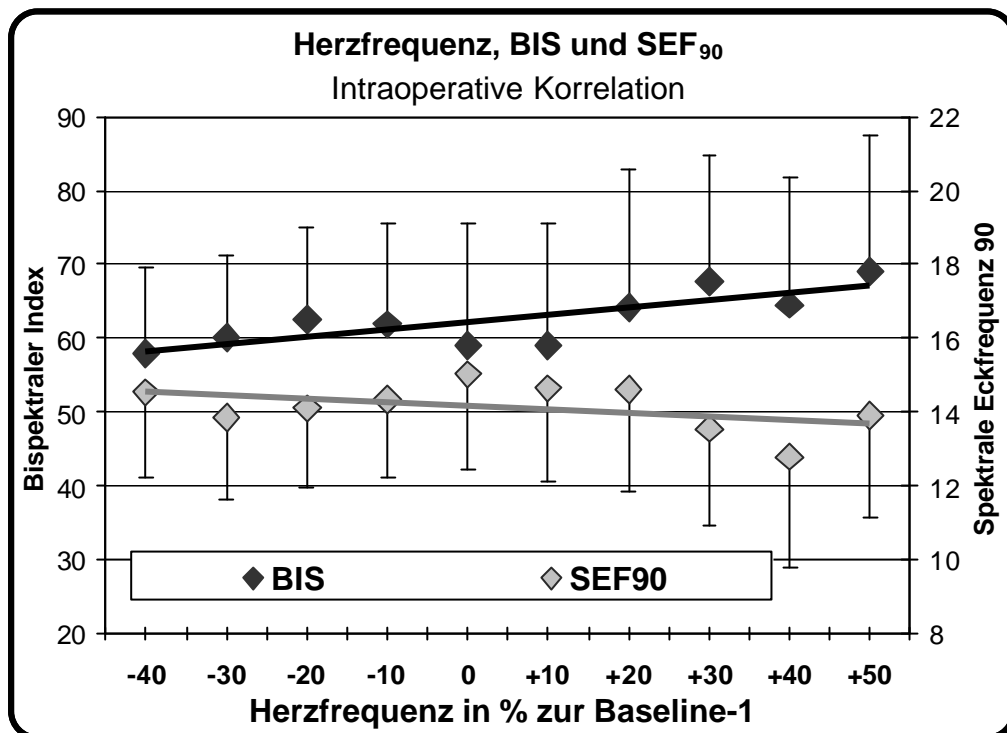


ABBILDUNG 30: Mittelwerte (und jeweils die einfache SA) des bispektralen Index und der spektralen Eckfrequenz bezogen auf intraoperative Herzfrequenzbereiche zwischen -40 und +50% des Ausgangswertes; durchgehende Linien sind Trendlinien

Die Trendlinie des bispektralen Index verläuft leicht ansteigend. Dies bedeutet, dass der bispektrale Index mit steigender Herzfrequenz höhere Werte zeigte und somit eine positive Korrelation ($r^2 = 0.64$) des bispektralen Index zur Höhe der intraoperativ gemessenen Blutdrucks besteht. Im Gegensatz dazu bietet die Trendlinie der spektralen Eckfrequenz 90 eine leicht negative Steigung und deutet auf eine negative Korrelation hin ($r^2 = 0.19$).

Insgesamt betrachtet findet sich auch hier ein eher schwach und ungleichmässig ausgeprägter Zusammenhang der Variablen.

3.4.2 Korrelation der Propofol-Targetkonzentration (TCI) mit bispektralem Index und spektraler Eckfrequenz 90

Dabei wurden die berechneten Propofol-Targetkonzentrationen (TCI-Einstellung am Diprifusor, Bereich: 2 -10 $\mu\text{g/ml}$) in Bezug zu den synchron gemessenen Werten für BIS und SEF₉₀ gesetzt.

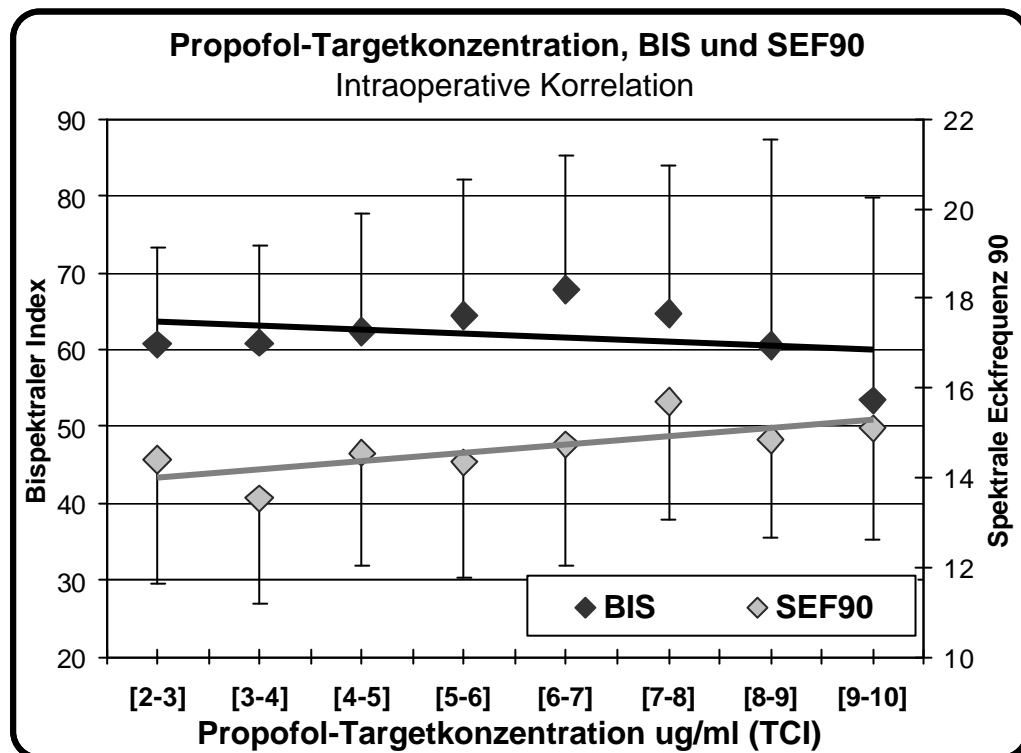


ABBILDUNG 31: Mittelwerte (und jeweils die einfache SA) des Bispektralen Index und der Spektralen Eckfrequenz in Abhängigkeit der berechneten Propofol-Targetkonzentration ; durchgehende Linien sind Trendlinien;

Der bispektrale Index zeigt zunehmende Mittelwerte bis in einen Bereich der Propofol-Targetkonzentration von [6-7 $\mu\text{g/ml}$]. Bei höheren Konzentrationen zeigen die BIS-Werte eine abnehmende Tendenz.

Im Gegensatz dazu zeigt die spektrale Eckfrequenz relativ konstante, leicht ansteigende Werte bei ansteigender Propofol-Targetkonzentration. Diese Auswertung zeigt, dass für unsere Studienpatienten eine Aussage über die Hypnose-tiefe (BIS / SEF) allein ausgehend von den errechneten TCI-Werten nicht möglich war.

3.4.3 Einführung einer Matrix (SP-Matrix) zur Interpretation und Steuerung intraoperativer BIS- und SAP-Werte

In Anlehnung an *Gurman* wird hier eine modifizierte Matrix vorgestellt, die dem narkoseführenden Anästhesisten bei der Einschätzung des Narkosezustands des Patienten und der entsprechenden Auswahl geeigneter Maßnahmen unterstützen kann. Der Bezug zwischen dem Sedierungsgrad (S=“Sedation“) und dem systolischen Blutdruck (P=“Pressure“) wird durch die SP-Matrix hergestellt.

Die Indizes für S und P bedeuten dabei im Einzelnen:

Sedation	u	=	„under-sedated“, BIS > 70
	i	=	„ideal sedated“, BIS zwischen 40 und 70
	o	=	„over-sedated“, BIS < 40
Pressure	u	=	„under“ -20% der Baseline
	i	=	„ideal“ zwischen -20% und +20% der Baseline
	o	=	„over“ +20% der Baseline

	SAP > 20 %	SAP normal „ideal“	SAP < 20%
BIS > 70	S _u P _o	S _u P _i	S _u P _u
BIS 40 – 70 „ideal“	S _i P _o	S _i P _i „Ideal“	S _i P _u
BIS < 40	S _o P _o	S _o P _i	S _o P _u

ABBILDUNG 32: SP-Matrix; in Anlehnung an die Gurman-Matrix; SAP in Prozent zu den präoperativen Ausgangswerten (Baseline-1)

Durch Zuordnung zu einem der gezeigten SP-Matrix-Bereiche wird überprüft, wie hoch der jeweilige mittlere prozentuale Anteil der Operationszeit in den verschiedenen Untersuchungsgruppen variiert.

Diese in Anlehnung an die zweidimensionale Gurman-Matrix [42] entworfene SP-Matrix kann gleichzeitig zur differenzierten Steuerung einer Narkose (siehe Diskussion) herangezogen werden, sofern die Ableitung des bispektralen Index zur Verfügung steht.

► **Hauptgruppenanalyse (C vs. P)**

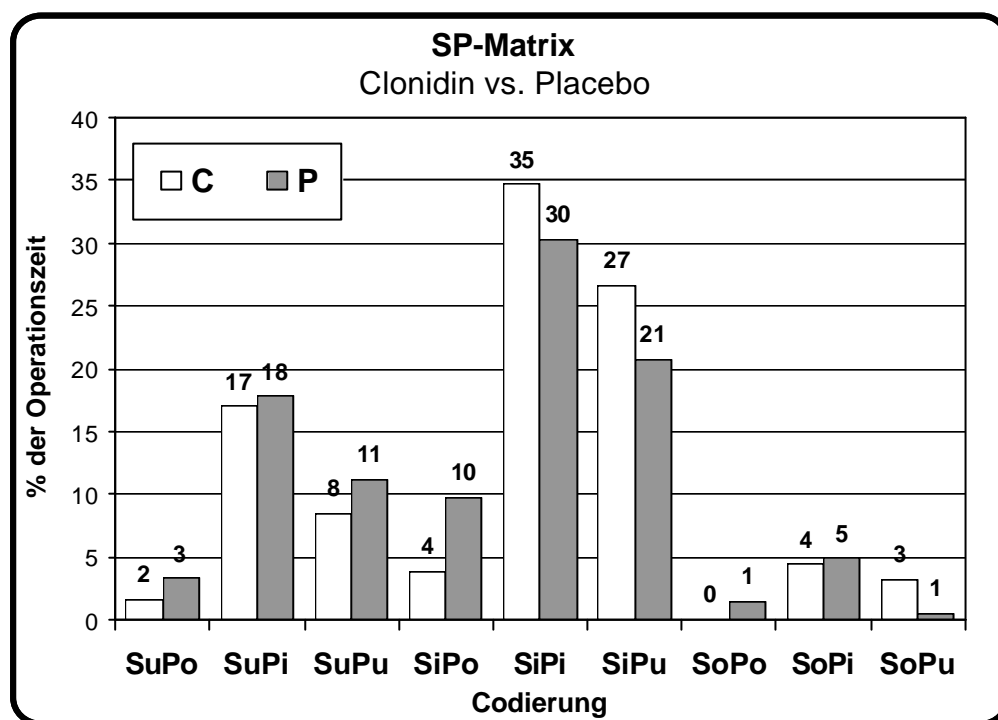


ABBILDUNG 33: SP-Matrix; Intraoperative Verteilung in Prozent der Operationszeit

Hauptsächlich waren die Patienten intraoperativ in den Bereichen SP_i (Sedation ideal, Pressure ideal), SP_u (Sedation ideal, Pressure under) und im Bereich S_uP_i (Sedation under, Pressure ideal) vertreten.

Im „Ideal“-Bereich befand sich die Clonidin-Gruppe in 35% der OP-Zeit, verglichen mit 30% in der Placebo-Gruppe. Insgesamt findet die Anwendung dieser Matrix im Vergleich dieser beiden Gruppen keine eindeutigen Unterschiede.

► Hauptgruppenanalyse (A vs. R)

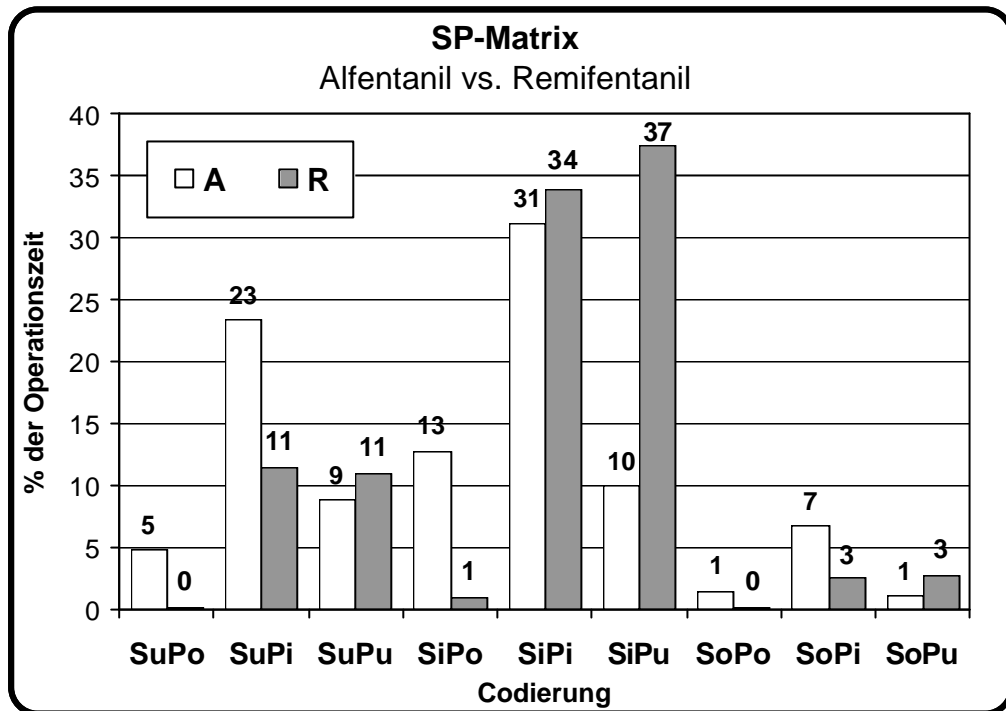


ABBILDUNG 34: SP-Matrix; Intraoperative Verteilung in Prozent der Operationszeit

Beim Vergleich Alfentanil vs. Remifentanil finden sich jedoch deutliche Unterschiede. Besonders auffällig ist hier der sehr hohe Anteil der OP-Zeit der Remifentanil-Gruppe im Bereich S_{Pu} , also Phasen mit idealer Sedierung und einem SAP unterhalb von 20% im Vergleich zur Baseline.

Im Bereich S_{uPi} zeigt sich ein deutlich höherer Anteil der Alfentanil-Patienten.

Beide Gruppen befinden sich nur rund ein Drittel der Narkosezeit in dem definierten Idealbereich S_{iPi} .

► *Untergruppenanalyse (CA vs. CR vs. PA vs. PR)*

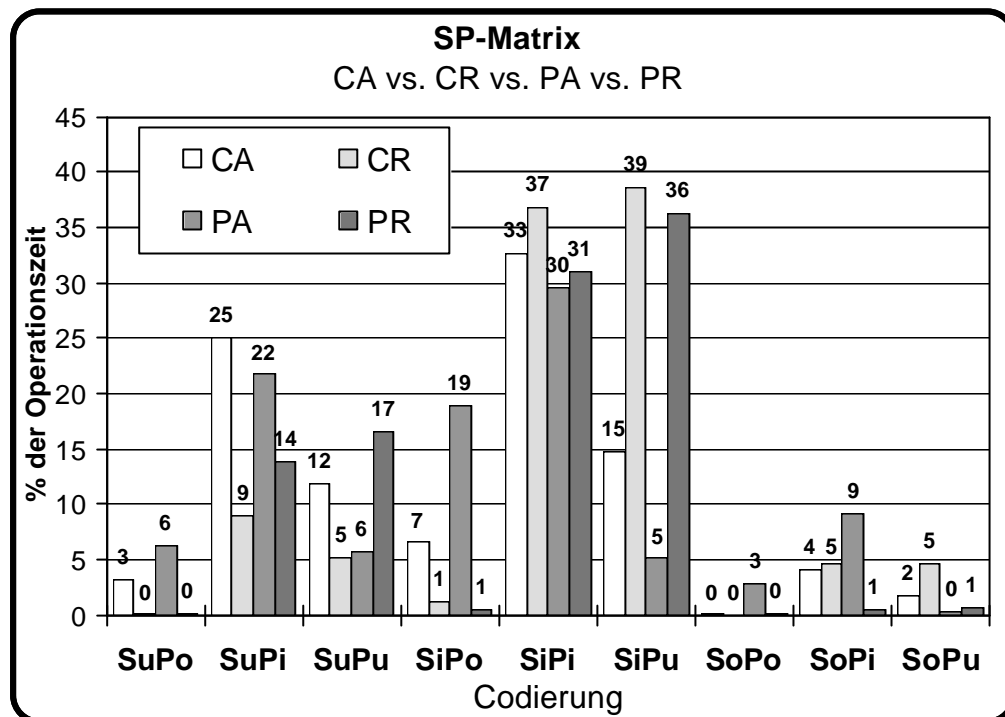


ABBILDUNG 35: SP-Matrix; Intraoperative Verteilung in Prozent der Operationszeit

Interessant ist der Vergleich der Untergruppen vor allem hinsichtlich des S_iP_u -Bereiches. Dort zeigen die TIVA-Regimes mit Remifentanyl (CR 39% und PR 36%) einen auffallend höheren prozentualen Anteil an der Operationszeit, wohingegen die Alfentanilgruppen vor allem im Bereich der inadäquaten Sedierung (S_uP_i) dominieren (CA 25% und PA 22%).

3.4.4 Odds-ratio für intraoperative Phasen mit BIS > 70 und HF > 25% zur Baseline über 3 Minuten

	C	P	A	R	CA	CR	PA	PR
n _{BIS>70+HF>25%}	5*	13*	12*	6*	4	1*	8*	5
n _{ges}	28	28	28	28	14	14	14	14

- Odds-ratio
- ▶ für **P** ist **4.9**-fach höher (1.36-26.2) als für **C**
(p = 0.01)
 - ▶ für **A** ist **3.6**-fach höher (1.0-18.9) als für **R**
(p = 0.01)
 - ▶ für **PA** ist **17.3**-fach höher (2.41-361.6) als für **CR**
(p = 0.003)

TABELLE 20: Odds-ratio für einen intraoperativen BIS-Anstieg > 70 und einen gleichzeitigen Anstieg der HF über 25% zur Baseline; n / n_{ges} bezeichnet die absolute Anzahl der Patienten mit einer oder mehrerer solcher Phasen über 3 Minuten in der jeweiligen Gruppe; Angaben des Konfidenzintervalls (KI) und des Signifikanzniveaus (p) in Klammer; * p < 0.05 für P vs. C, A vs. R und PA vs. CR

Um einen Anhaltspunkt für klinisch relevante Phasen für die Gefahr intraoperativer Wachheit zu bekommen, wurde das gemeinsame Überschreiten von definierten Grenzwerten beurteilt, die über einen Zeitraum von drei Minuten anhielten. Grenzwerte waren ein BIS > 70 und eine Herzfrequenz über 25% vom Ausgangswert über mindestens 3 Minuten. Insgesamt traten bei 56 Eingriffen 18 (!) Episoden dieser Art auf (32%). Die mit Abstand geringste Inzidenz war in der CR-Gruppe (1 von 14; p>0,05). Im Gegensatz dazu fanden wir diese Phasen in der PA-Gruppe in 8 von 14 Patienten.

Sowohl der Einsatz von Remifentanyl (R vs. A), als auch der Zusatz von Clonidin (C vs A) reduzierte das Auftreten dieser potentiell gefährlichen Phasen jeweils signifikant (p>0,05).

Die Odds-ratio reflektiert diesen Zusammenhang anschaulich:

Das Risiko für das Auftreten einer solchen Phase ist bei der Verwendung von PA 17,3-fach höher als bei CR.

3.5 Postoperative Phase

3.5.1 Vergleich der BIS- und SEF₉₀-Werte bei Extubation

	BIS bei Extubation	SEF ₉₀ bei Extubation
Gesamt (n=56 / 50)	95.7 (69.2-89.2)	21.9 (13.3-27.8)
C (n=28 / 24)	97.0* (83.0-98.2)	22.8 (14.3-26.5)
P (n=28 / 26)	93.5* (69.2-98.2)	20.9 (13.3-27.8)
A (n=28 / 26)	92.9 (69.2-98.2)	21.9 (14.3-24.8)
R (n=28 / 24)	96.5 (71.6-98.2)	21.7 (13.3-27.8)
CA (n=14 / 12)	94.5 (83.0-98.0)	21.9 (14.3-24.5)
CR (n=14 / 12)	97.8[§] (87.0-98.2)	24.0° (16.8-26.5)
PA (n=14 / 14)	91.3[§] (69.2-98.2)	21.6 (16.0-24.8)
PR (n=14 / 12)	95.0 (71.6-98.1)	20.4° (13.3-27.8)

TABELLE 21: Bispektraler Index und spektrale Eckfrequenz 90 bei Extubation; Werte sind Mediane (Minimum-Maximum); Unterschiedliche n-Zahlen (BIS / SEF₉₀); *[§] p < 0.05 für C vs. P, CR vs. PA (BIS) und für CR vs. PR (SEF₉₀)

► Bispektraler Index zum Zeitpunkt der Extubation

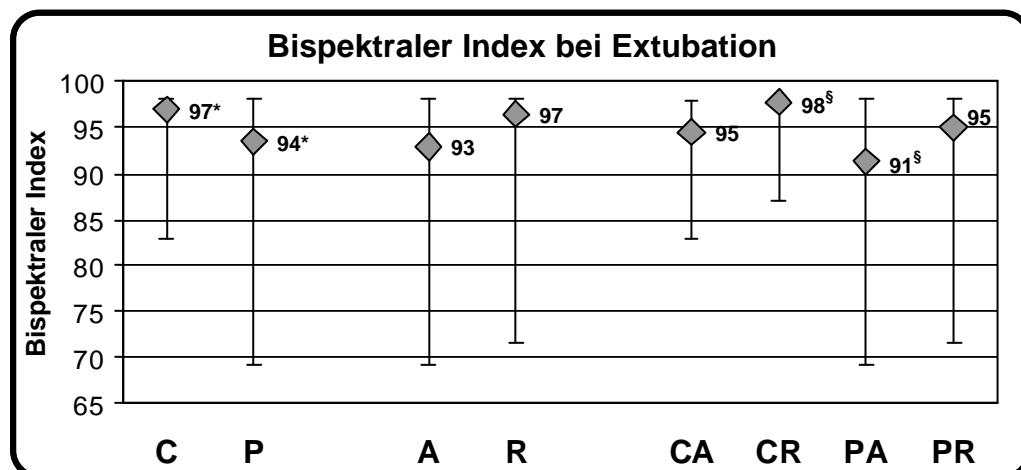


ABBILDUNG 36: Bispektraler Index zum Zeitpunkt der Extubation im Gruppenvergleich; Werte sind Mediane (Min-Max); *[§] p < 0.05 für C vs. P und CR vs. PA

Ergebnisse

Beim Vergleich des bispektralen Index zum Zeitpunkt der Extubation finden sich signifikante ($p < 0.05$) Unterschiede zwischen der Clonidin- und der Placebo-Gruppe mit einem medianen BIS von 97 bzw. 94.

In der Untergruppenanalyse erreicht die CR-Gruppe mit einem BIS von 98 den höchsten Wert und unterscheidet sich damit signifikant ($p < 0.05$) von der PA-Gruppe mit einem medianen BIS von 91.

► Spektrale Eckfrequenz zum Zeitpunkt der Extubation

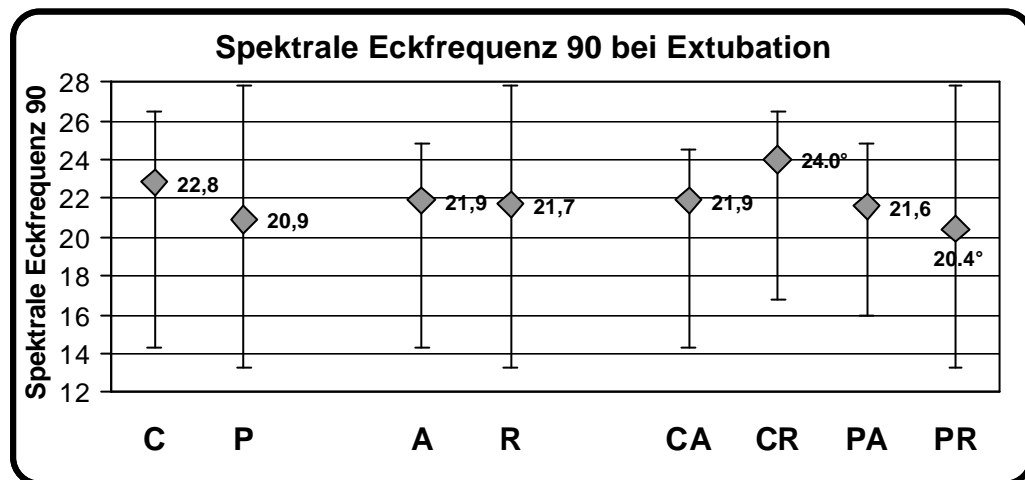


ABBILDUNG 37: Spektrale Eckfrequenz 90 zum Zeitpunkt der Extubation im Gruppenvergleich; Werte sind Mediane (Min-Max); ° $p < 0.05$ für CR vs. PR

Im Vergleich Clonidin vs. Placebo zeigt die Clonidin-Gruppe mit 22.8 eine deutlich höhere mediane SEF_{90} während der Extubation als die Placebo-Gruppe mit 20.9. Die Gruppen A und R weisen ähnliche Werte auf.

Im Gruppenvergleich hat die CR-Gruppe mit 24.0 den deutlich höchsten Wert und weist einen signifikanten ($p < 0.05$) Unterschied zur PR-Gruppe (20.4) auf.

3.5.2 Aufwachverhalten (Score in Anlehnung an die Ramsay-Skala)

Der Aufwachsore ist eine vereinfachte Darstellung der Ramsay-Sedierungsskala. Es handelt sich um eine subjektive klinische Einschätzung zur Beurteilung des Wachheitsgrades im Anschluss an die Extubation.

Aufwachsore	
1	Patient ist noch schläfrig, reagiert verzögert auf laute Ansprache
2	Patient ist wach, reagiert leicht verzögert auf Kommandos
3	Patient ist wach, kooperativ, befolgt alle Anweisungen
4	Patient ist unruhig oder ängstlich
5	Patient ist stark agitiert und unruhig

TABELLE 22: Aufwachsore in Anlehnung an die Ramsay-Sedierungsskala

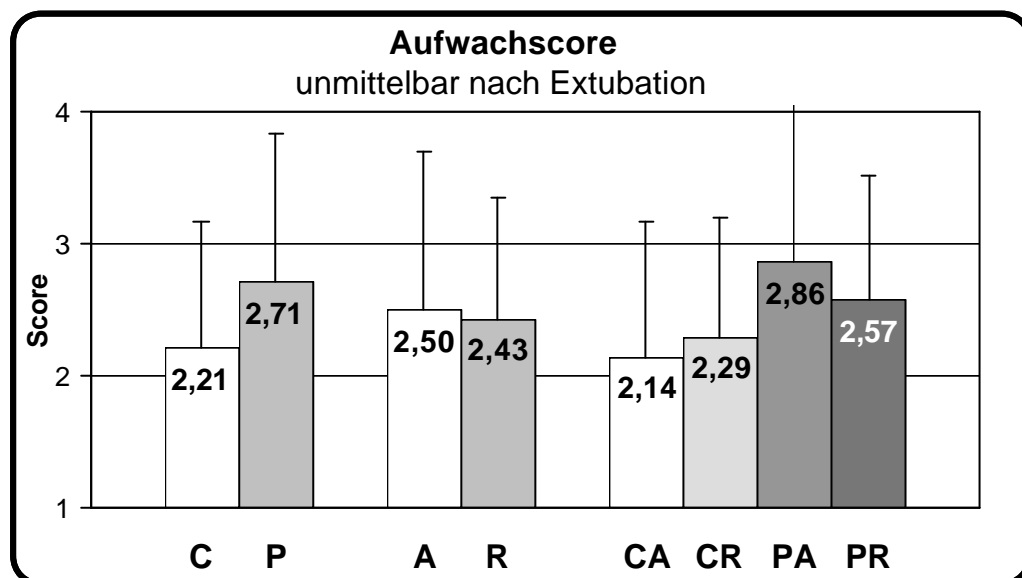


ABBILDUNG 38: Aufwachsore zur Beurteilung des Wachheitsgrades nach Extubation; Werte sind Mittelwerte (+SA)

Die Placebo-Patienten waren mit einem mittleren Score von 2.71 im Vergleich zu den Clonidin-Patienten mit 2.21 „wacher“. Die Gruppen A und R zeigten vergleichbare Werte. Bei den Untergruppen zeigte sich der deutlichste Unterschied zwischen den CA- und PA-Patienten (2.14 bzw. 2.86).

Ergebnisse

3.5.3 Postoperativer Schmerzen

► Visuelle Analogskala (VAS)

Alle Patienten wurden 10, 20 und 30 Minuten postoperativ nach Ihrem Schmerzempfinden befragt. Die folgende Tabelle zeigt die Mittelwerte der VAS (0=kein Schmerz; 10=maximal vorstellbarer Schmerz) .

	Ges. n=56	C n=28	P n=28	A n=28	R n=28	CA n=14	CR n=14	PA n=14	PR n=14
10 min	1.46 ±1.98	1.53 ±1.99	1.39 ±2.00	1.21 ±1.77	1.71 ±2.17	1.36 ±1.82	1.71 ±2.20	1.07 ±1.77	1.71 ±2.23
20 min	1.63 ±1.99	1.60 ±1.96	1.64 ±2.04	1.25 ±1.77	2.00 ±2.14	1.28 ±1.77	1.92 ±2.16	1.21 ±1.84	2.07 ±2.20
30 min	1.71 ±1.92	1.96 ±1.79	1.46 ±1.79	1.25 ±1.79	2.17 ±1.96	1.42 ±1.74	2.50 ±2.24	1.07 ±1.89	1.85 ±1.65

TABELLE 23: Mittelwerte (±SA) der mittels einer visuellen Analogskala (0-10) erfassten Angaben über das postoperative Schmerzempfinden zu den Zeitpunkten 10, 20 und 30 Minuten nach Extubation

Auffällig sind die im Mittel höheren Werte für Remifentanil-Patienten zu allen Befragungszeitpunkten im Vergleich zur Alfentanil-Gruppe. Auch in den Untergruppen fanden wir kleinere Werte in den beiden Gruppen mit Alfentanil als Opioid (CA und PA).

3.5.4 Postoperatives Shivering, Frieren und Zittern

Bei keinem Patienten trat postoperatives Shivering auf.

3.5.5 PONV

Insgesamt 2 Patienten klagten über postoperative Übelkeit. Beide gehörten der CA-Gruppe an. Erbrechen trat nicht auf.

3.5.6 Postoperativer Fragebogen

Der postoperative Patienten-Fragebogen enthält Fragen zur subjektiven Beurteilung der Narkosequalität und des postoperativen Befindens. Ausserdem konnten die Patienten Anregungen und Kritik zur Narkose

äussern. Die einzelnen Fragen und die Verteilung der Antworten in den verschiedenen Untersuchungsgruppen sind im Anhang (Kap. 8.4) tabellarisch dargestellt.

3.6 Medikamentenverbrauch

3.6.1 Propofol

Propofol		
	Targetkonzentration (TCI) [µg / ml]	Gesamtverbrauch [mg / kg KG / h]
C (n=28)	4.57 (±1.16)	9.77 (±2.73)
P (n=28)	5.03 (±1.34)	10.78 (±2.44)
A (n=28)	5.60 (±1.17)	11.45 * (±2.68)
R (n=28)	3.99 (±0.67)	9.09 *(±1.96)
CA (n=14)	5.24 (±0.99)	11.14 *° (±2.84)
CR (n=14)	3.89 (±0.79)	8.40 *§ (±1.81)
PA (n=14)	5.96 (±1.26)	11.76 §° (±2.58)
PR (n=14)	4.10 (±0.54)	9.79 °° (±1.90)

TABELLE 24 : Übersicht über den durchschnittlichen Propofolverbrauch; Daten sind Mittelwerte (+SA)

* § °° p<0.05 für A vs. R, CA vs.CR, CA vs.PR, CR vs.PA, PA vs.PR

Der Propofol-Verbrauch wurde umgerechnet auf den Verbrauch in mg und kg Körpergewicht pro Narkosestunde und zeigte zum Teil signifikante Unterschiede in den Vergleichsgruppen.

Nachfolgende Graphik veranschaulicht diese zum Teil erheblichen Unterschiede.

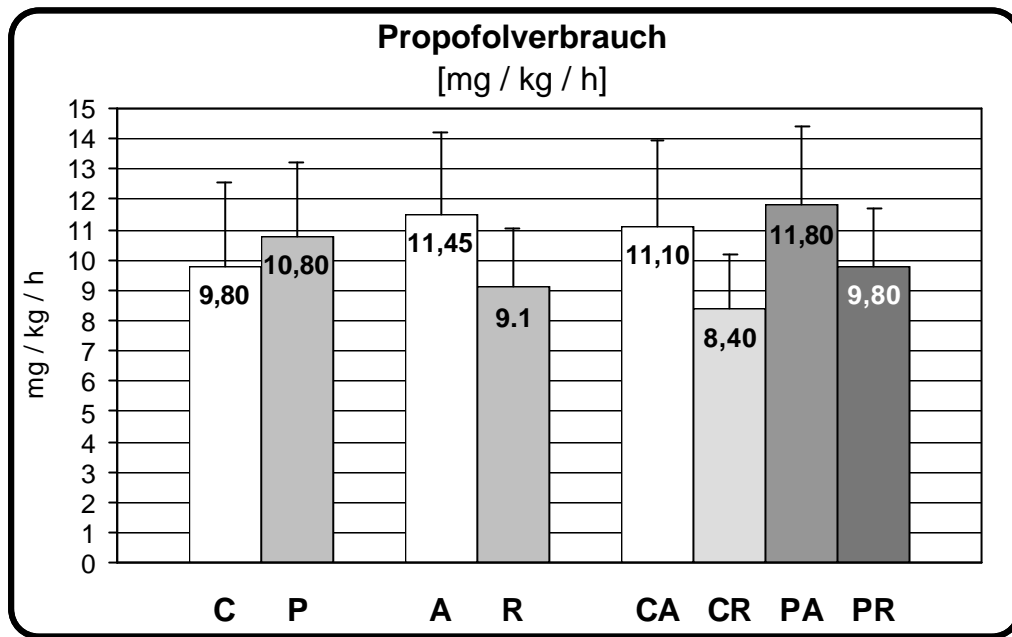


ABBILDUNG 39: Übersicht über den durchschnittlichen Propofolverbrauch; Daten sind Mittelwerte (+SA); $p < 0.05$ für A vs. R, CA vs. CR, CA vs. PR, CR vs. PA, PA vs. PR

Der Propofol-Verbrauch war in der Remifentanyl-Gruppe im Vergleich zur Alfentanyl-Gruppe um 20.5% reduziert ($p < 0.05$). Bei den Untergruppen fanden wir einen signifikant reduzierten Verbrauch in der CR-Gruppe verglichen mit PA und CA (um 28.8% bzw. 24.3%).

Die PR-Gruppe zeigte im Vergleich zu den Alfentanyl-Gruppen PA und CA ebenfalls eine signifikante Reduktion (um 16.9% bzw. 11.7%).

Umgerechnet auf eine Stunde Narkose bei einem 70 kg-Patienten ergeben sich die in der nachfolgenden Tabelle gezeigten Werte:

Propofolverbrauch pro Narkose-Stunde bei einem 70kg-Patienten	
	mg
CA	777
CR	588
PA	826
PR	686

TABELLE 25: Umgerechneter Propofolverbrauch pro Narkose-Stunde für einen 70kg-Patienten in mg

3.6.2 Remifentanyl und Alfentanyl

	Remifentanyl [$\mu\text{g} / \text{min}$]	Alfentanyl [$\mu\text{g} / \text{min}$]
A (n=28)	-	4.2 (± 2.3)
R (n=28)	0.32 (± 0.13)	-
CA (n=14)	-	2.9* (± 0.7)
CR (n=14)	0.33 (± 0.15)	-
PA (n=14)	-	5.4* (± 2.7)
PR (n=14)	0.32 (± 0.09)	-

TABELLE 26: Übersicht über den durchschnittlichen Remifentanyl- und Alfentanylverbrauch in μg pro Narkoseminute; Daten sind Mittelwerte (\pm SA)

Sowohl der Remifentanyl- als auch der Alfentanyl-Verbrauch wurde umgerechnet in μg pro Narkoseminute.

Insgesamt stellten wir einen Remifentanyl-Verbrauch (n=28) von 0.32 $\mu\text{g}/\text{min}$ und einen Alfentanyl-Verbrauch (n=28) von 4.2 $\mu\text{g}/\text{min}$ fest.

Der Verbrauch an Remifentanyl war dabei in der Clonidin-Gruppe (CR) und in der Placebo-Gruppe (PR) in etwa gleich.

Einen signifikanten Unterschied fanden wir beim Alfentanyl-Verbrauch.

Die Kombination mit Clonidin (CA) reduzierte den Alfentanyl-Verbrauch um 46.3% im Vergleich zur Placebo-Alfentanyl-Gruppe (PA).

3.6.3 Akrinor und Atropin

	Akrinor [ml / Patient]	Atropin [mg / Patient]
C (n=28)	0.31 (± 0.32)	0.58 (± 0.39)
P (n=28)	0.31 (± 0.43)	0.36 (± 0.38)
A (n=28)	0.29 (± 0.38)	0.47 (± 0.31)
R (n=28)	0.33 (± 0.37)	0.46 (± 0.40)
CA (n=14)	0.31 (± 0.38)	0.55 (± 0.28)
CR (n=14)	0.30 (± 0.26)	0.61 (± 0.49)
PA (n=14)	0.27 (± 0.39)	0.39 (± 0.34)
PR (n=14)	0.36 (± 0.48)	0.32 (± 0.23)

TABELLE 27: Übersicht über den durchschnittlichen Akrinor- und Atropin-Verbrauch; Daten sind Mittelwerte (\pm SA)

Der Akrinor-Verbrauch war in allen Untersuchungsgruppen vergleichbar.

Der durchschnittliche Atropin-Verbrauch war in der Clonidin-Gruppe um 61.1% Prozent höher als in der Placebo-Gruppe und zeigte beim Vergleich A vs. R keinen Unterschied.

Bei den Kombinationen mit Clonidin (CA und CR) wurde deutlich mehr Atropin verabreicht als in den Gruppen ohne Clonidin (PA und PR). Am höchsten war der Verbrauch an Atropin in der Gruppe CR (0.61ml pro Patient), am niedrigsten in der Gruppe PR (0.32 ml pro Patient).

3.7 Zeitenvergleich

Die Abbildung gibt einen Überblick über die betrachteten Zeiträume. In nachfolgender Tabelle sind die medianen Werte (in Minuten) für Einleitungszeit, Operationszeit, Ausleitungszeit und Gesamt-Narkosezeit der einzelnen Untersuchungsgruppen aufgeführt.

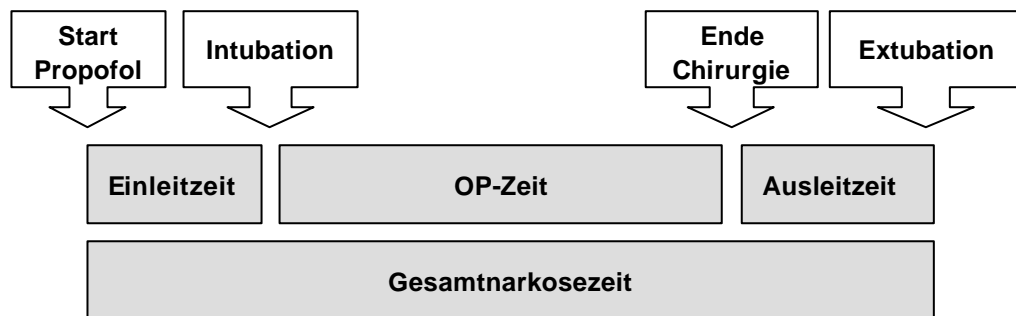


ABBILDUNG 40: Schematische Darstellung der betrachteten Zeiten; Balken sind nicht im Verhältnis dargestellt; erst mit dem Ende des chirurgischen Eingriffes wurden alle Anästhetika gestoppt

	Einleitungszeit	OP-Zeit	Ausleitungszeit	Gesamt-Narkosezeit
Gesamt (n=56)	5.3 (2-18)	35.2 (10.3-69)	14.7 (6-27)	61.3 (29-106)
C (n=28)	5.2 (2-9)	35.2 (11-69)	15.8 (6-26)	62.3 (29-106)
P (n=28)	5.7 (3.3-18)	33.5 (10.3-66)	13.7 (7-27)	56.5 (30-97)
A (n=28)	5.7 (3-18)	30 (10.3-69)	16.8 * (7.3-27)	63.7 (30-106)
R (n=28)	5.0 (2-8)	35.2 (12.3-67)	12.8 * (6-26)	60.6 (29-97)
CA (n=14)	5.3 (3-9)	39.8 (11-69)	16.5 (7-26)	64.5 (36-106)
CR (n=14)	5.0 (2-8)	33.7 (12-67)	15.0 (6-26)	62.3 (29-97)
PA (n=14)	6.2 (3.6-18)	33.8 (10-66)	16.8 * (11-27)	59.3 (30-97)
PR (n=14)	5.3 (3.3-8)	37 (17-59)	10.5 * (7-18)	56.5 (39-82)

TABELLE 28: Zeitenvergleich, alle Angaben in Minuten, Werte sind Mediane (Minimum – Maximum); * p < 0.05 für A vs. R und PA vs. PR

3.7.1 Einleitungszeit

Die Einleitungszeit war für die Kombination CR mit 5.0 (2-8) Minuten am kürzesten und in der PA-Gruppe mit 6.2 (3.8-18) Minuten am längsten.

3.7.2 OP-Zeit

Die mediane Operationszeit war in allen Gruppen vergleichbar.

3.7.3 Ausleitungszeit

Insgesamt zeigte die Clonidin-Gruppe mit 15.8 (6-26) Minuten eine um 2.1 Minuten längere Ausleitungszeit als die Placebo-Gruppe mit 13.7 (7-27) Minuten. Noch deutlicher war dieser Unterschied beim Vergleich Alfentanil vs. Remifentanil. Hier war die Ausleitungszeit der Gruppe A mit 16.8 (7.3-27) Minuten um 4.0 Minuten länger als bei der Gruppe R mit 12.8 (6-26) Minuten. In den Untergruppen fanden wir die kürzeste Ausleitungszeit in der Gruppe PR, also in der Kombination in der weder Clonidin noch Alfentanil verabreicht wurde. Mit 10.5 (7-18) Minuten war sie hier um 6.1 Minuten kürzer als in der Gruppe PA mit 16.8 (11-27) Minuten ($p < 0.05$). Die Clonidin-Gruppen CA und CR zeigten eine mediane Ausleitungszeit von 16.5 (7-26) bzw. 15.0 (6-26) Minuten.

3.7.4 Gesamtnarkosezeit

Die Gesamtnarkosezeit zeigte innerhalb der Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

3.8 Awareness

Alle Patienten wurden im Aufwachraum vor Verlegung auf die Station gezielt nach akustischen, optischen, taktilen, schmerzhaften oder anderen Wahrnehmungen während der Operation befragt.

Kein Patient konnte sich explizit an eine intraoperative Wahrnehmung der genannten Qualitäten erinnern!

4 DISKUSSION

4.1 Einführung

Die Vorstellung während der Narkose zu erwachen, Schmerzen zu spüren, oder sich an Elemente der Operation zu erinnern, ist für den Patienten und damit auch für den Anästhesisten eine Sorge. Obwohl die Inzidenz gering ist, sind intraoperative Wahrnehmungen und Erinnerungen, wenn sie doch auftreten, in den meisten Fällen mit unangenehmen Spätfolgen für den Patienten verbunden [4,103]. Für die moderne Propofol-basierte total intravenöse Anästhesie (TIVA) ist das Risiko für Awareness bis auf wenige kontrollierte Studien [104] noch wenig untersucht.

Die vorliegende klinisch-prospektive Studie vergleicht erstmals den Einfluss verschiedener TIVA-Verfahren, unter dem adjuvanten Einsatz des α_2 -Adrenozeptor-Agonisten Clonidin, auf die hypnotische Komponente der Narkose, unter besonderer Berücksichtigung potentieller Awareness-Phasen.

Hauptgegenstand dieser Arbeit ist die Erfassung der Hypnosetiefe während des bisherigen anästhesiologischen Standardregimes (Propofol und Alfentanil) bei mikrolaryngoskopischen und panendoskopischen Eingriffen und die Frage, ob durch den Einsatz des zentralen α_2 -Rezeptor-Agonisten Clonidin und/oder des ultrakurz wirksamen Opioids Remifentanil eine vergleichbare oder bessere Hypnosetiefe herbeigeführt werden kann bzw. die Episoden potentieller Awareness reduziert werden können. Die Klärung dieser Fragen setzt eine objektivierbare Bestimmung der Hypnosetiefe voraus. Deshalb wurden die zur Bestimmung der Hypnosetiefe mittlerweile etablierten EEG-Parameter bispektraler Index [29,50,57,62,105,106] und spektrale Eckfrequenz [37,38,43,107,108] eingesetzt.

Die hypnotische Komponente der Narkose wurde dabei in der gesamten intraoperativen Phase erfasst und analysiert. Da die Hypnosetiefe nicht statisch, sondern reizabhängig und dynamisch ist, wurden die Veränderungen der EEG-Parameter auch auf einen definierten Schmerzreiz hin (Laryngoskopie und Intubation) betrachtet.

Weitere Gegenstände der Untersuchung sind die Beschreibung der Korrelation eines EEG-Parameters (BIS) mit hämodynamischen Parametern und mit der berechneten Propofol-Konzentration (TCI), sowie eine Analyse des Medikamentenverbrauchs in den einzelnen Untersuchungsgruppen.

4.2 Modulation der EEG-Parameter durch die eingesetzten Substanzen

Für die verschiedenen TIVA-Verfahren kamen das Hypnotikum Propofol, die Opiode Alfentanil und Remifentanil und der zentrale α_2 -Adrenozeptor-Agonist Clonidin zum Einsatz.

Für alle der von uns eingesetzten Substanzen sind Effekte auf das EEG beschrieben. Dabei muss erwähnt werden, dass es sich hauptsächlich um Untersuchungen handelt, die den isolierten Einfluss der Medikamente auf neurophysiologische Veränderungen hin betrachteten. In der klinischen Praxis werden die Substanzen jedoch meistens in Kombination verabreicht und unterliegen daher teilweise unbekanntem, additiven Effekten bezüglich des EEGs bzw. der Hypnosetiefe. Hinsichtlich des Risikos für Awareness sind jedoch kaum Studien verfügbar bzw. für den Fall der Kombination der eingesetzten Opiode mit Clonidin nicht vorhanden.

Nachfolgend sind zusammenfassend die modulierenden Eigenschaften der von uns eingesetzten Substanzen auf Variablen des EEG anhand ausgewählter Studienergebnisse skizziert. Die dazugehörigen pharmakologischen Kurzprofile befinden sich in Kapitel 2.

4.2.1 Propofol und EEG

Propofol (Disoprivan[®]) ist heute das meistverwendete Hypnotikum im Rahmen von total intravenösen Anästhesien.

In sehr geringer Dosierung besteht der hauptsächliche Effekt in einer milden Sedierung, was sich im EEG in einer zunehmenden Beta-Aktivität zeigt [109]. Der Effekt von 2.5 mg/kg Propofol i.v. auf das EEG besteht in einer anfänglichen Zunahme des alpha-Rhythmus, gefolgt von einer Verschiebung der Frequenzen in den Gamma- und Thetabereich. Sehr hohe Dosierungen führen im EEG zum Muster der „burst-suppression“ [71,110], einem Zustand elektrischer Inaktivität des Grosshirns. Propofol führt zu einem konzentrationsabhängigen Abfall des bispektralen Index, 50% bzw. 95% aller Patienten reagieren nicht mehr auf verbale Kommandos bei BIS-Werten von 63 bzw. 51. Die Propofolkonzentration, bei der 50% freiwilliger Probanden nicht mehr auf Kommandos reagierten liegt bei 2.35 µg/ml. Fehlende Erinnerung wurde dabei bei 95% der Probanden ab einem BIS unterhalb von 77 gefunden [57]. *Schnider et al.* [111] untersuchten den Einfluss des Alters auf die Pharmakodynamik des Propofols. Dabei wurde der Effekt anhand des EEG ermittelt. Es wurde eine höhere Sensitivität auf Propofoleffekte für ältere Personen festgestellt. Der C₅₀-Wert für LOC (loss of consciousness) war 2.35, 1.8 und 1.25 µg/ml für 25-, 50- und 75-jährige Personen. *Kazama et al.* [112] zeigten dass der sedierende Propofol-Effekt deutlich früher durch den bispektralen Index als durch den SAP erfasst werden kann. Das Alter hatte hier keinen Einfluss auf die BIS-Veränderungen bei steigender Propofolkonzentration.

4.2.2 Opiode und EEG

Die neurophysiologischen Veränderungen, die durch Opiode hervorgerufen werden unterscheiden sich wesentlich von anderen Anästhetika. Ansteigende Konzentrationen von Propofol oder von volatilen Anästhetika verursachen kontinuierliche EEG-Veränderungen bis hin zur „burst-suppression“. Opiode dagegen haben einen „Ceiling-Effekt“ bezüglich

Diskussion

der EEG-Veränderungen. Die Effekte sind dabei für Fentanyl, Sufentanil und Remifentanyl sehr ähnlich [113].

Opioide induzieren generell eine dosisabhängige Dominanz langsamer Frequenzen im Delta-Bereich. Erklärt werden kann dieser Effekt durch eine Blockade aller mesenzephaler Strukturen und die dadurch bedingte Unterbrechung thalamischer Schrittmacherzellen zum Kortex.

Die Verlangsamung des EEG-Grundrhythmus ist vor allem bei hohen Opioiddosierungen (z.B. Alfentanil 50 µg/kg KG) sehr ausgeprägt und erklärt die nach Injektion sofort einsetzende hypnotische Wirkung [114], die dann abhängig von der Konzentration nach einigen Minuten in eine rein analgetische Wirkung übergeht.

Nach Freye [114] stehen die pharmakodynamischen EEG-Effekte der Opiode in engem Bezug zur spektralen Eckfrequenz, was in nachfolgender Abbildung für Remifentanyl und Alfentanil dargestellt ist.

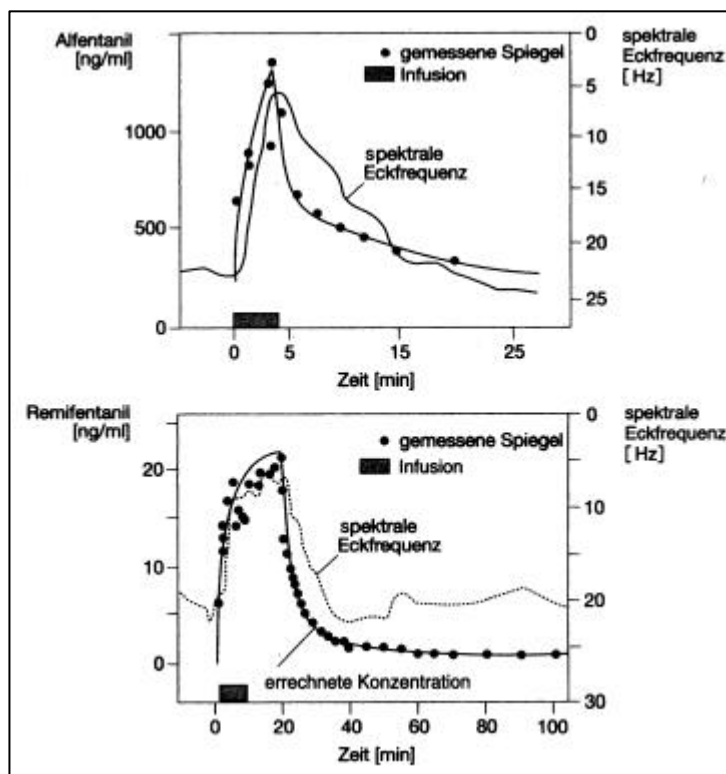


ABBILDUNG 41: Plasmaspiegel von Alfentanil und Remifentanyl sowie die vergleichenden pharmakodynamischen EEG-Effekte nach 5-minütiger Infusion von Alfentanil (150mg/min) und Remifentanyl (150mg/min); ABBILDUNG aus [114]

Strachan und Edwards fanden [115] bei konstanter Propofol-Konzentration von 2 µg/ml und steigenden Remifentanil-Konzentrationen eine kontinuierliche Abnahme des bispektralen Index und zeigten damit den sedativ-hypnotischen Effekt des additiven Remifentanils.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie von *Lysakowski et al.* [116] wurden die Effekte von Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil und Placebo während Propofol-Einleitungen auf den bispektalen Index untersucht. Alle Opiode wurden im TCI-Modus appliziert (Fentanyl 1.5 ng/ml, Alfentanil 100 ng/ml, Remifentanil 6 ng/ml, Sufentanil 0.2 ng/ml). Propofol wurde via TCI schrittweise erhöht. Die Beziehung der errechneten Propofol-Konzentration und der Abnahme des BIS-Wertes waren in allen Gruppen ähnlich. Bewusstseinsverlust trat bei allen Opioiden im Vergleich zu Placebo früher ein (BIS₅₀ zwischen 60.5 und 74.6 bei EC₅₀ Propofol zwischen 2.34 und 1.60). Es zeigte sich ein ähnlicher positiver Vorhersagewert für die Propofol-Targetkonzentration und des BIS-Wertes bezüglich des Eintretens des Bewusstseinsverlusts in allen Gruppen. *Wuesten et al.* [117] verglichen Alfentanil und Remifentanil im Rahmen von TIVAs mit Propofol als Anästhetikum ebenfalls während mikrolaryngoskopischer Eingriffe hinsichtlich der Narkosetiefe und der postoperativen Erholung der Atemfunktion. Als analgetische Komponente der TIVA applizierten sie entweder Remifentanil (Einleitungsdosierung: 1 µg/kg, Erhaltungsdosierung 0.25 µg/kg/min) oder Alfentanil (Einleitungsdosierung: 50 µg/kg, Erhaltungsdosierung 1 µg/kg/min) als kontinuierliche Infusion. Die Infusionsgeschwindigkeit der Opiode wurde nach hämodynamischen Gesichtspunkten angepasst. Propofol wurde so titriert, dass der bispektrale Index unter 60 gehalten wurde. Sie fanden dabei keinen Unterschied in den intraoperativen BIS-Werten in den beiden Gruppen. Der Propofol-Verbrauch war in beiden Gruppen ähnlich. Die postoperative Erholung der Atmung wurde anhand der peripheren Sauerstoffsättigung ermittelt und war in der Alfentanil-Gruppe signifikant schlechter ausgeprägt. Auch zeigte der zur Beurteilung des Auf-

wachverhaltens herangezogene Aldrete-Score signifikant schlechtere Werte in der Alfentanil-Gruppe (nach 10 min hatten 79% der Patienten einen Score von 10 erreicht, gegenüber nur 40% in der Alfentanil-Gruppe; nach 30 min waren es 95% in der Remifentanil-Gruppe und nur 65% in der Alfentanilgruppe). Die kontinuierliche Infusion von Alfentanil wirkt sich also negativ auf die postoperative Erholung aus. Dies liegt sicherlich unter anderem an dem kumulativen Effekt, der durch die mit der Infusionsdauer ansteigenden kontext-sensitiven Halbwertszeit entsteht.

Guignard et al. [118] untersuchten den Einfluss von Remifentanil auf den bispektralen Index und auf die hämodynamische Reaktion nach orotrachealer Intubation. Remifentanil wurde in 4 verschiedenen Dosierungen via TCI verabreicht und mit Placebo verglichen. Bei konstanter Propofoldosierung (4 $\mu\text{g/ml/min}$) waren die BIS-Werte umgekehrt proportional zur Remifentanil-Dosierung. Der Zusatz von Remifentanil zu Propofol beeinflusste den BIS in dieser Studie nur während Schmerzstimuli.

4.2.3 Clonidin

Der Einsatz von Clonidin und anderen α_2 -Adrenozeptor-Agonisten in der Anästhesie ist sehr intensiv untersucht worden. Clonidin reduziert den Verbrauch von Propofol [119,120] und nahezu aller gängigen volatilen Anästhetika und auch Opioiden zwischen 20 und 70% [45,121-125].

Die hämodynamische [123-133] und sympathikoadrenerge Antwort auf operative Schmerzreize sowie das Auftreten von Myokardischämien werden durch die adjuvante prä- oder perioperative Gabe von Clonidin reduziert [127,130,131,134,135].

Nach *Rall* [136] und *Kieber* [137], in einer parallel am gleichen Patientengut vorgenommenen Untersuchung, gewährleistet die adjuvante Clonidin-Gabe vor allem in Kombination mit Remifentanil die beste perioperative Stressabschirmung aller untersuchten TIVA-Verfahren. Dies

wurde sowohl durch stabilere hämodynamische Verhältnisse, als auch durch geringere perioperative Plasma-Katecholaminspiegel gezeigt.

Nach einer umfassenden Übersicht von *Tryba und Zenz* [99] weisen zahlreiche Studien darauf hin, dass Clonidin in der Lage ist, die Wirkungsstärke und -dauer von Lokalanästhetika zu erhöhen und die Inzidenz von postoperativem Shivering zu verringern. Auch in mehreren anderen Übersichtsartikeln [101,138-141] sind diese günstigen Eigenschaften von Clonidin für den Einsatz in der Anästhesie zusammengefasst.

Kulka et al. [142] zeigten, dass Clonidin den hypnotischen Effekt von Propofol sowohl verstärkt, als auch verlängert. Sie widerlegten damit die lang vorherrschende Annahme, dass die durch Clonidin bewirkten Einsparungen von Narkosemitteln alleine auf der Abschwächung der durch die α_2 -Rezeptoren vermittelten hämodynamischen Stressreaktionen beruhen, die dem Anästhesisten eine adäquate Narkosetiefe vortäuschen kann und deshalb weniger Anästhetika verabreicht wurden. Auch wir konnten dies, wie später noch erläutert wird, mit unseren Ergebnissen bestätigen.

In einer Untersuchung von *Fehr et al.* [120] wurde gezeigt, dass intraoperativ verabreichtes Clonidin in einer Dosierung von 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. den bispektralen Index in signifikanter Weise von 45 (± 4) auf 40 (± 6) im Mittel senkt. Dort wurde die Propofol-Target-Konzentration dann soweit reduziert, bis der BIS-Wert vor der Clonidinapplikation wieder erreicht wurde. In der Clonidin-Gruppe führte dies zu einer signifikanten Senkung des Propofolverbrauchs um 20%.

In einer Arbeit von *Bischoff et al.* [143] wird auf relative Veränderungen der verschiedenen Frequenzbereiche des EEGs hingewiesen. Sie untersuchten die durch Clonidin hervorgerufene EEG-Veränderungen anhand der topographischen „Principal Component Analyse“ und fanden signifikante Abnahmen des alpha-Bandes im Bereich über der parieto-occipitalen Region und Zunahmen des delta-Bandes über der zentroparieto-occipitalen Region. Dies kann als definitiver Beweis für

die EEG-modulierenden Eigenschaften des Clonidins angesehen werden.

De Deyne et al. [144] zeigten eine deutliche Reduktion des Sevoflurane-Verbrauchs durch Clonidin. Dabei wurde die Sevoflurankonzentration nach dem bispektralen Index gesteuert und lässt somit ebenfalls auf die direkte EEG-Modulation des Clonidins schließen. Für Isoflurane wurde ein ähnlicher Effekt des Clonidins von Entholzner et al. nachgewiesen [145]. *El-Kerdawy* [121] zeigte, dass Clonidin (2, 4 oder 6 µg/kg KG) BIS, SEF und MF (Medianfrequenz, entspricht der spektralen Eckfrequenz 50) senkt.

Entholzner et al. [146] konnten zeigen, dass nach Clonidin-Gabe geringere endtidale Konzentrationen an Isofluran zur Erzeugung eines „burst-suppression-Musters“ im EEG nötig waren als ohne Clonidin und postulierten daraus einen direkt zentralen Effekt des Clonidins. *Bührer et al.* [147] zeigten dass Dexmedetomidin, ein spezifischerer α_2 -Agonisten, die benötigte Thiopentaldosis senkt, um im EEG ein „Burst Suppression-Muster“ zu erzeugen.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Untersuchungen fanden De-Kock et al. [148] nur minimale Veränderungen im Energiespektrum nach der Infusion von 8 µg/kg/KG Clonidin.

4.3 Clonidin-Wirkung

Da in dieser Studie Clonidin unter kontrollierten Bedingungen intravenös verabreicht wurde, konnte der Einfluss auf die EEG-Parameter gut untersucht werden. Im Studienprotokoll war vorgesehen den Clonidin-Effekt am Ende der Ruhephase im Aufwachraum zu erfassen. Es zeigte sich aber, dass zu dem definierten Messzeitpunkt (t_{20} , siehe ABBILDUNG 44) regelmäßig Manipulationen am Patienten durchgeführt wurden (Ansprache, Blutabnahme, Vorbereitung des Transports, etc.), zu denen die Patienten teilweise aufgeweckt wurden. Somit erwies sich dieser Messzeitpunkt als eher ungeeignet. Es zeigten sich

beim Vergleich der medianen Veränderung des bispektralen Index an diesem Messzeitpunkt keine Unterschiede, während die spektrale Eckfrequenz jedoch in beiden Gruppen einen leicht sedierenden Effekt des Clonidins anzeigte. Um den Clonidin-Effekt deutlicher zu machen, wurden deshalb in der Ruhephase nach der Clonidin-Applikation über einen Messzeitraum von 5 Minuten die Werte für BIS und SEF gemittelt. Hier zeigte sich ein deutlicher, aber nicht signifikanter, sedierender Effekt des Clonidins. Der bispektrale Index betrug dabei 87.6 (± 11.3) in der Clonidin-Gruppe und 95.4 (± 3.9) in der Placebo-Gruppe. Der Clonidin-Effekt auf die spektrale Eckfrequenz zeigte sich in einem mittleren Wert von 17.6 (± 4.5) im Vergleich zu Placebo mit 20.6 (± 4.3).

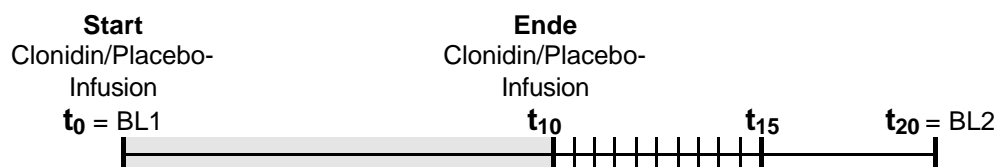


ABBILDUNG 42: Zeitlinie der Clonidin/Placebo-Infusion; Messzeitpunkte (t_0 und t_{20}) bzw. Messzeitraum ($t_{10} - t_{15}$) für BIS und SEF₉₀

Die Resultate zeigen einen deutlichen und durch BIS und SEF quantifizierbaren Effekt des Clonidins hinsichtlich der sedierenden Komponente.

Da die Ergebnisse dieser Studie eine hohe klinische Relevanz für die tägliche Praxis haben sollten, wurde auf die übliche Prämedikation mit Midazolam nicht verzichtet. Deshalb handelt es sich bei den absoluten EEG-Werten um einen Summationseffekt von Midazolam und Clonidin. Der Vergleich zur Placebo-Gruppe (nur Midazolam) lässt jedoch den relativen Effekt des Clonidins gut abschätzen.

Um den maximalen Effekt des Clonidins auf die beiden EEG-Variablen zu untersuchen, wurde in beiden Gruppen nach den absoluten Minima im Zeitraum von 10 Minuten nach der Clonidin-Infusion gesucht. Der Median dieser absoluten Minima betrug 81 (31.5-97.0) für den BIS nach

Clonidin und 91.9 (78.2-97.5) für Placebo. Auch die spektrale Eckfrequenz zeigte ähnliche Effekte.

Der Einfluss von Clonidin und anderen α_2 -Adrenozeptor-Agonisten auf verschiedene EEG-Variablen wurden im Rahmen von Allgemeinnarkosen mit unterschiedlichen Narkotika schon mehrfach untersucht [120,121,143,144,149]. Es gibt bis dato aber nur sehr wenige Studien über die reinen Clonidin-Effekte auf die EEG-Variablen BIS und SEF. *Hall et al. [150]* untersuchten den sedierenden Effekt von kontinuierlich verabreichtem Clonidin (1, 2, und 4 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{h i.v.}$) im Vergleich zu Placebo an acht gesunden Probanden. Als eine der Messgrößen der Sedierung diente der bispektrale Index. Je höher die Clonidindosierung desto tiefere BIS-Werte waren zu beobachten. Schon bei einer Dosierung von 1 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min i.v.}$ zeigte sich ein signifikanter Abfall der BIS-Werte auf bis zu 80, in der Dosierung von 4 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{h i.v.}$ zeigte sich ein Abfall der BIS-Werte auf bis zu 58. Die gefundenen BIS-Werte korrelierten zu allen Zeitpunkten sehr gut mit dem OAA/S (Observer's Assessment of Alertness/Sedation, einem häufig angewendeten Sedierungs-Score). Auffällig dabei war, dass trotz der teilweise sehr tiefen BIS-Werte, die Patienten – wie auch in unserer Studie – zu allen Zeitpunkten leicht erweckbar waren. Somit kann lediglich auf eine stark sedierende, jedoch nicht hypnotische Wirkkomponente geschlossen werden. Unsere Ergebnisse bestätigen den von *Hall* gezeigten Effekt des Clonidins. Wir fanden einen maximalen Abfall des BIS auf bis zu 31.5. Womöglich kommt hier der additive Effekt des Midazolams zu tragen. Selbst dieser Patient war durch lautes Ansprechen noch gut erweckbar.

Der Clonidineffekt auf das EEG wird auch durch tierexperimentelle Befunde belegt [149]. Bei der Ratte führt die intraperitoneale Clonidingabe zu einer Powerzunahme im alpha-Band und einer Abnahme im theta-Band. Wie sich diese Befunde letztendlich auf den bispektralen Index bzw. die spektrale Eckfrequenz auswirken, bleibt unklar.

4.4 Intraoperative Phase

Der Zielbereich des bispektralen Index für eine minimale Wahrscheinlichkeit für explizite und implizite Erinnerung liegt zwischen 40 und 70 [106]. Für die spektrale Eckfrequenz wird ein Optimum von 8-14 Hz angegeben, wobei diese Grenzen vorwiegend auf Narkosen unter Einsatz volatiler Anästhetika basieren [39].

Die intraoperativen Mittelwerte (siehe Kap. 3.2.2) für den bispektralen Index lagen für alle Untersuchungsgruppen in diesem Bereich. Dagegen lagen die Mittelwerte für die spektrale Eckfrequenz z.T. deutlich über den in der Literatur genannten Bereiche für eine optimale Hypnose-tiefe und stehen somit in Widerspruch zu den BIS-Werten. Auch andere Untersucher bestätigen die teilweise sehr hohen SEF-Werte, selbst unter Sevofluran-Narkosen [45].

Die Aussagekraft der intraoperativen Mittelwerte hinsichtlich Phasen mit inadäquater hypnotischer Komponente bzw. potentiellen Awareness-Phasen ist sehr eingeschränkt, da die gefürchteten kurzfristigen Episoden mit inadäquaten Hypnoseverhältnissen durch die Mittelung unberücksichtigt bleiben. So wäre denkbar, dass ein Patient während seiner einstündigen OP intraoperativ 5 Minuten „hellwach“ war und trotzdem einen BIS-Mittelwert von 50 für die Gesamtzeit der Narkose aufweist.

Aus diesem Grunde erfolgte in unserer Arbeit eine genaue Analyse des prozentualen Anteils der OP-Zeit in den verschiedenen EEG-Bereichen, die durch die kontinuierliche Online-Erfassung im 20sec-Intervall der Werte ermöglicht wurde. Dabei wurden die Einleitungs- und die Ausleitungsphasen nicht berücksichtigt, da sich in diesen Phasen die gewünschten Übergänge von Schlaf- und Wachzustand befinden.

Bisher sind keine kontrollierten Studien bekannt, die diese prozentuale Verteilung näher untersucht haben, obwohl es erst dadurch ermöglicht wird eine quantitative Aussage für Phasen potentieller Awareness zu treffen.

Insgesamt befanden sich unsere Patienten ca. 7% der OP-Zeit in einem BIS Bereich unter 40, ca. 63% in dem als Optimum bezeichneten Bereich zwischen 40-70 und ca. 30% in dem in Bezug auf intraoperative Erinnerung als kritisch geltenden Bereich mit einem BIS über 70.

Dabei fanden sich beim Vergleich zwischen der Clonidin- und Placebo-Gruppe kaum Unterschiede. Ausgehend von diesem Ergebnis, erscheint es unwahrscheinlich, dass die adjuvante Gabe von Clonidin über die Beeinflussung der Hämodynamik, die Awarenessgefahr steigert.

Deutliche Unterschiede im BIS-Optimum fanden wir dagegen beim Vergleich Alfentanil vs. Remifentanil. Remifentanil senkt die Phasen mit BIS-Werten über 70 deutlich zugunsten des optimalen Bereiches, ohne dabei Phasen zu tiefer Hypnose (BIS<40) zu erzeugen. Dies entspricht dem Wirkprofil von Remifentanil: gute Reizabschirmung bei geringer Sedierung [88,89,91,151,152]. Der Patient scheint trotz einer signifikanten Reduktion des Propofol-Verbrauchs in der Remifentanil-Gruppe besser gegen nozizeptive Stimuli abgeschirmt zu sein, was gleichzeitig eine neurophysiologische Aktivierung im Sinne einer Aufwachreaktion zu reduzieren vermag.

In der Untergruppen-Analyse zeigt sich bei der Kombination Clonidin und Remifentanil ein besonders günstiger Effekt auf den BIS. Der Unterschied gegenüber der Clonidin-Alfentanil-Kombination war dabei signifikant.

Bei der Betrachtung der spektralen Eckfrequenz konnten wir keine Werte unter 8 registrieren. In dem als Bereich optimaler Hypnosetiefe geltenden Bereich zwischen 8-14 befanden sich unsere Patienten in insgesamt ca. nur 44%. Für die restliche OP-Zeit (ca.56%) registrierten wir SEF-Werte über 14. Den geringsten Anteil an der OP-Zeit in dem Bereich über 14 zeigte mit 43.7% die Clonidin/Remifentanil-Kombination.

Die SEF zeigt somit bezüglich der Auswertung der prozentualen Bereiche qualitativ gleichartige Ergebnisse wie der bispektrale Index, jedoch verschoben in einen Bereich deutlich weniger tiefen Hypnoseverhältnissen. Es scheint deshalb auch hier schwierig die spektrale Eckfrequenz

als zuverlässigen Parameter für die Interpretation adäquater Hypnose-tiefe in den von uns gewählten TIVA-Verfahren heranziehen zu können.

Eines der zentralen Ergebnisse der vorliegenden Studie ist die Betrachtung der kritischen Bereiche mit einem BIS (>85) und SEF (>16) hinsichtlich potentieller Awareness-Phasen.

Ein bispektraler Index über 85 wird in der Literatur [153-157] als leichte Sedierung beschrieben, ein Bereich, in dem der Patient durch lautes Zurufen erweckbar ist. Ähnliches wurde auch für SEF-Werte größer 16 evaluiert [158]. In beiden Fällen handelt es sich also um Bereiche, die keinesfalls als adäquater Sedierungsgrad für eine Allgemeinnarkose gelten dürfen.

Bezüglich des bispektralen Index (siehe Kap. 3.2.5) waren die Patienten immerhin insgesamt ca. 8.5% der OP-Zeit überhalb dieser kritischen Grenze von 85, wobei alle Gruppen betroffen waren. Remifentanil hat hier den entscheidenden Einfluss auf die Reduktion dieser potentiellen Awarenessphasen. Dies zeigt sich beim Vergleich zu Alfentanil in signifikanter Weise (Remifentanil: 4.1%; Alfentanil 13.8%). Wir fanden dagegen keinen wesentlichen Unterschied zwischen der Clonidin- und Placebo-Gruppe.

Bei der genaueren Betrachtung der Untergruppen scheint die Clonidin-Gabe nur in Verbindung mit Remifentanil einen entscheidenden Einfluss zu haben. Diese Kombination zeigte mit 3.9% den deutlich niedrigsten Anteil an der OP-Zeit mit einem BIS über 85, wohingegen die Kombination von Clonidin und Alfentanil mit 15.1% der OP-Zeit den deutlich höchsten Anteil hatte. Remifentanil ohne Clonidin brachte den gleichen reduzierenden Effekt wie Remifentanil mit Clonidin.

Für die SEF-Werte gilt wie oben schon erwähnt, dass qualitativ zwar sehr ähnliche Ergebnisse auftraten, diese jedoch in höhere Bereiche verschoben sind. In 25% der OP-Zeit hatten unsere Patienten höhere SEF-Werte als 16. Betrachtet man hier die Untergruppen, so zeigt die Clonidin-Remifentanil-Kombination den niedrigsten (11.9%) und die

Clonidin-Alfentanil-Kombination den höchsten (43.3%) prozentualen Anteil mit kritischen Hypnoseverhältnissen.

Um so verwunderlicher erscheint es, dass trotz der teilweise sehr hohen Werte für BIS und SEF kein Patient über explizite intraoperative Erinnerung berichten konnte. Hierfür wurden alle Patienten ca. eine Stunde nach OP-Ende im Aufwachraum gezielt nach akustischen, optischen, taktilen, schmerzhaften oder anderen Wahrnehmungen während der Operation befragt.

Es ist jedoch bekannt, dass explizite Erinnerung auch erst nach einigen Tagen oder Wochen auftreten kann [6,103]. Dies gilt insbesondere für implizite Gedächtnisinhalte. In der vorliegenden Studie wurden jedoch keine Befragungen zu späteren Zeitpunkten mehr durchgeführt, so dass Awareness-Phasen mit expliziter oder impliziter Erinnerung nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden können.

Ebenfalls im Rahmen von Allgemeinnarkosen fanden *Struys et al.* [49] bei 3 von 30 Patienten implizite Erinnerung an intraoperative Inhalte. Interessanterweise wurde bei den Patienten mit impliziter Erinnerung intraoperativ jeweils eine oder mehrere mit BIS-Werten grösser als 80 registriert. *Leslie et al.* [48] stellten mit einem Wörter-Erinnerungs-Test bei 4 von 11 Patienten implizite Gedächtnisinhalte fest, wobei diese Patienten jeweils Phasen mit BIS-Werten über 70 aufwiesen.

4.5 Reaktion auf Laryngoskopie und Intubation

Dieser nozizeptive Stimulus bietet sich für eine vergleichende Analyse des Verhaltens der EEG-Parameter deshalb so gut an, da er im Gegensatz zu den häufig in der Intensität wechselnden intraoperativen Stimuli weitgehend standardisierbar ist. In dieser Studie wurden alle Laryngoskopien und Intubationen vom gleichen Anästhesisten in einer vergleichbaren Art und Weise durchgeführt.

Vielfach wurden Studien durchgeführt, in denen hämodynamische oder sympathikoadrenerge Reaktionen auf den Intubationsreiz mit verschie-

densten anaesthesiologischen Verfahren untersucht wurden [118,122,132,133,159-168]. Es existieren jedoch nur sehr wenige Studien, die die Veränderungen von BIS und SEF auf nozizeptive Stimuli hin untersucht haben [54,118,169]. Auf diese Arbeiten wird an anderer Stelle in der Diskussion noch näher eingegangen.

Häufig wurden dabei festgelegte Messzeitpunkte (z.B. 2 Minuten nach Intubation) verwendet. Diese Methodik vereinfacht zwar die Erfassung und Dokumentation, beinhaltet jedoch nicht die Möglichkeit einer Aussage über die maximale Veränderung eines Parameters auf den Intubationsreiz. Die maximale Reizantwort befindet sich, wie wir durch unser kontinuierliches Online-Monitoring erfassen konnten, vielmehr in einer Zeitspanne zwischen 30 Sekunden und 2 Minuten nach Beginn der Laryngoskopie.

Aus diesem Grunde analysierten wir den kontinuierlich erfassten Bereich über 2 Minuten nach der Intubation auf maximale Veränderungen der EEG-Parameter in Bezug zu dem minimalen Wert innerhalb 2 Minuten vor der Intubation.

Die Ausgangswerte vor Intubation unterschieden sich in den Untersuchungsgruppen nicht. Dies gilt sowohl für den BIS, als auch für die SEF. Alle Patienten zeigten in den verschiedenen EEG-Parametern eine deutliche Abflachung der Hypnosetiefe (BIS-Anstieg) auf den Schmerzreiz (Anstieg zwischen 15 und 40% in den Untergruppen). Dies kann als Beweis für die bekannte Tatsache angesehen werden, dass Narkosetiefe immer reizabhängig und dynamisch ist. *Guignard et al.* [170] kamen sogar zu dem Schluss, dass der bispektrale Index mindestens genau so sensitiv Defizite in der analgetischen Komponente der Narkose aufdeckt, wie z.B. der Anstieg des systolischen Blutdrucks oder der Herzfrequenz.

Sowohl Clonidin wie auch Remifentanyl zeigen in dieser Analyse eine deutliche Abschwächung der Aufwachreaktion gegenüber Placebo bzw. Alfentanil. Die Placebo-Gruppe reagierte mit einem deutlich höheren BIS-Anstieg im Mittel von 33% gegenüber 21.7% in der Clonidin-

Gruppe. Einen ähnlich günstigen Effekt besitzt auch Remifentanil. Für die Untergruppenanalyse ergaben sich signifikante Ergebnisse. Hier zeigte die Kombination CR mit einem mittleren Anstieg von 15.6% die mit Abstand beste Reizabschirmung, wobei sich der größte Unterschied zur Gruppe PR zeigt. Clonidin scheint hier wiederum besonders in der Kombination mit dem Opioid Remifentanil einen günstigen Effekt auf die Vermeidung von Aufwachreaktionen zu haben, da die CR-Gruppe als einzige Kombination im Mittel deutlich unterhalb eines BIS-Wertes von 70 blieb, was das Auftreten von Awareness in diesem frühen Narkosestadium sehr unwahrscheinlich macht.

Clonidin und Remifentanil scheinen sich hinsichtlich der neurophysiologischen Reizabschirmung auf bisher nicht bekannte Weise günstig zu ergänzen. Dieser synergistische Effekt tritt bei der Reaktion auf die Laryngoskopie besonders deutlich hervor, obwohl er angedeutet auch für die Betrachtung der gesamten intraoperativen Phase zu erkennen war.

Die Ergebnisse der spektralen Eckfrequenz weisen ebenso auf den positiven Effekt des Remifentanils hin. Hinsichtlich des Einflusses von Clonidin ergeben sich jedoch widersprüchliche Ergebnisse. Paradoxiere Weise weisen hier die Gruppen mit Clonidin (CA und CR) einen höheren SEF-Anstieg auf. Es könnte sich hierbei um ein methodisches Problem der SEF-Messung hinsichtlich verschiedener Wirkstoffgruppen handeln.

Die beschriebene Auswertung der Reaktion auf Laryngoskopie und Intubation basiert auf Mittelwerten der einzelnen Gruppen. Um die Wahrscheinlichkeit einer Gefahr von Awareness für jeden einzelnen Patienten in den verschiedenen Gruppen darzustellen, erfolgte eine individuelle und deshalb klinisch besonders relevante Auswertung anhand der Berechnung der Odds-ratio für Grenzwertüberschreitungen von BIS und SEF nach dem Intubationsreiz.

Angesichts einer 9.2-fach höheren Chance für Patienten der PR-Gruppe verglichen mit der CR-Gruppe, für einen BIS-Anstieg über 70 nach Intubation, wird hier der positive Effekt der Clonidin/Remifentanil-Kombination gegenüber Remifentanil alleine sehr deutlich. Clonidin re-

duziert in der Alfentanil-Gruppe (CA) diese Wahrscheinlichkeit gegenüber dem Standardregime (PA) nicht. Die Ergebnisse zeigen auch, dass in dieser frühen Phase der Narkose die Abschirmung auf einen Schmerzreiz trotz einer vergleichbaren Anschlagszeit der beiden Opioide von ca. einer Minute durch Alfentanil etwas besser scheint als durch Remifentanil. Am ehesten ist dies durch die unterschiedliche Applikationsart der eingesetzten Opioide zu erklären.

Wie wichtig eine ausreichende Schmerzabschirmung und damit die Verhinderung oder zumindest Abschwächung einer sympathikoadrenergen Reaktion in Bezug auf die Schlaftiefe ist, unterstreichen *Andrzejowski et al.* [171] mit ihrer Untersuchung. Sie verabreichten Patienten in tiefer Propofol-Sedierung intravenös Adrenalin. Dabei kam es zu einer deutlichen Aufwachreaktion, die sich in einem signifikanten BIS-Anstieg im Mittel von 63 auf 76 zeigte.

4.6 Korrelation von BIS und SEF mit anderen Parametern

Unabhängig von dem eingesetzten TIVA-Regime wurde nach einer Korrelation zwischen den EEG-Parametern und klassischen Zeichen zur Einschätzung der Narkosetiefe gesucht.

Dabei zeigte sich weder für die hämodynamischen Parameter Systolischer Blutdruck und Herzfrequenz, noch für die berechnete Blutpropofol-Konzentration eine eindeutige Korrelation.

Es scheint daher nicht möglich anhand der klassischen Parameter Blutdruck und Herzfrequenz Rückschlüsse auf die Hypnosetiefe der Narkose ziehen zu können. Patientenbewegungen können auch nicht zur Abschätzung der Hypnosetiefe herangezogen werden, da bei diesen Eingriffen in aller Regel Muskelrelaxantien eingesetzt werden.

Selbst die TCI-Konzentration des Propofols lässt unter den Bedingungen einer dynamischen, in der Intensität ständig wechselnden chirurgischen Stimulation, keine zuverlässigen Aussagen über die Schlaftiefe zu. Zu einem ähnlichen Ergebniss kamen auch *Hoymork et al.* [172], die

keine eindeutige Korrelation zwischen dem bispektralen Index und der TCI-Konzentration des Propofols herstellen konnten.

Basierend auf diesen Ergebnissen empfiehlt sich zur Detektion bzw. Vermeidung von Phasen potentieller intraoperativer Wachheit ein neurophysiologisches Monitoring einzusetzen.

► **Matrix zur differenzierten Interpretation und Steuerung der Narkosetiefe (SP-Matrix)**

Um die Narkosetiefe differenziert interpretieren zu können, sollten zum einen die humorale, sympathikoadrenerge Antwort auf nozizeptive Reize, die in den hämodynamischen Parametern zum Ausdruck kommt, und zum anderen die Hypnosetiefe berücksichtigt werden.

Vorausgesetzt es besteht die Möglichkeit von neurophysiologischem Narkosemonitoring, können somit beide wesentlichen Determinanten der Narkosetiefe beurteilt und entsprechend therapeutisch angegangen werden.

Gurman [39,42] entwickelte eine Matrix auf der Grundlage der spektralen Eckfrequenz (Zielbereich 8-12 Hz als Ausdruck einer adäquaten hypnotischen Komponente) und dem mittleren arteriellen Blutdruck (20% für die hämodynamische Antwort) während Allgemeinanästhesien, vor allem unter Einsatz volatiler Anästhetika. Auch *Glass und Johansen* [52] entwarfen ein ähnliches Schema zur Narkosesteuerung anhand hämodynamischer und somatischer Parameter unter Einbeziehung des bispektralen Index. Sie legten die Zielbereich für den BIS auf 45-65 fest.

Da aufgrund unserer Ergebnisse der bispektrale Index eine zuverlässigere Aussage über die Hypnosetiefe zu liefern scheint und der systolische Blutdruck hauptsächlich im Blickpunkt des Anästhesisten steht, entwarfen wir die SP-Matrix zur praxisnahen differenzierten Steuerung von total intravenösen Anästhesien.

Für die untersuchten TIVA-Verfahren wurde die OP-Zeit in die durch die Matrix vorgegebenen Bereiche prozentual eingeteilt. Dabei fanden sich

retrospektiv deutliche Unterschiede in der Verteilung auf die einzelnen Bereiche (siehe Kap. 3.4.3).

Aus Gründen der Übersicht ist die SP-Matrix hier noch einmal abgebildet:

	SAP > 20 %	SAP normal „ideal“	SAP < 20%
BIS > 70	S_uP_o	S_uP_i	S_uP_u
BIS 40 – 70 „ideal“	S_iP_o	S_iP_i „Ideal“	S_iP_u
BIS < 40	S_oP_o	S_oP_i	S_oP_u

ABBILDUNG 43: SP-Matrix; in Anlehnung an die Gurman-Matrix; SAP in Prozent zu den präoperativen Ausgangswerten (Baseline-1)

Die Indizes für S und P bedeuten dabei im Einzelnen:

Sedation	u	=	„under-sedated“, BIS > 70
	i	=	„ideal sedated“, BIS zwischen 40 und 70
	o	=	„over-sedated“, BIS < 40
Pressure	u	=	„under“ -20% der Baseline
	i	=	„ideal“ zwischen -20% und +20% der Baseline
	o	=	„over“ +20% der Baseline

In der SP-Matrix sind neun mögliche Kombinationen aus BIS und SAP möglich. Acht dieser möglichen Kombinationen (alle außer S_iP_i) sind als „Nicht-Ideale-Kombinationen“ (NIK) zu betrachten. Diese sind in folgender Tabelle jeweils mit einem Vorschlag zum therapeutischen Procedere näher erläutert.

Nicht-Ideale-Kombinationen (NIK)

S_uP_o : Hypnotische Komponente der Narkose zu schwach (potentieller Awareness-Bereich) bei hypertensiver Kreislaufsituation: Steigerung der Propofol-Targetkonzentration und weitere Analgetika-Gabe

S_uP_i : Hypnotische Komponente der Narkose zu schwach (potentieller Awareness-Bereich) bei normotoner Kreislaufsituation: Steigerung der Propofol-Targetkonzentration

S_uP_u : Hypnotische Komponente der Narkose zu schwach (potentieller Awareness-Bereich) bei hypotoner Kreislaufsituation: Kreislaufstabilisierende Massnahmen (Volumenersatz, Sympathomika, ggf. Katecholamine) und dann vorsichtige Steigerung des Propofols

S_iP_o : Adäquat tiefe hypnotische Komponente der Narkose bei hypertensiver Kreislaufsituation: Behandlung der Hypertension mit Analgetika und ggf. Einsatz von Clonidin, β -Blockern oder alternativen Antihypertensiva

S_iP_u : Adäquat tiefe hypnotische Komponente der Narkose bei hypotoner Kreislaufsituation: primär kreislaufstabilisierende Massnahmen (Volumenersatz, Sympathomika, ggf. Katecholamine)

S_oP_o : Inadäquat tiefe hypnotische Komponente der Narkose bei hypertensiver Kreislaufsituation: Behandlung der Hypertension mit Analgetika und Reduktion von Propofol und ggf. Einsatz von Clonidin, β -Blockern oder alternativen Antihypertensiva

S_oP_i : Inadäquat tiefe hypnotische Komponente der Narkose bei normotoner Kreislaufsituation: Reduktion des Propofols

S_oP_u : Inadäquat tiefe hypnotische Komponente der Narkose bei hypotoner Kreislaufsituation: Falls RR-Abfall einem Abfall des BIS vorangeht besteht möglicherweise eine zerebrale Ischämie, dann Ursachenbehebung aus dem klinischen Kontext heraus. Geht der BIS-Abfall dem Blutdruckabfall voraus, sollte Propofol entsprechend reduziert werden.

TABELLE 29: Nicht-Ideale-Kombinationen (NIK) in der SP-Matrix

4.7 Medikamentenverbrauch

Alle eingesetzten Narkosemedikamente wurden zur Einleitung der Narkose nach einem festen Regime appliziert. Während der Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte die Anpassung nach klinischer Einschätzung des Anästhesisten und nicht EEG-gesteuert.

Der Propofolverbrauch wurde maßgeblich durch das eingesetzte Opioid bestimmt. Der Einsatz von Remifentanil reduzierte den Propofolverbrauch signifikant um 29.0% gegenüber der Alfentanil-Gruppe. Dabei ist bemerkenswert, dass trotz der Einsparung des Hypnotikums in dieser Gruppe, die Hypnosetiefe sogar noch in einem höheren Prozentsatz der Narkosezeit im optimalen Bereich war und potentielle Awarenessphasen deutlich reduziert waren.

Die Clonidin-Gabe reduzierte den Alfentanil-Verbrauch signifikant (54%), und ließ den Verbrauch an Remifentanil unbeeinflusst. Auch andere Arbeiten wiesen ein Einsparpotential für Opioide durch den Einsatz von Clonidin nach. So sinkt der intraoperative Sufentanil-Verbrauch nach einer Arbeit von *Flacke et al.* um 40% [173], für Fentanyl wurde eine Reduktion von 45% beschrieben [122]. *Frank et al.* [174] verglichen den perioperativen Verlauf nach oraler Clonidin- oder Midazolam-Prämedikation bei kieferchirurgischen Eingriffen. Die Narkosen wurden als TIVA mit Propofol und Remifentanil nach standardisiertem Verfahren durchgeführt, wobei die Remifentanildosierung nach dem pEEG (Ziel-SEF₉₀: 10 – 13Hz) gesteuert wurde. In der Clonidin-Gruppe wurde ein signifikant (24%) geringerer Remifentanilverbrauch festgestellt. Dies konnten wir jedoch nicht bestätigen. Eventuell bringt die EEG-Steuerung im Falle von Remifentanil weiteres Einsparpotenzial.

Die adjuvante Gabe von Clonidin ließ in unserer Studie den Propofol-Verbrauch unbeeinflusst, was im Gegensatz zu anderen Untersuchungen, wie z.B. einer 40%igen Propofol-Reduktion in der Studie von *Imai et al.* [119] oder eine 20%igen Reduktion in der Untersuchung von *Zalunardo et al.* (nur 150µg Clonidin p.o. präoperativ) [175] steht. Auch bei BIS-gesteuerten Propofol-Ketamin-Narkosen wurde über eine signifikante Einsparung von Propofol unter dem adjuvanten Einsatz von

Diskussion

kante Einsparung von Propofol unter dem adjuvanten Einsatz von Clonidin berichtet [176].

5 SCHLUSSFOLGERUNGEN UND ZUSAMMENFASSUNG

Bezugnehmend auf die Fragestellungen in 1.4 konnten in dieser prospektiven und blockrandomisierten klinischen Studie eindeutige Zusammenhänge zwischen der Art des eingesetzten TIVA-Verfahrens und der intraoperativen Hypnosetiefe aufgezeigt werden.

Dabei zeigten sich zum Teil erhebliche Unterschiede der einzelnen Verfahren sowohl im Hinblick auf die Reaktion auf Laryngoskopie und Intubation, wie auch in der gesamten intraoperativen Phase. Hierbei erwies sich, in vielerlei Hinsicht, die präoperative adjuvante Gabe von Clonidin in der Kombination mit dem Opioid Remifentanil gegenüber dem bisherigen Standardregime als besonders vorteilhaft.

Für alle Gruppen konnten Phasen potentieller intraoperativer Wachheit festgestellt werden. Diese waren unter dem Clonidin/Remifentanil-Regime am geringsten ausgeprägt. Explizite postoperative Erinnerung trat aber bei keinem unserer Studienpatienten auf.

Die eingesetzten Verfahren bispektraler Index (BIS) und spektrale Eckfrequenz (SEF) zur Bestimmung des Hypnosegrades zeigten deutliche Veränderungen auf einen definierten nozizeptiven Stimulus (Laryngoskopie und Intubation) im Sinne einer Abflachung der Hypnosetiefe in allen Gruppen. Auch hier zeigte sich das TIVA-Regime mit Remifentanil und Clonidin in Bezug auf eine „neurophysiologische Reizabschirmung“ und einer Reduktion potentieller Awareness-Phasen als überlegen.

Da unsere Patienten in allen Untersuchungsgruppen einem zum Teil sehr hohen theoretischen Risiko für intraoperative Awarenessphasen ausgesetzt waren und wie wir zeigen konnten, die Einschätzung der Hypnosetiefe sowohl anhand der klassischen Parameter Blutdruck und Herzfrequenz, als auch anhand der TCI-Konzentration des Propofols nicht möglich scheint, ist der Einsatz von Neuromonitoring während total intravenöser Anästhesie empfehlenswert. Dabei ist der bispektrale Index als eine validierte und universelle Methode mit konsistenten

Schlussfolgerungen und Zusammenfassung

Messwerten unserer Ansicht nach gegenüber der Ableitung der spektralen Eckfrequenz zu bevorzugen.

Der Einsatz von Remifentanil scheint im Sinne der Fragestellungen der Studie den entscheidenden Effekt auf eine stabile intraoperative Hypnotiefe zu haben. Hierbei bringt Clonidin nur in der Kombination mit Remifentanil weitere Vorteile.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass eine adäquate und stabile Hypnotiefe vorrangig durch eine potente nozizeptive Reizabschirmung erzielt werden kann. Hier zeigte sich das TIVA-Verfahren mit Remifentanil und der adjuvanten Clonidin-Gabe als besonders günstig. In einer parallel zu dieser Studie durchgeführten Untersuchung [136,137] konnte auch gezeigt werden, dass dieses Verfahren die besten Ergebnisse in punkto hämodynamischer Stabilität und perioperativer Stressabschirmung erzielte. Der Propofol-sparende Effekt von Remifentanil macht dieses TIVA-Verfahren auch wirtschaftlich attraktiv.

6 ABBILDUNGEN UND TABELLEN

6.1 Verzeichnis der Abbildungen

ABBILDUNG 1: Prinzip der Fast Fourier Transformation (FFT)	12
ABBILDUNG 2: Schematische Darstellung des vierarmigen Studiendesigns	18
ABBILDUNG 3: Zusammengefasste Darstellung des präoperativen Procederes	24
ABBILDUNG 4: Positionierung der EEG-Elektroden.	26
ABBILDUNG 5: Der Aspect A-1000 EEG-Monitor	26
ABBILDUNG 6: Platzierung der pEEG – Elektroden.....	27
ABBILDUNG 7: Der Dräger pEEG-Monitor.....	27
ABBILDUNG 8: Zeitlinie der Clonidin/Placebo-Infusion; Messzeitpunkte (t_0 und t_{20}) bzw. Messzeitraum ($t_{10} - t_{15}$) für BIS und SEF ₉₀	46
ABBILDUNG 9: Mittelwerte (+SA) des bispektralen Index im Zeitraum von 5 Minuten ($t_{10} - t_{15}$) nach Ende der Clonidin- bzw. Placebo-Infusion	47
ABBILDUNG 10: Mittelwerte (+SA) der Spektralen Eckfrequenz 90 im Zeitraum von 5 Minuten ($t_{10} - t_{15}$) nach Ende der Clonidin- bzw. Placebo-Infusion.....	48
ABBILDUNG 11: Mittelwerte des bispektralen Index zu verschiedenen Messzeitpunkten; BL1 = Baseline, SE = Start Einleitung, V Int = vor Intubation, N Int = Maximalwert innerhalb 2 Minuten nach Intubation, iOP = intraoperativer Mittelwert, Ext = Extubation; Standardabweichungen aus Gründen der Übersicht nicht dargestellt	50
ABBILDUNG 12: Mittelwerte der spektralen Eckfrequenz 90 zu verschiedenen Messzeitpunkten; BL1 = Baseline, SE = Start Einleitung, V Int = vor Intubation, N Int = Maximalwert innerhalb 2 Minuten nach Intubation, iOP = intraoperativer Mittelwert, Ext = Extubation; Standardabweichungen aus Gründen der Übersicht nicht dargestellt	51
ABBILDUNG 13: Intraoperative Mittelwerte (+SA) des bispektralen Index	53
ABBILDUNG 14: Intraoperative Mittelwerte (+SA) der Spektralen Eckfrequenz 90	54
ABBILDUNG 15: Intraoperative Verteilung des bispektralen Index; Einteilung in verschiedene Bereiche (<40, 40-70, >70); alle Werte in Prozent der OP-Zeit.....	56
ABBILDUNG 16: Intraoperative Verteilung des bispektralen Index; Einteilung in verschiedene Bereiche (<40, 40-70, >70); alle Werte in Prozent der OP-Zeit.....	57
ABBILDUNG 17: Intraoperative Verteilung des Bispektralen Index; Einteilung in verschiedene Bereiche (<40, 40-70, >70); alle Werte in Prozent der OP-Zeit; * p<0.05 für CA vs. CR...58	
ABBILDUNG 18: Verteilung der Spektralen Eckfrequenz 90; Einteilung in verschiedene Bereiche (<10, 10-14, >14); alle Werte in Prozent der OP-Zeit.....	59
ABBILDUNG 19: Verteilung der spektralen Eckfrequenz 90; Einteilung in verschiedene Bereiche (<10, 10-14, >14); alle Werte in Prozent der OP-Zeit.....	60
ABBILDUNG 20: Intraoperative Verteilung der Spektralen Eckfrequenz 90; Einteilung in verschiedene Bereiche (<10, 8-14, >14); alle Werte in Prozent der OP-Zeit.....	61
ABBILDUNG 21: Prozentualer Anteil der Operationszeit mit einem bispektralen Index über 85 im Gruppenvergleich; * p=0.05 für A vs. R.....	62

Abbildungen und Tabellen

ABBILDUNG 22: Prozentualer Anteil der Operationszeit mit einer spektralen Eckfrequenz über 16 im Gruppenvergleich;	63
ABBILDUNG 23: Veränderungen des bispektralen Index nach Laryngoskopie und Intubation;; Spalte 1 und 2 zeigen die medianen (Minimum-Maximum) Werte vor Laryngoskopie bzw. nach Intubation; Spalte 3 zeigt den Median (Minimum-Maximum) der absoluten Differenzen; Spalte 4 zeigt den Anstieg der Mediane (Minimum-Maximum) in Prozent	64
ABBILDUNG 24: Veränderung des bispektralen Index auf Laryngoskopie und Intubation; Werte sind Mediane (Minimum-Maximum); VL = Vor Laryngoskopie, NI = Nach Intubation	65
ABBILDUNG 25: Veränderung des bispektralen Index auf Laryngoskopie und Intubation; Werte sind Mediane (Minimum-Maximum); VL = Vor Laryngoskopie, NI = Nach Intubation	66
ABBILDUNG 26: Veränderungen der spektralen Eckfrequenz 90 nach Laryngoskopie und Intubation; Spalte 1 und 2 zeigen die medianen (Minimum-Maximum) Werte vor Laryngoskopie bzw. nach Intubation; Spalte 3 zeigt den Median (Minimum-Maximum) der absoluten Differenzen; Spalte 4 zeigt den Anstieg der Mediane (Minimum-Maximum) in Prozent	67
ABBILDUNG 27: Veränderung der spektralen Eckfrequenz auf Laryngoskopie und Intubation; Werte sind Mediane (Minimum-Maximum); VL = Vor Laryngoskopie, NI = Nach Intubation.....	68
ABBILDUNG 28 : Veränderung der spektralen Eckfrequenz auf Laryngoskopie und Intubation; Werte sind Mediane (Minimum-Maximum); VL = Vor Laryngoskopie, NI = Nach Intubation.....	69
ABBILDUNG 29: Mittelwerte (und jeweils die einfache SA) des bispektralen Index und der spektralen Eckfrequenz bezogen auf intraoperative Blutdruckbereiche zwischen -40 und +50% des Ausgangswertes; durchgehende Linien sind Trendlinien;	75
ABBILDUNG 30: Mittelwerte (und jeweils die einfache SA) des bispektralen Index und der spektralen Eckfrequenz bezogen auf intraoperative Herzfrequenzbereiche zwischen -40 und +50% des Ausgangswertes; durchgehende Linien sind Trendlinien	76
ABBILDUNG 31: Mittelwerte (und jeweils die einfache SA) des Bispektralen Index und der Spektralen Eckfrequenz in Abhängigkeit der berechneten Propofol-Targetkonzentration ; durchgehende Linien sind Trendlinien;	77
ABBILDUNG 32: SP-Matrix; in Anlehnung an die Gurman-Matrix; SAP in Prozent zu den präoperativen Ausgangswerten (Baseline-1)	78
ABBILDUNG 33: SP-Matrix; Intraoperative Verteilung in Prozent der Operationszeit.....	79
ABBILDUNG 34: SP-Matrix; Intraoperative Verteilung in Prozent der Operationszeit.....	80
ABBILDUNG 35: SP-Matrix; Intraoperative Verteilung in Prozent der Operationszeit.....	81
ABBILDUNG 36: Bispektraler Index zum Zeitpunkt der Extubation im Gruppenvergleich; Werte sind Mediane (Min-Max); * ^s p < 0.05 für C vs. P und CR vs. PA.....	83
ABBILDUNG 37: Spektrale Eckfrequenz 90 zum Zeitpunkt der Extubation im Gruppenvergleich; Werte sind Mediane (Min-Max); °p < 0.05 für CR vs. PR	84
ABBILDUNG 38: Aufwachsore zur Beurteilung des Wachheitsgrades nach Extubation; Werte sind Mittelwerte (+SA).....	85
ABBILDUNG 39: Übersicht über den durchschnittlichen Propofolverbrauch; Daten sind Mittelwerte (+SA); p<0.05 für A vs. R, CA vs.CR, CA vs.PR, CR vs.PA, PA vs.PR	88
ABBILDUNG 40: Schematische Darstellung der betrachteten Zeiten; Balken sind nicht im Verhältnis dargestellt; erst mit dem Ende des chirurgischen Eingriffes wurden alle Anästhetika gestoppt.....	91
ABBILDUNG 41: Plasmaspiegel von Alfentanil und Remifentanil sowie die vergleichenden pharmakodynamischen EEG-Effekte nach 5-minütiger Infusion von Alfentanil (1500µg/min) und Remifentanil (150µg/min); ABBILDUNG aus [114]	96

ABBILDUNG 42: Zeitlinie der Clonidin/Placebo-Infusion; Messzeitpunkte (t_0 und t_{20}) bzw. Messzeitraum ($t_{10} - t_{15}$) für BIS und SEF_{90} 101

ABBILDUNG 43: SP-Matrix; in Anlehnung an die Gurman-Matrix; SAP in Prozent zu den präoperativen Ausgangswerten (Baseline-1) 111

ABBILDUNG 44: Einzelübersicht über die prozentualen Anteile der OP-Zeit in den definierten BIS- und SEF-Bereichen 169

6.2 Verzeichnis der Tabellen

TABELLE 1: Klassifizierung der intraoperativen Wachheitsphänomene nach Jones3

TABELLE 2: Vereinfachte Darstellung der verschiedenen Bereiche des bispektralen Index (BIS); Doppelpfeil zeigt das intraoperative „BIS-Optimum“, mit geringem Risiko für explizite Erinnerung 14

TABELLE 3: Blockrandomisierung..... 19

TABELLE 4: Demografische Daten der Studienpatienten; Daten sind Mittelwerte (\pm SA) oder Mediane (Min–Max).....21

TABELLE 5: Indikationsstellungen der durchgeführten Eingriffe.....22

TABELLE 6: Verteilung der Anzahl an Schmerzstimulationen; Daten sind Mittelwerte (\pm SA)....23

TABELLE 7: Darstellung der verwendeten Einleitungsdosierungen für Alfentanil, Remifentanil und Propofol; *Clonidin wurde 30min vor Einleitung i.v. verabreicht 29

TABELLE 8: Nach Ramsey modifiziertes Punktesystem zur Erfassung des Aufwachverhaltens 31

TABELLE 9: Schematische Darstellung des eingesetzten Monitorings 33

TABELLE 10: Vergleich der pharmakologischen Eckdaten von Remifentanil und Alfentanil (Glaxo Wellcome), *Angaben variieren in der Literatur 42

TABELLE 11: Baseline-1-Werte (nach 10-minütiger Ruhephase präoperativ im AWR gemessen); Werte sind Mediane (Min–Max)..... 45

TABELLE 12: Mediane Absolutwerte (Minimum-Maximum) des bispektralen Index vor (t_0) und 10 Minuten nach Clonidin bzw. Placebo-Infusion und relative prozentuale ($\Delta\%$) Veränderung . 47

TABELLE 13: Mediane Absolutwerte (Minimum-Maximum) des bispektralen Index vor (t_0) und 10 Minuten nach Clonidin bzw. Placebo-Infusion und relative prozentuale ($\Delta\%$) Veränderung . 48

TABELLE 14: Intraoperative Mittelwerte (\pm SA); Messzeitraum von Beginn der Laryngoskopie bis zum Ende der chirurgischen Stimulation; * für SEF_{90} gelten andere n-Zahlen (siehe Kap. 2.8.1) 52

TABELLE 15: Odds-ratio für einen BIS-Anstieg > 70 nach Intubation; n / n_{ges} bezeichnet die absolute Anzahl der Patienten mit einem BIS-Anstieg über 70 in der jeweiligen Gruppe; Angaben des Konfidenzintervalls (KI) und des Signifikanzniveaus (p) in Klammer; * $p < 0.05$ für P vs. C und CR vs. PR..... 70

TABELLE 16: Odds-ratio für einen BIS-Anstieg > 85 nach Intubation; n / n_{ges} bezeichnet die absolute Anzahl der Patienten mit einem BIS-Anstieg über 85 in den jeweiligen Gruppen; Angaben des Konfidenzintervalls (KI) und des Signifikanzniveaus (p) in Klammer; 71

TABELLE 17: Odds-ratio für einen SEF_{90} -Anstieg > 14 nach Intubation; n / n_{ges} bezeichnet die absolute Anzahl der Patienten mit einem SEF_{90} -Anstieg über 14 in den jeweiligen Gruppen; Angaben des Konfidenzintervalls (KI) und des Signifikanzniveaus (p) in Klammer 71

Abbildungen und Tabellen

TABELLE 18: Odds-ratio für einen SEF ₉₀ -Anstieg > 16 nach Intubation; n / n _{ges} bezeichnet die absolute Anzahl der Patienten mit einem SEF ₉₀ -Anstieg über 16 in den jeweiligen Gruppen; Angaben des Konfidenzintervalls (KI) und des Signifikanzniveaus (p) in Klammer	72
TABELLE 19: Odds-ratio für einen BIS-Anstieg über 70 und einen gleichzeitigen Anstieg der Herzfrequenz über 40% in Bezug zur Baseline-1 nach Intubation; n / n _{ges} bezeichnet die absolute Anzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen; Angaben des Konfidenzintervalls (KI) und des Signifikanzniveaus (p) in Klammer	72
TABELLE 20: Odds-ratio für einen intraoperativen BIS-Anstieg > 70 und einen gleichzeitigen Anstieg der HF über 25% zur Baseline; n / n _{ges} bezeichnet die absolute Anzahl der Patienten mit einer oder mehrerer solcher Phasen über 3 Minuten in der jeweiligen Gruppe; Angaben des Konfidenzintervalls (KI) und des Signifikanzniveaus (p) in Klammer; * p < 0.05 für P vs. C, A vs. R und PA vs. CR.....	82
TABELLE 21: Bispektraler Index und spektrale Eckfrequenz 90 bei Extubation; Werte sind Mediane (Minimum-Maximum); Unterschiedliche n-Zahlen (BIS / SEF ₉₀); * [§] p < 0.05 für C vs. P, CR vs. PA (BIS) und für CR vs. PR (SEF ₉₀)	83
TABELLE 22: Aufwachscore in Anlehnung an die Ramsay-Sedierungsskala	85
TABELLE 23: Mittelwerte (±SA) der mittels einer visuellen Analogskala (0-10) erfassten Angaben über das postoperative Schmerzempfinden zu den Zeitpunkten 10, 20 und 30 Minuten nach Extubation	86
TABELLE 24 : Übersicht über den durchschnittlichen Propofolverbrauch; Daten sind Mittelwerte (+SA).....	87
TABELLE 25: Umgerechneter Propofolverbrauch pro Narkose-Stunde für einen 70kg-Patienten in mg	88
TABELLE 26: Übersicht über den durchschnittlichen Remifentanil- und Alfentanilverbrauch in µg pro Narkoseminute; Daten sind Mittelwerte (±SA).....	89
TABELLE 27: Übersicht über den durchschnittlichen Akrinor- und Atropin-Verbrauch; Daten sind Mittelwerte (±SA).....	90
TABELLE 28: Zeitenvergleich, alle Angaben in Minuten, Werte sind Mediane (Minimum – Maximum); * p < 0.05 für A vs. R und PA vs. PR	91
TABELLE 29: Nicht-Ideale-Kombinationen (NIK) in der SP-Matrix.....	112
TABELLE 30: Eingriffsart, Randomisierung und Demographische Daten der einzelnen Studienpatienten	138
TABELLE 31: Legende zu nachfolgender graphischer Darstellung der Narkoseverläufe aller Studienpatienten	139
TABELLE 32: Datentabelle eines Beispielpatienten (Patient 9, Clonidin / Remifentanil)	140
TABELLE 33: Einleitungszeit (T _{EL}), Narkosezeit (T _{Na}), OP-Zeit (T _{OP}) und Ausleitungszeit (T _{EL}) der einzelnen Studienpatienten in Minuten.....	180
TABELLE 34: Referentielles 2-Kanal – Setting des Aspect A-1000	181
TABELLE 35: Anzeigeoptionen des Aspect A-1000	181
TABELLE 36: Verwendete Setup – Einstellungen des Aspect A-1000.....	181

7 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Myles P., Williams DL., Hendrata M., Anderson H., Weeks AM. (2001)
Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients
Br.J.Anaesth. **84**, 6-10
- [2] Rampil IJ. (1999)
Correspondance
Anesthesiology **90**, 1798
- [3] Evans JM. (1987)
Patients' experiences of awareness during general anaesthesia, in *Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia*, Hrsg. Rosen M. und Lunn JN., S. 184-192
- [4] Moerman N., Bonke B., Oosting J. (1993)
Awareness and recall during general anaesthesia
Anesthesiology **79**, 454-464
- [5] Jones JG. (1994)
Perception and memory during general anaesthesia
Br.J.Anaesth. **73**, 31-37
- [6] Griffiths D., Jones JG. (1990)
Awareness and memory in anaesthetized patients
Br.J.Anaesth. **65**, 603-606
- [7] Jones JG. (1986)
Hearing and memory in anaesthetised patients
Br.Med.J. **292**, 1291-1293
- [8] Schwender D., Klasing S., Dauderer M., Madler C., Pöppel E., Peter K (1995)
Wachzustände während Allgemeinanästhesie
Anaesthesist **44**, 743-754
- [9] Ranta SO. , Laurila R., Saario J. (1998)
Awareness with recall during general anaesthesia: incidence and risk factors
Anesthesia and Analgesia **86**, 1084-1089
- [10] Liu D., Thorp S., Aitkenhead AR. (1991)
Incidence of awareness with recall during general anaesthesia
Anaesthesia **46**, 435-437
- [11] Ghoneim MM (2000)
Awareness during anaesthesia
Anesthesiology **92**, 597-602
- [12] Dauderer M., Schwender D (2001)
[Depth of anaesthesia, awareness and EEG]
Anaesthesist **50**, 231-241

- [13] Evans JM. (1987)
Clinical signs and autonomic responses, in *Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia*, Hrsg. Rosen M. und Lunn JN., Butterworth, London S. 18-34
- [14] Rehberg B., Bouillon T., Zinserling J., Hoeft A (1999)
Comparative pharmacodynamic modelling of the electroencephalography-slowness effect isoflurane, sevoflurane and desflurane
Anesthesiology **91**, 397-405
- [15] Chernik DA., Gillings D., Laine H., Schwam EM., Siegel JL. (1994)
Validity and reliability of the observer's assessment of alertness/sedation scale: Study with intravenous midazolam
J.Clin.Psychopharmacol. **10**, 244-251
- [16] Schwieger IM et al. (1991)
Assesing the adequacy of fentanyl anesthesia: plasma concentrations and lower esophageal contractility
Acta Anaesthesiol.Scand. **35**, 227-234
- [17] Miller DR. (1996)
Midazolam and awareness with recall during total intravenous anesthesia
Can.J.Anaesth. **43**, 946-953
- [18] Flaishon R., Windsor A., Sigl J., Sebel P (1997)
Recovery of consciousness after Thiopental or Propofol
Anesthesiology **86**, 613-619
- [19] Tunstall ME. (1977)
Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section
Br.Med.J. **1**, 1321
- [20] Tunstall ME. (1997)
The reduction of amnesic wakefulness during Caesarean section
Anaesthesia **34**, 319
- [21] Gaitini L., Vaida S., Collins G., Somri M., Sabo E (1995)
Awareness detection during caesarean section under general anaesthesia using EEG spectrum analysis
Can.J.Anaesth. **42**, 377-381
- [22] Schultetus RR., Hill CR., Dharamraj CM. (1987)
Wakefulness during caesarean section with ketamine, thiopental, or ketamine and thiopental combined
Anesthesia and Analgesia **65**, 723-728
- [23] Russell IF (1993)
Midazolam-Alfentanil: an anaesthetic? An investigation using the isolated forearm technique
Br.J.Anaesth. **70**, 42-46
- [24] Thornton C. (1991)
Evoked potentials in anaesthesia
Eur.J.Anaesthesiol. **8**, 89-107

- [25] Schwender D., Dauderer M., Klasing S., Mulzer S., Finsterer U., Peter K (1996)
Monitoring intraoperativer Wachzustände. Vegetative Zeichen, isolierte Unterarmtechnik, Elektroenzephalogramm und akustisch evozierte Potentiale. [Monitoring intraoperative awareness. Vegetative signs, isolated forearm technique, electroencephalogram, and acute evoked potentials]
Anaesthesist **45**, 708-721
- [26] Detsch O., Kochs E (1997)
Perioperatives Neuromonitoring. [Perioperative neurologic monitoring]
Anaesthesist **46**, 999-1014
- [27] Drummond JC (2000)
Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall
Anesthesiology **93**, 876-882
- [28] Kutas M. (1988)
Review of event-related potential studies of memory, in *Perspectives in memory research*, Hrsg. Gazzangia MS, MIT Press, Cambridge S. 181-217
- [29] Rampil IJ (1998)
A primer for EEG signal processing in anesthesia
Anesthesiology **89**, 980-1002
- [30] Berger H. (1929)
Über das Elektroenzephalogramm des Menschen
I.Arch.Psychiatr. **87**, 527
- [31] Gibbs FA., Gibbs EL., Lennox WG. (1937)
Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity
Arch.Int.Med. **60**, 154
- [32] Martin JT., Faulconer A., Bickford RG. (1959)
Electroencephalography in anaesthesia
Anaesthesia **20**, 359
- [33] Guedel AE. (1937)
Inhalational anesthesia, a fundamental guide, Macmillan, New York
- [34] Nuwer MR (1993)
Intraoperative electroencephalography
J.Clin.Neurophysiol. **10**, 437-444
- [35] Levy WJ., Shapiro HM., Maruchak G., Meathe E (1980)
Automated EEG processing for intraoperative monitoring: a comparison of techniques
Anesthesiology **53**, 223-236
- [36] Prior PF. (1979)
Monitoring Cerebral function Elsevier (Excerpta Medica), Amsterdam
- [37] Schuttler J (1994)
EEG-Monitoring zur Quantifizierung der "Narkosetiefe": Möglichkeiten und Grenzen.
Klin.Anesthesiol.Intensivther. **46306-18**, -18

- [38] Schwilden H., Stoeckel H. (1980)
Untersuchungen über verschiedene EEG-Parameter als Indikatoren des Narkosezustands
Anästh.Intensivther.Notfallmed. **15**, 279-286
- [39] Rupp K., Moecke HP, Schäfer MK, Giessner O. (1996)
Die pEEG Fibel Dräger AG, Lübeck
- [40] Drummond JC., Brann DA., Perkins DE., Wolfe DE. (1991)
A comparison of median frequency, spectral edge frequency, spectral power band ratio, total power and dominance shift in the determination of depth of anesthesia
Acta Anaesthesiol.Scand. **35**, 693-699
- [41] Gurman GM., Fajer S., Porat A., Schily M., Pearlman A (1994)
Use of EEG spectral edge as index of equipotency in a comparison of propofol and isoflurane for maintenance of general anaesthesia
Eur.J.Anaesthesiol. **11**, 443-448
- [42] Gurman GM (1994)
Assessment of depth of general anesthesia. Observations on processed EEG and spectral edge frequency
Int.J.Clin.Monit.Comput. **11**, 185-189
- [43] Schäfer MK., Gurman GM., Moecke HP., Olthoff D., Osswald PM., Voigt E., Rugeles M (1995)
Neuromonitoring in der Praxis - Verbesserung der Narkoseführung durch EEG-Monitoring?
Anästh.Intensivmed. **36**, 57-61
- [44] Dinkel M (1995)
Neurophysiologisches Monitoring in der perioperativen Phase - Grundlagen, Problematik, Indikationen
Anästh.Intensivmed. **36**, 3-10
- [45] Frank T., Thieme V., Olthoff D (2000)
Clonidin im Rahmen einer balancierten Inhalationsanästhesie mit Sevofluran - Effekte auf Parameter des pEEG
Anaesthesiol.Reanimat. **25**, 32-36
- [46] Sigl J., Chamoun N (1994)
An Introduction to bispectral analysis of the electroencephalogram
J.Clin.Monit. **10**, 392-404
- [47] Kearse L., Rosow C., Glass PS., Sigl J (1996)
Monotonic changes in EEG bispectral index correlate with plasma concentrations of propofol and midazolam
Anesthesia and Analgesia **82**, 220
- [48] Leslie K., Sessler DI., Schroeder M., Walters K (1995)
Propofol blood concentration and the Bispectral Index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers
Anesthesia and Analgesia **81**, 1269-1274

- [49] Struys M., Versichelen L., Byttebier G., Mortier E., Moerman A., Rolly G (1998)
Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration
Anaesthesia **53**, 4-12
- [50] Sebel PS., Lang E., Rampil IJ., White PF., Cork R., Jopling M., Smith NT., Glass PS., Manberg P (1997)
A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect
Anesthesia and Analgesia **84**, 891-899
- [51] Gan TJ., Glass PS., Windsor A., Payne F., Rosow C., Sebel P., Manberg P (1997)
Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group
Anesthesiology **87**, 808-815
- [52] Glass PS., Johanson JW (1998)
The Bispectral Index Monitor - Monitoring Patient Consciousness
Surgical Services Management **4**, 50-52
- [53] Katoh T., Bito H., Sato S (2000)
Influence of age on hypnotic requirement, bispectral index, and 95% spectral edge frequency associated with sedation induced by sevoflurane
Anesthesiology **92**, 55-61
- [54] Kearse LA., Manberg P., DeBros F., Chamoun N., Sinai V (1994)
Bispectral analysis of the electroencephalogram during induction of anesthesia may predict hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation
Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol. **90**, 194-200
- [55] Kearse LA., Manberg P., Chamoun N., DeBros F., Zaslavsky A (1994)
Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia
Anesthesiology **81**, 1365-1370
- [56] Liu J., Singh H., White PF (1997)
Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation
Anesthesia and Analgesia **84**, 185-189
- [57] Glass PS., Bloom M., Kearse L., Rosow C., Sebel P., Manberg P (1997)
Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers
Anesthesiology **86**, 836-847
- [58] Liu J., Singh H., White PF (1996)
Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation
Anesthesiology **84**, 64-69
- [59] Katoh T., Suzuki A., Ikeda K (1998)
Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane
Anesthesiology **88**, 642-650

- [60] Doi M., Gajraj RJ., Mantzaridis H., Kenny GN (1997)
Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index
Br.J.Anaesth. **78**, 180-184
- [61] Iselin-Chaves IA., Flaishon R., Sebel PS., Howell S., Gan TJ., Sigl J., Ginsberg B., Glass PS (1998)
The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index
Anesthesia and Analgesia **87**, 949-955
- [62] Kearse LA., Rosow C., Zaslavsky A., Connors P., Dershwitz M., Denman W (1998)
Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis
Anesthesiology **88**, 25-34
- [63] Song D., Joshi GP., White PF (1997)
Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia
Anesthesiology **87**, 842-848
- [64] Song D., van Vlymen J., White PF (1998)
Is the bispectral index useful in predicting fast-track eligibility after ambulatory anesthesia with propofol and desflurane?
Anesthesia and Analgesia **87**, 1245-1248
- [65] Guignard B., Coste C., Menigaux C., Chauvin M (2001)
Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring
Acta Anaesthesiol.Scand. **45**, 308-314
- [66] Bonhomme V., Plourde G., Meuret P., Fiset P., Backman SB (2000)
Auditory steady-state response and bispectral index for assessing level of consciousness during propofol sedation and hypnosis
Anesthesia and Analgesia **91**, 1398-1403
- [67] Leslie K., Sessler DI., Smith WD., Larson MD., Ozaki M., Blanchard D., Crankshaw DP (1996)
Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators
Anesthesiology **84**, 52-63
- [68] Sleight JW., Andrzejowski J., Steyn-Ross A., Steyn-Ross M (1999)
The bispectral index: a measure of depth of sleep?
Anesthesia and Analgesia **88**, 659-661
- [69] DeDeyne C., Struys M., Decruyenaere J., Creupelandt J., Hoste E., Colardyn F (1998)
Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients
Intensive Care Med. **24**, 1294-1298

- [70] Shafer A., Doze A., Shafer SL, White PF (1988)
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia
Anesthesiology **69**, 348-356
- [71] Smith I., White PF., Nathanson M., Gouldson R (1994)
Propofol. An update on its clinical use
Anesthesiology **81**, 1005-1043
- [72] Hughes MA., Glass PS., Jacobs JR. (1992)
context-sensitive half-time in multi-compartment pharmacokinetic models for intravenous anaesthetic drugs
Anesthesiology **76**, 341
- [73] Forth W. ., Henschler D., Rummel W., Starke K. (1996)
Narkotika, in *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Spektrum-Verlag, Heidelberg S. 235-252
- [74] Concas A ., Santoro G., Mascia MP., Serra M., Sanna E., Biggio G (1992)
The action of the general anesthetic propofol on GABAA receptors
Adv.Biochem.Psychopharmacol. **47**, 349-363
- [75] Cockshott ID (1985)
Propofol ('Diprivan') pharmacokinetics and metabolism--an overview
Postgrad.Med.J. **61 Suppl 3**, 45-50
- [76] Olmos M., Ballester JA., Vidarte MA., Elizalde JL., Escobar A (2000)
The combined effect of age and premedication on the propofol requirements for induction by target-controlled infusion
Anesthesia and Analgesia **90**, 1157-1161
- [77] Holas A (1997)
Target Controlled Infusion - eine neue Dimension in der totalen intravenösen Anästhesie Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
- [78] Mortier E., Struys M., De Smet T., Versichelen L., Rolly G (1998)
Closed-loop controlled administration of propofol using bispectral analysis
Anaesthesia **53**, 749-754
- [79] Sakai T., Matsuki A., White PF., Giesecke AH (2000)
Use of an EEG-bispectral closed-loop delivery system for administering propofol
Acta Anaesthesiol.Scand. **44**, 1007-1010
- [80] Schwilden H., Schuttler J., Stoeckel H (1987)
Closed-loop feedback control of methohexital anesthesia by quantitative EEG analysis in humans
Anesthesiology **67**, 341-347
- [81] Schwilden H., Stoeckel H., Schuttler J (1989)
Closed-loop feedback control of propofol anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans
Br.J.Anaesth. **62**, 290-296

- [82] Milne SE., Kenny GN (1998)
Future applications for TCI systems
Anaesthesia **53 Suppl 1**, 56-60
- [83] James MK., Feldman PL., Schuster SV., Bilotta JM., Brackeen MF., Leighton HJ. (1991)
Opioid receptor activity of GI87084B, a novel ultrashort acting analgesic, in isolated tissues
J.Pharmacol.Exp.Ther. **259**, 712-718
- [84] Glass PS., Hardman D., Kamiyama Y., Quill TJ., Marton G., Donn KH., Grosse CM., Hermann D (1993)
Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B)
Anesthesia and Analgesia **77**, 1031-1040
- [85] Egan TD., Lemmens HJ., Fiset P., Hermann DJ., Muir KT., Stanski DR., Shafer SL (1993)
The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers
Anesthesiology **79**, 881-892
- [86] Cox EH., Langemeijer MW., Gubbens-Stibbe JM., Muir KT., Danhof M (1999)
The comparative pharmacodynamics of remifentanil and its metabolite, GR90291, in a rat electroencephalographic model
Anesthesiology **90**, 535-544
- [87] Westmoreland CL., Hoke JF., Sebel PS., Hug CC, Jr., Muir KT (1993)
Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery
Anesthesiology **79**, 893-903
- [88] Egan TD (1995)
Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics
Clinical Pharmacokinetics **29**, 80-94
- [89] Wilhelm W., Grüness V., Kleinschmidt S., Larsen R (1998)
[Remifentanil-based anaesthesia: Theoretical considerations and practical recommendations]
AnästH.Intensivmed. **39**, 353-361
- [90] Buerkle H., Dunbar S., Van Aken H (1996)
Remifentanil: a novel, short-acting, mu-opioid
Anesthesia and Analgesia **83**, 646-651
- [91] Hänel F., Werner C. (1997)
Remifentanil
Anaesthesist **46**, 897-908
- [92] DeSouza G., Lewis MC., TerRiet MF (1997)
Severe bradycardia after remifentanil
Anesthesiology **87**, 1019-1020

- [93] Scholz J., Steinfath M (1996)
Ist Remifentanil ein ideales Opioid für das anästhesiologische Management im 21. Jahrhundert?
Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther. **31**, 592-607
- [94] Wilhelm W., Biedler A., Larsen R (1997)
[Remifentanil. Early clinical experiences with 3100 patients]
Anaesthesist **46**, 992-997
- [95] Philip BK (1996)
The use of remifentanil in clinical anesthesia
Acta Anaesthesiol.Scand.Suppl **109**, 170-173
- [96] Minto CF., Schnider TW., Shafer SL (1997)
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application
Anesthesiology **86**, 24-33
- [97] Jhaveri R., Joshi P., Batenhorst R., Baughman V., Glass PS (1997)
Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness
Anesthesiology **87**, 253-259
- [98] Maze M., Tranquilli W. (1991)
Alpha2-adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia
Anesthesiology **74**, 581-605
- [99] Tryba M, Kulka PJ (1996)
alpha2-Adrenozeptor-Agonisten in Anästhesie, Intensiv- und Schmerztherapie Pabst Science Publishers, Lengerich
- [100] Bischoff P., Kochs E (1993)
[Alpha 2-agonists in anesthesia and intensive medicine]
Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther. **28**, 2-12
- [101] Khan ZP., Ferguson CN., Jones RM (1999)
alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role
Anaesthesia **54**, 146-165
- [102] Vanderstappen I., Vandermeersch E., Vanacker B., Mattheussen M., Herijgers P., Van Aken H (1996)
The effect of prophylactic clonidine on postoperative shivering. A large prospective double-blind study
Anaesthesia **51**, 351-355
- [103] Sandin RH., Enlund G., Samuelsson P., Lennmarken C (2000)
Awareness during anaesthesia: a prospective case study
Lancet **355**, 707-711
- [104] Nordström O., Engström AM., Persson S., Sandin RH (1997)
Incidence of awareness in total i.v. anaesthesia based on propofol, alfentanil and neuromuscular blockade
Acta Anaesthesiol.Scand. **41**, 978-984

Literaturverzeichnis

- [105] Gajraj RJ., Doi M., Mantzaridis H., Kenny GN (1999)
Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia
Br.J.Anaesth. **82**, 672-678
- [106] Aspect Medical Systems INM (1997)
Technology Overview: Bispectral Index
www.aspectms.com
- [107] Sleight JW., Donovan J (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**, 666-671
- [108] Struys M., Versichelen L., Mortier E., Ryckaert D., De Mey JC., De Deyne C., Rolly G (1998)
Comparison of spontaneous frontal EMG, EEG power spectrum and bispectral index to monitor propofol drug effect and emergence
Acta Anaesthesiol.Scand. **42**, 628-636
- [109] Seifert HA., Blouin RT., Conrad PF., Gross JB. (1993)
Sedative doses of propofol increase beta-activity of the processed electroencephalogram
Anesthesia and Analgesia **76**, 978
- [110] Hazeau C., Tisserant D., Vespignani H. (1987)
Electroencephalographic changes produced by propofol
Ann.Fr.Anesth.Reanim. **6**, 261
- [111] Schnider TW., Minto CF., Shafer SL., Gambus PL., Andresen C., Goodale DB., Youngs EJ (1999)
The influence of age on propofol pharmacodynamics
Anesthesiology **90**, 1502-1516
- [112] Kazama T., Ikeda K., Morita K., Kikura M., Doi M., Ikeda T., Kurita T., Nakajima Y (1999)
Comparison of the effect-site $k(eO)$ s of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients
Anesthesiology **90**, 1517-1527
- [113] Bailey PL., Egan TD., Stanley TH. (2000)
Intravenous Opioid Anesthetics, in *(IN) Anesthesia*, Hrsg. Ronald D.Miller, Churchill Livingstone, Philadelphia S. 273-376
- [114] Freye E. (1999)
Opiode in der Medizin. Wirkung und Einsatzgebiete zentraler Analgetika Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
- [115] Strachan AN., Edwards ND (2000)
Randomized placebo-controlled trial to assess the effect of remifentanyl and propofol on bispectral index and sedation
Br.J.Anaesth. **84**, 489-490

- [116] Lysakowski C., Dumont L., Pellégrini M., Clergue F., Tassonyi E (2001)
Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia
Br.J.Anaesth. **86**, 523-527
- [117] Wuesten R., Van Aken H., Glass PS., Buerkle H (2001)
Assessment of depth of anesthesia and postoperative respiratory recovery after remifentanil
Anesthesiology **94**, 211-217
- [118] Guignard B., Menigaux C., Dupont X., Fletcher D., Chauvin M (2000)
The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation
Anesthesia and Analgesia **90**, 161-167
- [119] Imai Y. ., Mammoto T., Murakami K (1998)
The effects of preanesthetic oral clonidine on total requirement of propofol for general anesthesia
J.Clin.Anesth. **10**, 660-665
- [120] Fehr SB ., Zalunardo M.P., Seifert B., Rentsch KM., Rohling RG., Pasch T., Spahn DR (2001)
Clonidine decreases propofol requirements during anaesthesia: effect on bispectral index
Br.J.Anaesth. **86**, 627-632
- [121] El Kerdawy HM., Zalingen EE., Bovill JG (2000)
The influence of the alpha2-adrenoceptor agonist, clonidine, on the EEG and on the MAC of isoflurane
Eur.J.Anaesthesiol. **17**, 105-110
- [122] Ghignone M., Quintin L., Duke PC., Kehler CH., Calvillo O (1986)
Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation
Anesthesiology **64**, 36-42
- [123] Ghignone M., Calvillo O., Quintin L (1987)
Anesthesia and hypertension: the effect of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements
Anesthesiology **67**, 3-10
- [124] Quintin L., Bouilloc X., Butin E., Bayon MC., Brudon JR., Levron JC., Tassan H., Boucaud C., Tissot S., Frehring B., Petit P., Danays T., Viale JP., Ghignone M (1996)
Clonidine for major vascular surgery in hypertensive patients: a double-blind, controlled, randomized study
Anesthesia and Analgesia **83**, 687-695
- [125] Kulka PJ., Tryba M., Jäger D., Fantini M., Zenz M (1997)
Stellenwert des alpha2-Adrenozeptor-Agonisten Clonidin in der Kardioanästhesie
Anästh.Intensivmed. **38**, 71-86
- [126] Costello TG., Cormack JR (1998)
Clonidine premedication decreases hemodynamic responses to pin head-holder application during craniotomy
Anesthesia and Analgesia **86**, 1001-1004

- [127] Kulka PJ., Tryba M., Zenz M (1995)
Dose-response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anesthesia in coronary artery bypass graft patients
Anesthesia and Analgesia **80**, 263-268
- [128] Laurito CE., Baughman VL., Becker GL., DeSilva TW., Carranza CJ (1991)
The effectiveness of oral clonidine as a sedative/anxiolytic and as a drug to blunt the hemodynamic responses to laryngoscopy
J.Clin.Anesth. **3**, 186-193
- [129] Marinangeli F., Cocco C., Ciccozzi A., Ciccone A., Donatelli F., Facchetti G., Paladini A., Pasqualucci A., Varrassi G (2000)
Haemodynamic effects of intravenous clonidine on propofol or thiopental induction
Acta Anaesthesiol.Scand. **44**, 150-156
- [130] Pouttu J., Scheinin B., Rosenberg PH., Viinamaki O., Scheinin M (1987)
Oral premedication with clonidine: effects on stress responses during general anaesthesia
Acta Anaesthesiol.Scand. **31**, 730-734
- [131] Taittonen M., Kirvela O., Aantaa R., Kanto J (1997)
Cardiovascular and metabolic responses to clonidine and midazolam premedication
Eur.J.Anaesthesiol. **14**, 190-196
- [132] Matot I., Sichel JY., Yofe V., Gozal Y (2000)
The effect of clonidine premedication on hemodynamic responses to microlaryngoscopy and rigid bronchoscopy
Anesthesia and Analgesia **91**, 828-833
- [133] Matot I., Kuras Y., Kramer MR (2000)
Effect of clonidine premedication on haemodynamic responses to fiberoptic bronchoscopy
Anaesthesia **55**, 269-274
- [134] Bruandet N., Rentero N., Debeer L., Quintin L (1998)
Catecholamine activation in the vasomotor center on emergence from anesthesia: the effects of alpha2 agonists
Anesthesia and Analgesia **86**, 240-245
- [135] Taittonen MT., Kirvela OA., Aantaa R., Kanto JH (1997)
Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state
Br.J.Anaesth. **78**, 400-406
- [136] Rall M., Kieber T., Schaedle B., Bissinger U., and Unertl K. (2001)
Comparison of different TIVA regimens concerning haemodynamic stability during laryngoscopic surgery
Eur.J.Anaesthesiol. **18**, 43-44
- [137] Kieber T. Clonidin als Adjuvans zur perioperativen Stressabschirmung während mikrolaryngoskopischer und panendoskopischer Eingriffe in der HNO. 2002. Universitätsklinik Tübingen.
Ref Type: Thesis/Dissertation

- [138] Sanderson PM., Eltringham R (1998)
The role of clonidine in anaesthesia
Hosp.Med. **59**, 221-223
- [139] Schachter M (1998)
Centrally acting antihypertensives: not obsolete after all
Int.J.Clin.Pract. **52**, 192-195
- [140] Striebel HW., Koenigs D., Heil T (1993)
[The role of clonidine in anesthesia]
Anaesthesist **42**, 131-141
- [141] Jones MEP., Maze M (2001)
Editorial I: Can we characterize the central nervous system actions of alpha2-adrenergic agonists?
Br.J.Anaesth. **86**, 1-3
- [142] Kulka PJ., Tryba M., Sczepanski U., Zenz M (1993)
[Does clonidine modify the hypnotic effect of propofol?]
Anaesthesist **42**, 630-637
- [143] Bischoff P., Scharein E., Schmidt GN., von Knobelsdorff G., Bromm B., Esch JS (2000)
Topography of clonidine-induced electroencephalographic changes evaluated by principal component analysis
Anesthesiology **92**, 1545-1552
- [144] DeDeyne C., Struys M., Heylen R., DeJongh R., Rolly G (2001)
Influence of intravenous clonidine pretreatment on anesthetic requirements during bispectral EEG-guided sevoflurane anesthesia
J.Clin.Anesth. **12**, 52-57
- [145] Entholzner EK., Mielke LL., Hargasser SR., Droese D., Plotz W., Hipp R (1997)
Intravenous clonidine decreases minimum end-tidal isoflurane for induction of electroencephalographic burst suppression
Anesthesia and Analgesia **85**, 193-198
- [146] Entholzner EK., Mielke LL., Hargasser SR., Droese D., Plotz W., Hipp R (1997)
Intravenous clonidine decreases minimum end-tidal isoflurane for induction of electroencephalographic burst suppression
Anesthesia and Analgesia **85**, 193-198
- [147] Bühner M., Mappes A., Lauber R. (1994)
Dexmedetomidine decreases thiopental dose requirement and alters distribution pharmacokinetics
Anesthesiology **80**, 1216-1227
- [148] DeKock M., Martin N., Scholtes JL. (1992)
Central effects of epidural and intravenous clonidine in patients anesthetized with enflurane/nitrous oxide
Anesthesiology **77**, 462
- [149] Emilien G. (1990)
Effects of clonidine, yohimbine and eserine on the quantified eeg of rats
Arch.Int.Pharmacodyn. **304**, 105-111

Literaturverzeichnis

- [150] Hall JE ., Uhrich TD., Ebert TJ (2001)
Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans
Br.J.Anaesth. **85**, 5-11
- [151] Bagshaw O (1999)
TIVA with propofol and remifentanyl
Anaesthesia **54**, 501-502
- [152] Prys-Roberts C., Schuttler J., Breivik H., Viby-Mogensen J (1998)
Remifentanyl
Anaesthesia **53**, 409
- [153] Chan MT ., Gin T (2000)
What does the bispectral EEG index monitor?
Eur.J.Anaesthesiol. **17**, 146-148
- [154] Glass PS., Johanson JW (1998)
The Bispectral Index Monitor - Monitoring Patient Consciousness
Surgical Services Management **4**, 50-52
- [155] Kissin I (2000)
Depth of anesthesia and bispectral index monitoring
Anesthesia and Analgesia **90**, 1114-1117
- [156] Myles P , Sebel P, Manberg P. Awareness during anesthesia: Past, Present and Future. www.anesthesiologynews.com . 2000.
Ref Type: Magazine Article
- [157] O'Connor MF., Daves SM., Tung A., Cook RI., Thisted R., Apfelbaum J (2001)
BIS monitoring to prevent awareness during general anesthesia
Anesthesiology **94**, 520-522
- [158] Rupp K. , Moecke HP, Schäfer MK, Giessner O. (1996)
Die pEEG Fibel Dräger AG, Lübeck
- [159] Alexander R., Olufolabi AJ., Booth J., El Moalem HE., Glass PS (1999)
Dosing study of remifentanyl and propofol for tracheal intubation without the use of muscle relaxants
Anaesthesia **54**, 1037-1040
- [160] Hall AP ., Thompson JP., Leslie NA., Fox AJ., Kumar N., Rowbotham DJ (2000)
Comparison of different doses of remifentanyl on the cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation
Br.J.Anaesth. **84**, 100-102
- [161] Kulkarni A (2000)
Remifentanyl and propofol for tracheal intubation
Anaesthesia **55**, 516
- [162] McAtamney D., O'Hare R., Hughes D., Carabine U., Mirakhur R (1998)
Evaluation of remifentanyl for control of haemodynamic response to tracheal intubation
Anaesthesia **53**, 1223-1227

- [163] O'Hare RA., McAtamney D., Mirakhur RK., Hughes D., Carabine U (1999)
Bolus dose remifentanil for control of haemodynamic response to tracheal intubation during rapid sequence induction of anaesthesia
Br.J.Anaesth. **82**, 283-285
- [164] Pernerstorfer T., Krafft P., Fitzgerald RD., Krenn CG., Chiari A., Wagner O., Weinstabl C (1995)
Stress response to tracheal intubation: direct laryngoscopy compared with blind oral intubation
Anaesthesia **50**, 17-22
- [165] Sparr HJ., Leo C., Ladner E., Deusch E., Baumgartner H (1997)
Influence of anaesthesia and muscle relaxation on intubating conditions and sympathoadrenal response to tracheal intubation
Acta Anaesthesiol.Scand. **41**, 1300-1307
- [166] Stevens JB., Wheatley L (1998)
Tracheal intubation in ambulatory surgery patients: using remifentanil and propofol without muscle relaxants
Anesthesia and Analgesia **86**, 45-49
- [167] Thompson JP., Hall AP., Russell J., Cagney B., Rowbotham DJ (1998)
Effect of remifentanil on the haemodynamic response to orotracheal intubation
Br.J.Anaesth. **80**, 467-469
- [168] Alexander R., Booth J., Olufolabi AJ., El Moalem HE., Glass PS (1999)
Comparison of remifentanil with alfentanil or suxamethonium following propofol anaesthesia for tracheal intubation
Anaesthesia **54**, 1032-1036
- [169] Singh H., Sakai T., Matsuki A (1999)
Movement response to skin incision: analgesia vs. bispectral index and 95% spectral edge frequency
Eur.J.Anaesthesiol. **16**, 610-614
- [170] Guignard B., Menigaux C., Dupont X., Fletcher D., Chauvin M (2000)
The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation
Anesthesia and Analgesia **90**, 161-167
- [171] Andrzejowski J., Sleigh JW., Johnson IA., Sikiotis L (2000)
The effect of intravenous epinephrine on the bispectral index and sedation
Anaesthesia **55**, 761-763
- [172] Hoymork SC., Raeder J., Grimsmo B., Steen PA (2000)
Bispectral index, predicted and measured drug levels of target-controlled infusions of remifentanil and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence
Acta Anaesthesiol.Scand. **44**, 1138-1144
- [173] Flacke JW., Bloor BC., Flacke WE. (1987)
Reduced narcotic requirements by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery
Anesthesiology **67**, 11-19

Literaturverzeichnis

- [174] Frank T., Thieme V., Radow L (2000)
[Premedication in maxillofacial surgery under total intravenous anesthesia . Effects of clonidine compared to midazolam on the perioperative course]
Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther. **35**, 428-434
- [175] Zalunardo MP., Zollinger A., Szelloe P., Spahn DR., Seifert B., Pasch T (2001)
[Cardiovascular stress protection following anesthesia induction. Comparison of clonidine and esmolol]
Anaesthesist **50**, 21-25
- [176] Friedberg BL., Sigl JC (2000)
Clonidine premedication decreases propofol consumption during bispectral index (BIS) monitored propofol-ketamine technique for office-based surgery
Dermatol.Surg. **26**, 848-852

8 ANHANG

8.1 Patienten

Nr.	Randomisierung	Eingriff	m/w	Alter	ASA	BI
1	CR	MLX	m	58	2	1.07
2	CA	MLX	m	53	3	0.80
3	PR	MLX	m	70	3	1.20
4	PA	MLX	w	36	1	0.93
5	PR	MLX	m	59	3	0.67
6	CR	PAN	w	54	2	1.02
7	PA	MLX	w	29	1	1.02
8	CA	MLX	w	56	3	1.01
9	CR	MLX	m	63	2	1.32
10	CR	MLX	m	35	2	1.06
11	PA	MLX	m	24	2	1.08
12	PA	PAN	m	72	3	1.20
13	CA	MLX	m	72	3	1.15
14	PR	MLX	m	60	3	1.00
15	PR	PAN	m	63	2	1.00
16	CA	PAN	m	52	2	1.36
17	PR	MLX	m	74	3	1.18
18	CA	PAN	m	53	2	1.16
19	CA	MLX	m	67	3	1.15
20	CR	MLX	w	19	1	0.89
21	PA	MLX	m	38	2	1.04
22	CA	MLX	w	57	2	1.15
23	CR	PAN	m	54	2	1.39
24	PR	MLX	w	52	2	1.38
25	PA	MLX	w	60	2	1.03
26	PR	PAN	m	47	2	1.28
27	CR	MLX	w	60	2	0.97
28	CA	MLX	m	62	3	1.38
29	PA	PAN	m	68	2	1.17
30	PA	PAN	m	63	3	0.82
31	CR	MLX	m	37	2	1.04
32	PR	PAN	m	61	2	1.07

Pat.	Randomisierung	Eingriff	m/w	Alter	ASA	BI
33	CR	PAN	m	71	3	0.92
34	PA	MLX	m	58	2	1.06
35	PR	MLX	m	48	2	1.33
36	CA	PAN	m	64	2	1.14
37	PR	PAN	m	50	2	0.99
38	CR	PAN	m	66	3	1.06
39	CA	PAN	m	69	3	1.00
40	PA	PAN	m	52	2	0.91
41	CR	PAN	m	67	3	0.77
42	CA	PAN	m	55	2	0.82
43	PR	PAN	m	64	3	0.77
44	PA	PAN	m	49	3	0.77
45	CA	PAN	m	66	2	1.33
46	CR	MLX	m	75	2	1.13
47	PR	PAN	m	46	2	1.11
48	PR	MLX	m	41	1	1.17
49	PA	MLX	m	57	2	1.20
50	PA	PAN	m	58	3	0.85
51	CA	MLX	w	49	3	1.23
52	CR	PAN	m	56	3	1.00
53	PA	PAN	m	65	2	0.75
54	PR	PAN	m	59	3	1.17
55	CA	PAN	m	58	3	0.77
56	CR	PAN	m	58	2	1.02

TABELLE 30: Eingriffsart, Randomisierung und Demographische Daten der einzelnen Studienpatienten

CA Clonidin / Alfentanil
 CR Clonidin / Remifentanil
 PA Placebo / Alfentanil
 PR Placebo Remifentanil

MLX Mikrolaryngoskopie
 PAN Panendoskopie

BI Broca-Index (Körpergewicht : Körpergröße²)

8.2 Narkoseverläufe aller Studienpatienten

Nachfolgende Tabelle enthält eine Liste der in den folgenden Grafiken verwendeten Abkürzungen.

PARAMETER	
SAP	Systolischer Blutdruck
HR	Herzfrequenz
BIS	Bispektraler Index
SEF90	Spektrale Eckfrequenz 90

EREIGNISSE	
VE0	Ruhephase vor Start Einleitung
SEL0	Start Einleitung
IN0	Intubation
1KL0	Kleinsasserrohr 1
2KL0	Kleinsasserrohr 2
1BS0	Bronchioskopie starr 1
2BS0	Bronchioskopie starr 2
L0	Ruhephasen ohne Stimulation
1BF0	Bronchioskopie flexibel 1
2BF0	Bronchioskopie flexibel 2
1OS0	Oesophagoskopie starr 1
2OS0	Oesophagoskopie starr 2
1OF0	Oesophagoskopie flexibel 1
2OF0	Oesophagoskopie flexibel 2
1PH0	Pharyngoskopie 1 (MS)
2PH0	Pharyngoskopie 2 (MS)
AL0	Beginn Ausleitung
AA0	Augen auf
EX0	Extubation

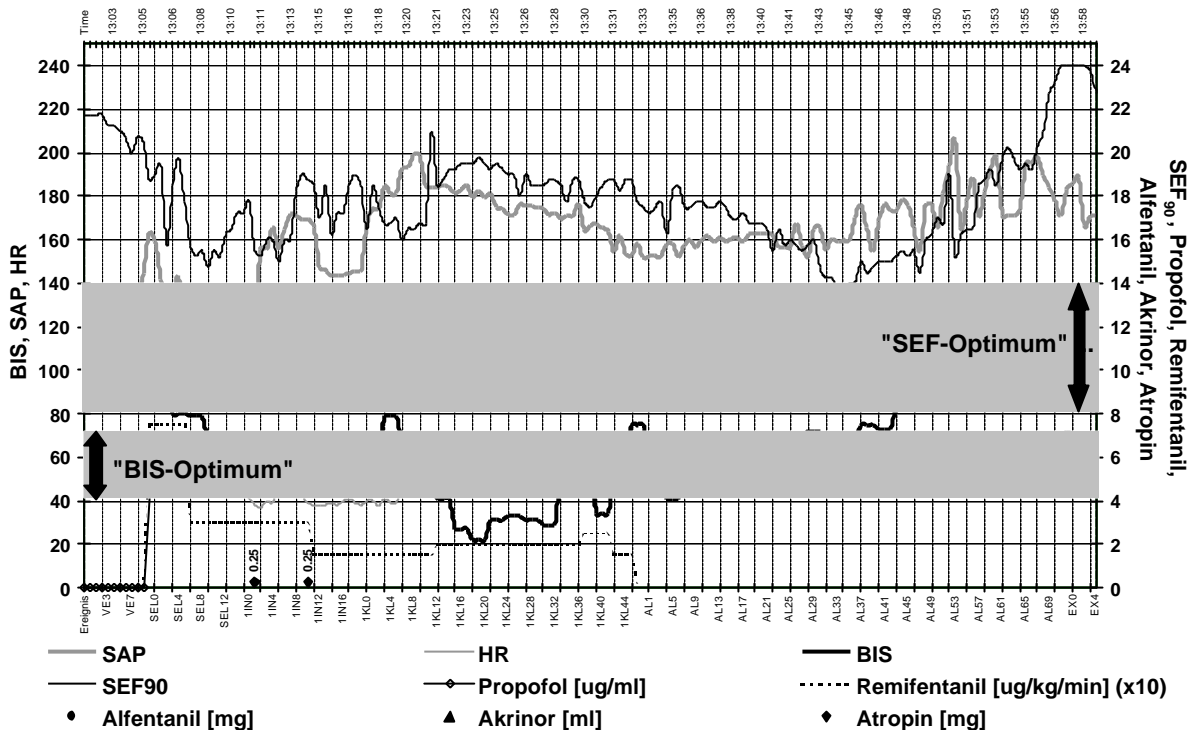
TABELLE 31: Legende zu nachfolgender graphischer Darstellung der Narkoseverläufe aller Studienpatienten

Anhang

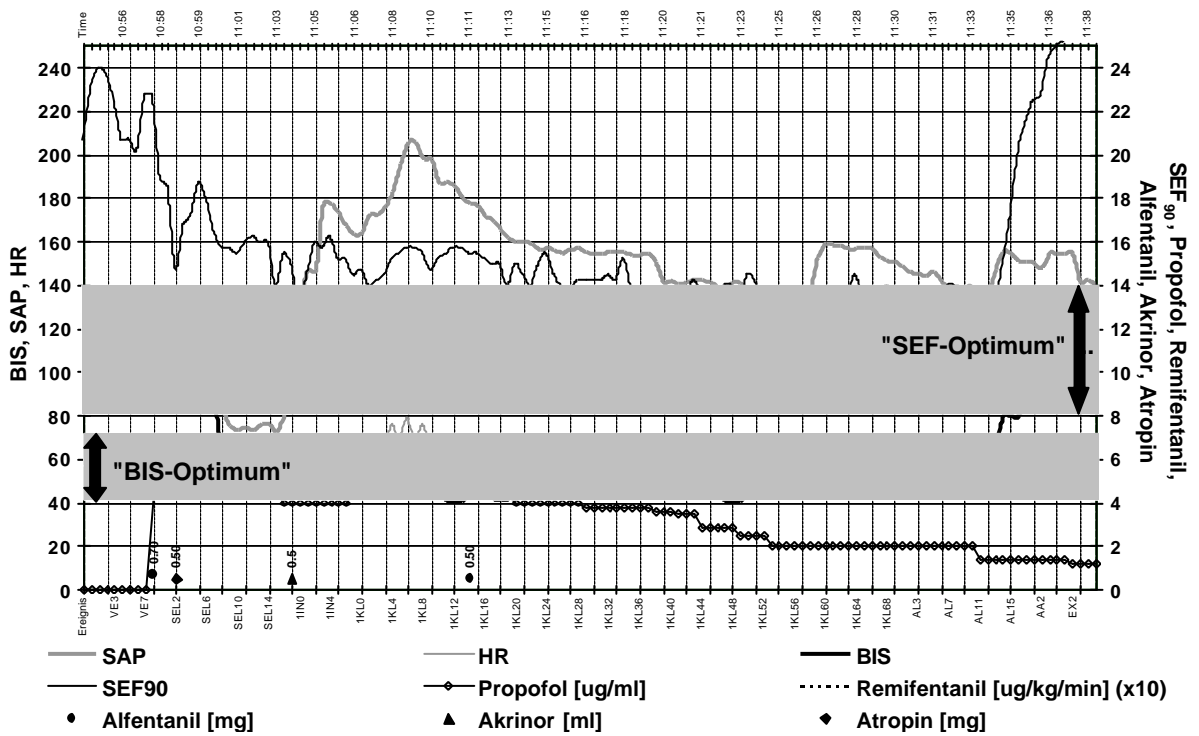
In der hier dargestellten Tabelle sind exemplarisch für den Patienten 9 CR (Clonidin/Remifentanyl) die erfassten Werte (Microsoft-Excel-Datei) dargestellt.

Nr.	P/C	A/R	Ereignis	Time	HR	BL1(HR)	HR%_BL1	SAP	BL1(SAP)	SAP%_BL1	MAP	BL1(MAP)	MAP%_BL1	SEF90	BL1(SEF90)	BIS	BL1(BIS)	Propofol_ug/ml	Remi_ug/kg/min
9	C	R	VE0	:0:14:52:06	84	81	3,7	150,08	139,92	7,26	94,91	79,02	20,11	17	19,3	96,5	92,6		
9	C	R	VE1	:0:14:52:26	83	81	2,47	146,38	139,92	4,62	93,31	79,02	18,08	17,3	19,3	95,9	92,6		
9	C	R	VE2	:0:14:52:46	80	81	-1,23	146,19	139,92	4,48	92,82	79,02	17,59	18,3	19,3	96,6	92,6		
9	C	R	VE3	:0:14:53:06	79	81	-2,47	140,64	139,92	0,51	88,69	79,02	12,22	15,3	19,3	96,9	92,6		
9	C	R	VE4	:0:14:53:26	80	81	-1,23	139,94	139,92	0,01	87,58	79,02	10,83	15,5	19,3	95,9	92,6		
9	C	R	VE5	:0:14:53:46	83	81	2,47	147,5	139,92	5,42	92,73	79,02	17,35	15,5	19,3	96,2	92,6		
9	C	R	VE6	:0:14:54:06	87	81	7,41	154,29	139,92	10,27	97,76	79,02	23,72	21,5	19,3	96,7	92,6		
9	C	R	SEL0	:0:14:54:26	85	81	4,94	158,33	139,92	13,16	99,02	79,02	25,31	16,8	19,3	97,3	92,6	4,50	0,75
9	C	R	SEL1	:0:14:54:46	84	81	3,7	150,43	139,92	7,51	93,98	79,02	18,93	15	19,3	96	92,6	4,50	0,75
9	C	R	SEL2	:0:14:55:06	83	81	2,47	136,94	139,92	-2,13	86,05	79,02	8,9	15	19,3	78	92,6	4,50	0,75
9	C	R	SEL3	:0:14:55:26	72	81	-11,11	117,34	139,92	-16,14	75,41	79,02	-4,57	19	19,3	70	92,6	4,50	0,75
9	C	R	SEL4	:0:14:55:46	72	81	-11,11	117,26	139,92	-16,19	75,71	79,02	-4,19	17	19,3	69,8	92,6	4,50	0,75
9	C	R	SEL5	:0:14:56:06	69	81	-14,81	108,36	139,92	-22,56	71,41	79,02	-9,63	16,3	19,3	66	92,6	4,30	0,25
9	C	R	1N0	:0:14:56:26	74	81	-8,64	127,95	139,92	-8,55	79,43	79,02	0,52	15,3	19,3	64,2	92,6	4,30	0,25
9	C	R	1N1	:0:14:56:46	66	81	-18,52	134,16	139,92	-4,12	83,23	79,02	5,33	15,3	19,3	63,2	92,6	4,30	0,25
9	C	R	1N2	:0:14:57:06	61	81	-24,69	134,36	139,92	-3,97	96,99	79,02	22,74	14	19,3	67,9	92,6	4,30	0,25
9	C	R	1N3	:0:14:57:26	67	81	-17,28	141,49	139,92	1,12	89,19	79,02	12,87	8,3	19,3	54,6	92,6	4,30	0,25
9	C	R	1N4	:0:14:57:46	78	81	-3,7	184,17	139,92	31,63	112,85	79,02	42,81	10,5	19,3	63,9	92,6	4,30	0,25
9	C	R	1N5	:0:14:58:06	58	81	-28,4	172,6	139,92	23,36	110,63	79,02	40	12,6	19,3	61	92,6	3,60	0,50
9	C	R	1N6	:0:14:58:26	61	81	-24,69	141,49	139,92	1,12	89,19	79,02	12,87	13,5	19,3	52,2	92,6	3,60	0,50
9	C	R	1N7	:0:14:58:46	58	81	-28,4	154,88	139,92	10,69	96,25	79,02	2,18	13,5	19,3	57,7	92,6	3,60	0,50
9	C	R	1N8	:0:14:59:06	64	81	-20,99	134,36	139,92	-3,97	96,99	79,02	22,74	13,3	19,3	5,5	92,6	3,60	0,50
9	C	R	1K0	:0:14:59:26	77	81	-4,94	171,74	139,92	22,74	113,93	79,02	44,18	13,3	19,3	57,7	92,6	3,60	0,50
9	C	R	1KL1	:0:14:59:46	71	81	-12,35	170,87	139,92	22,12	109,59	79,02	38,69	12,5	19,3	5,3	92,6	3,60	0,50
9	C	R	1KL2	:0:15:00:06	69	81	-14,81	167,18	139,92	19,48	105,89	79,02	34	12,5	19,3	60,8	92,6	3,60	1,50
9	C	R	1KL3	:0:15:00:26	65	81	-19,75	162,38	139,92	16,05	103,65	79,02	31,17	14,5	19,3	71,8	92,6	3,60	1,50
9	C	R	1KL4	:0:15:00:46	62	81	-23,46	154,88	139,92	10,69	96,25	79,02	2,18	14,3	19,3	76,6	92,6	3,60	1,50
9	C	R	1KL5	:0:15:01:06	35	81	-56,79	144,28	139,92	3,12	89,85	79,02	13,71	14,3	19,3	77,5	92,6	3,60	0,00
9	C	R	1KL6	:0:15:01:26	63	81	-22,22	141,49	139,92	1,12	89,19	79,02	12,87	14,8	19,3	71,5	92,6	3,60	0,00
9	C	R	1KL7	:0:15:01:46	53	81	-34,57	154,88	139,92	10,69	96,25	79,02	2,18	14,5	19,3	79,2	92,6	3,60	0,75
9	C	R	1KL8	:0:15:02:06	44	81	-45,68	148,98	139,92	6,48	97,33	79,02	23,17	13,5	19,3	74,5	92,6	3,00	0,75
9	C	R	1KL9	:0:15:02:26	50	81	-38,27	153,4	139,92	9,63	101,59	79,02	28,56	13,5	19,3	76,7	92,6	3,00	0,75
9	C	R	1KL10	:0:15:02:46	59	81	-27,16	160,69	139,92	14,84	107,37	79,02	35,88	13,3	19,3	75,2	92,6	3,00	0,75
9	C	R	1KL11	:0:15:03:06	68	81	-16,05	166,04	139,92	18,67	111,46	79,02	41,05	14,5	19,3	77,8	92,6	3,00	0,75
9	C	R	1KL12	:0:15:03:26	70	81	-13,58	170,54	139,92	21,88	116,21	79,02	47,06	14	19,3	70,5	92,6	3,00	0,75
9	C	R	1KL13	:0:15:03:46	72	81	-11,11	167,05	139,92	19,39	113,11	79,02	43,14	14,3	19,3	72,4	92,6	3,00	0,75
9	C	R	1KL14	:0:15:04:06	74	81	-8,64	167,6	139,92	19,78	113,31	79,02	43,39	14,8	19,3	77,6	92,6	3,30	0,75
9	C	R	1KL15	:0:15:04:26	74	81	-8,64	167,33	139,92	19,59	112,31	79,02	42,13	14,3	19,3	74,1	92,6	3,30	0,75
9	C	R	2KL0	:0:15:04:46	76	81	-6,17	164,13	139,92	17,3	109,41	79,02	38,46	14,8	19,3	68,6	92,6	3,30	0,75
9	C	R	2KL1	:0:15:05:06	75	81	-7,41	162,53	139,92	16,16	108,51	79,02	37,32	14,8	19,3	71,7	92,6	3,30	0,75
9	C	R	2KL2	:0:15:05:26	77	81	-4,94	155,43	139,92	11,08	104,41	79,02	32,13	15	19,3	75,3	92,6	3,30	0,75
9	C	R	2KL3	:0:15:05:46	77	81	-4,94	155,43	139,92	11,08	104,41	79,02	32,13	15	19,3	75,9	92,6	3,30	0,75
9	C	R	2KL4	:0:15:06:06	77	81	-4,94	153,68	139,92	9,63	102,64	79,02	29,69	15	19,3	70,2	92,6	3,30	0,75
9	C	R	2KL5	:0:15:06:26	79	81	-2,47	151,63	139,92	6,37	100,61	79,02	27,32	15	19,3	63,6	92,6	3,30	0,75
9	C	R	2KL6	:0:15:06:46	79	81	-2,47	145,16	139,92	3,74	98,15	79,02	24,21	15,3	19,3	62,8	92,6	3,30	0,75
9	C	R	2KL7	:0:15:07:06	79	81	-2,47	143,02	139,92	2,22	96,55	79,02	22,18	15,3	19,3	62	92,6	3,30	0,75
9	C	R	2KL8	:0:15:07:26	79	81	-2,47	140,27	139,92	0,25	94,83	79,02	20,01	15,3	19,3	65,8	92,6	3,30	0,75
9	C	R	2KL9	:0:15:07:46	80	81	-1,23	138,97	139,92	-0,68	93,53	79,02	18,36	15,5	19,3	63,3	92,6	3,30	0,75
9	C	R	2KL10	:0:15:08:06	80	81	-1,23	137,17	139,92	-1,97	92,63	79,02	17,22	16	19,3	61,7	92,6	3,30	0,50
9	C	R	2KL11	:0:15:08:26	80	81	-1,23	136,61	139,92	-2,37	91,93	79,02	16,34	15,8	19,3	60,3	92,6	3,30	0,50
9	C	R	2KL12	:0:15:08:46	80	81	-1,23	133,61	139,92	-4,51	90,73	79,02	14,82	15,8	19,3	63,3	92,6	3,30	0,50
9	C	R	2KL13	:0:15:09:06	79	81	-2,47	132,11	139,92	-5,58	89,63	79,02	13,43	16,5	19,3	66,1	92,6	3,00	0,25
9	C	R	2KL14	:0:15:09:26	80	81	-1,23	132,91	139,92	-5,01	88,93	79,02	12,54	16	19,3	69,9	92,6	3,00	0,25
9	C	R	l0	:0:15:09:46	80	81	-1,23	131,73	139,92	-5,85	88,33	79,02	11,78	16	19,3	70,2	92,6	3,00	0,25
9	C	R	l1	:0:15:10:06	80	81	-1,23	131,39	139,92	-6,1	88,23	79,02	11,66	16	19,3	68,6	92,6	3,00	0,25
9	C	R	l2	:0:15:10:26	80	81	-1,23	132,86	139,92	-5,05	89,84	79,02	13,69	13,5	19,3	70,6	92,6	3,00	0,25
9	C	R	l3	:0:15:10:46	80	81	-1,23	131,5	139,92	-6,02	89,68	79,02	13,49	15	19,3	65,1	92,6	3,00	0,25
9	C	R	l4	:0:15:11:06	80	81	-1,23	126,7	139,92	-9,45	85,96	79,02	8,81	14,8	19,3	65,7	92,6	3,00	0,25
9	C	R	l5	:0:15:11:26	80	81	-1,23	126,5	139,92	-9,59	85,99	79,02	8,82	15	19,3	68,2	92,6	3,00	0,25
9	C	R	l6	:0:15:11:46	80	81	-1,23	127,2	139,92	-9,09	85,69	79,02	8,44	14,5	19,3	67,7	92,6	3,00	0,25
9	C	R	l7	:0:15:12:06	80	81	-1,23	124,5	139,92	-11,02	84,59	79,02	7,05	17	19,3	73,1	92,6	3,00	0,25
9	C	R	l8	:0:15:12:26	81	81	0	126,01	139,92	-9,94	84,39	79,02	6,8	18,3	19,3	72,4	92,6	3,00	0,25
9	C	R	l9	:0:15:12:46	81	81	0	125,91	139,92	-10,01	84,98	79,02	7,54	19,8	19,3	69,2	92,6	3,00	0,25
9	C	R	l10	:0:15:13:06	82	81	1,23	125,11	139,92	-10,58	84,88	79,02	7,42	19,8	19,3	75	92,6	3,30	0,25
9	C	R	l11	:0:15:13:26	81	81	0	124,83	139,92	-10,78	84,68	79,02	7,16	14,5	19,3	77,3	92,6	3,30	0,25
9	C	R	3KL0	:0:15:13:46	82	81	1,23	127,69	139,92	-8,74	84,68	79,02	7,16	15,8	19,3	74,5	92,6	3,30	0,25
9	C	R	3KL1	:0:15:14:06	81	81	0	124,19	139,92	-11,24	84,28	79,02	6,66	14,8	19				

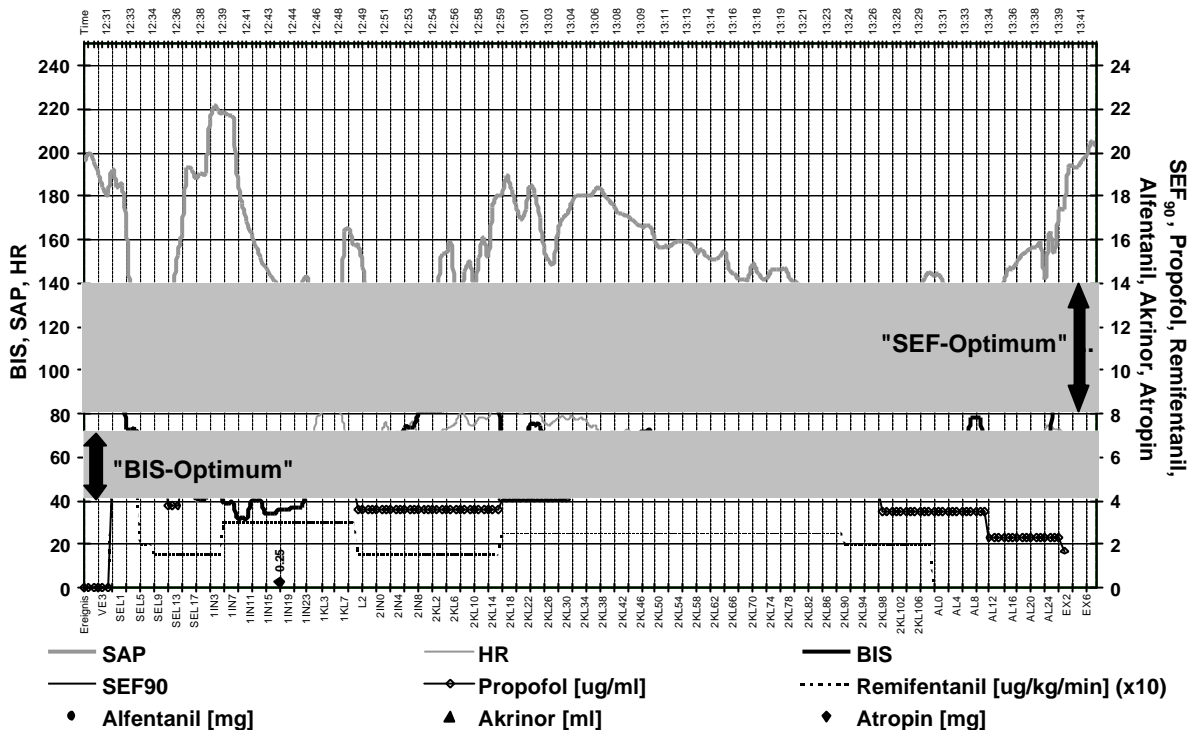
Patient 01 CR



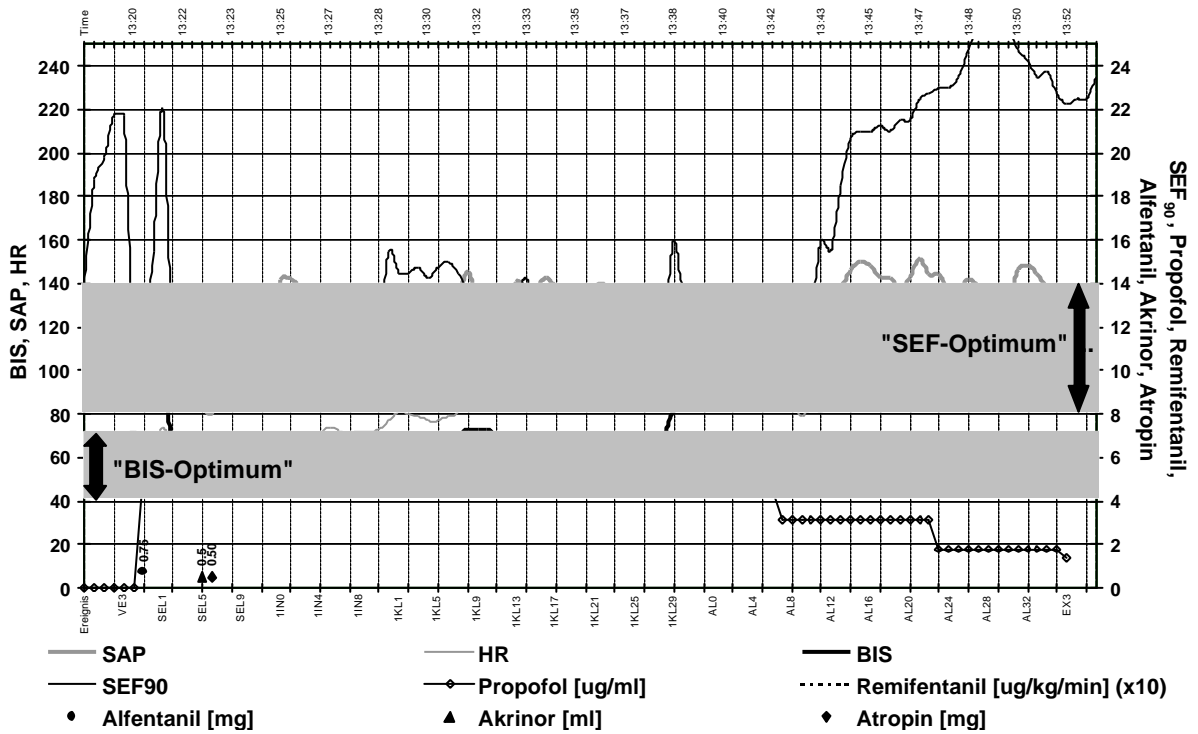
Patient 02 CA



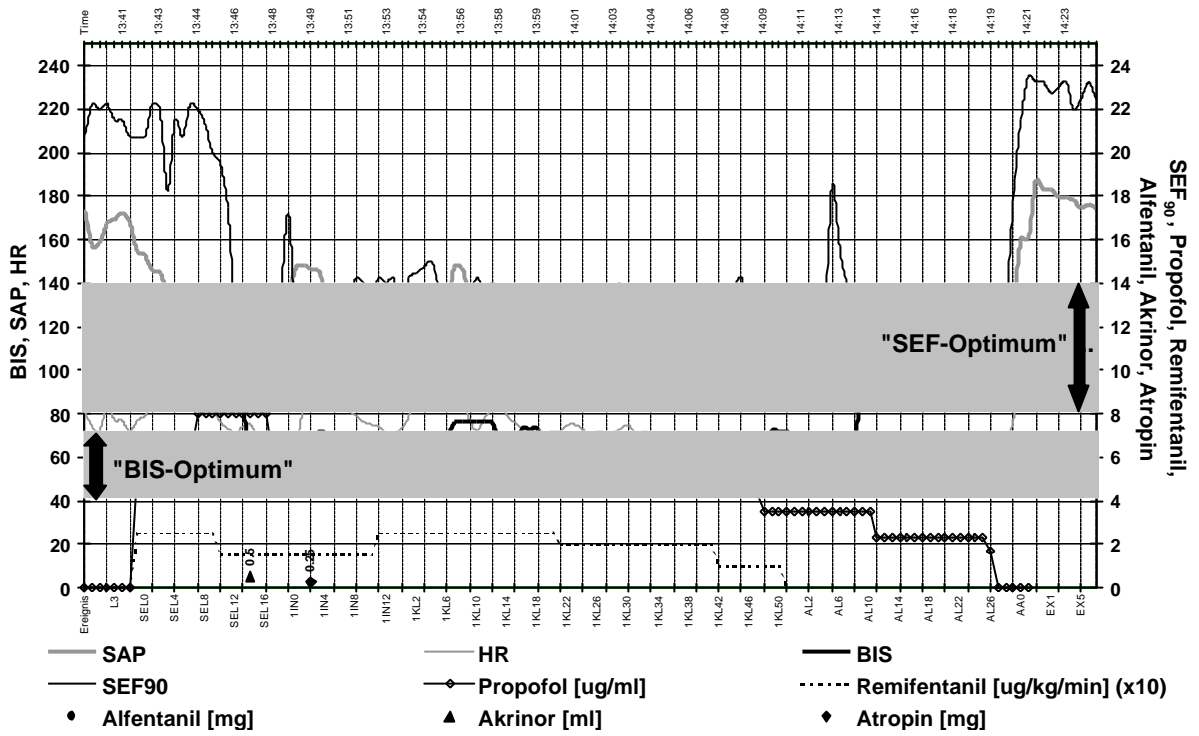
Patient 03 PR



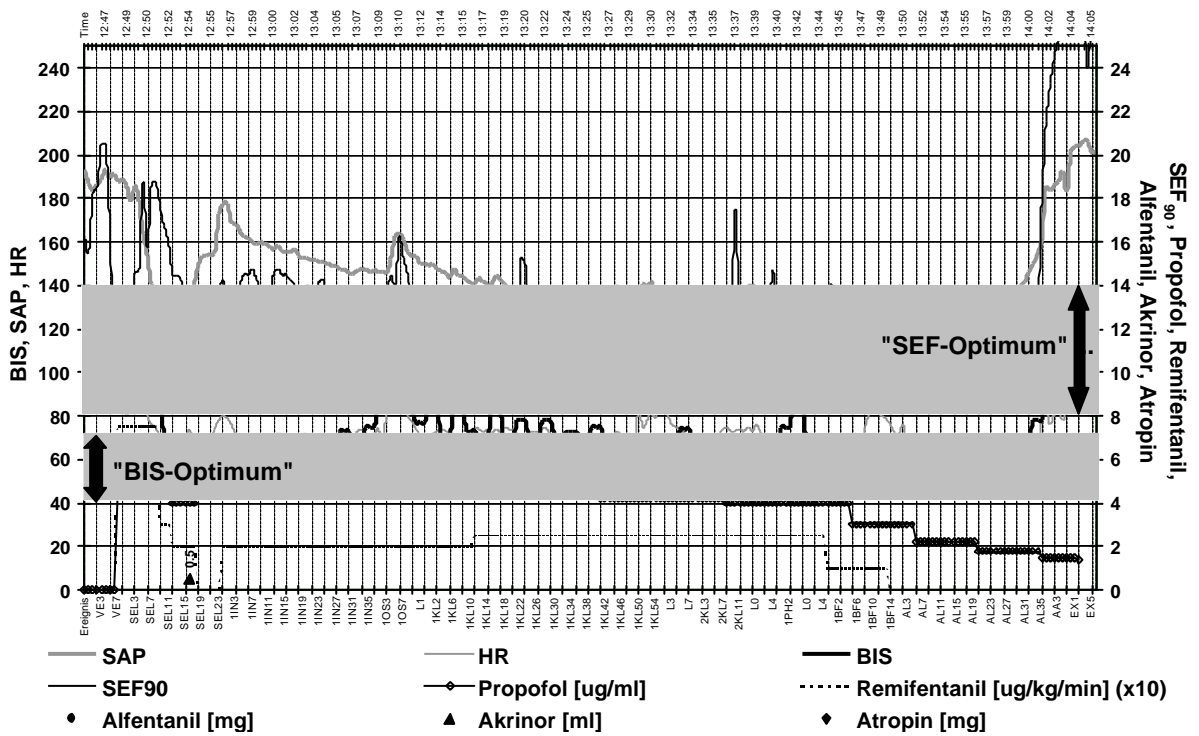
Patient 04 PA



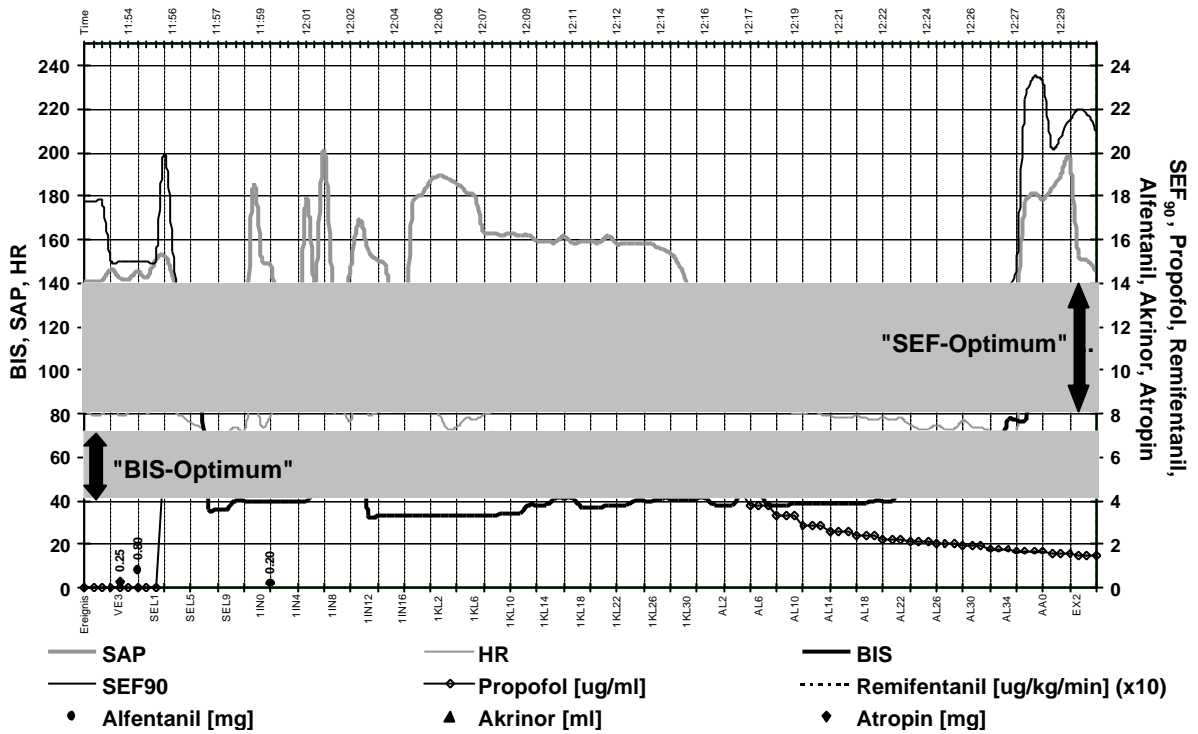
Patient 05 PR



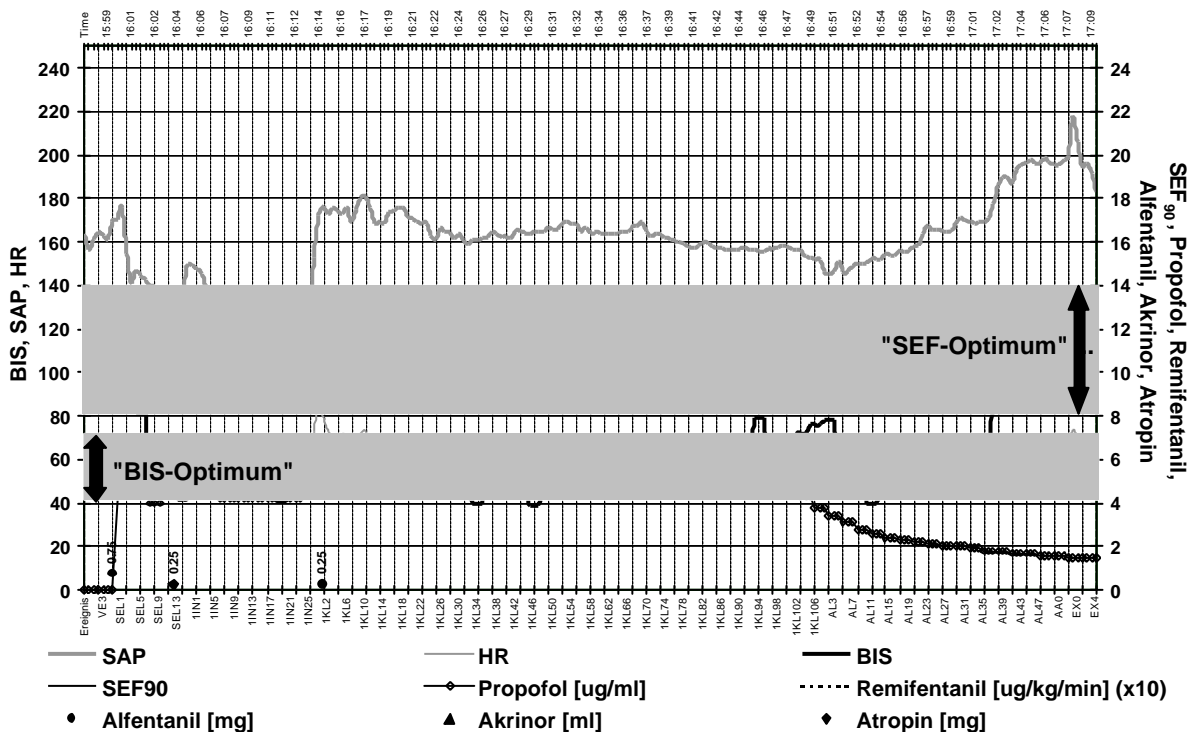
Patient 06 CR



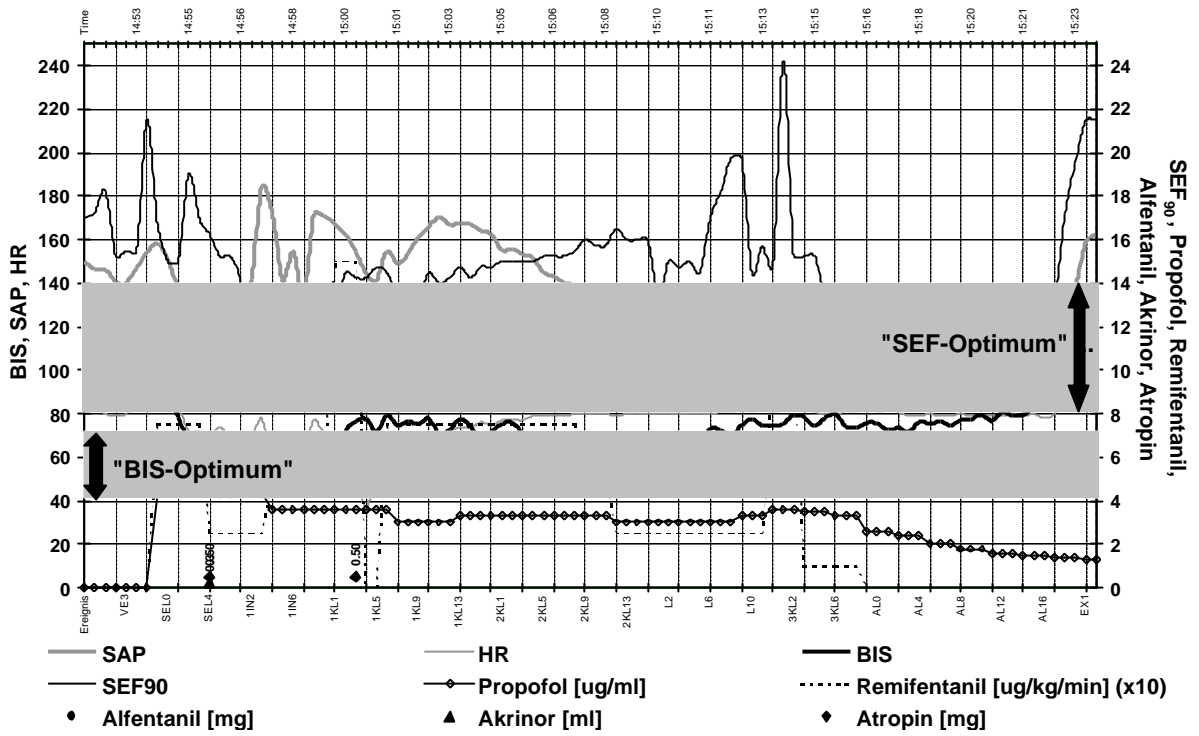
Patient 07 PA



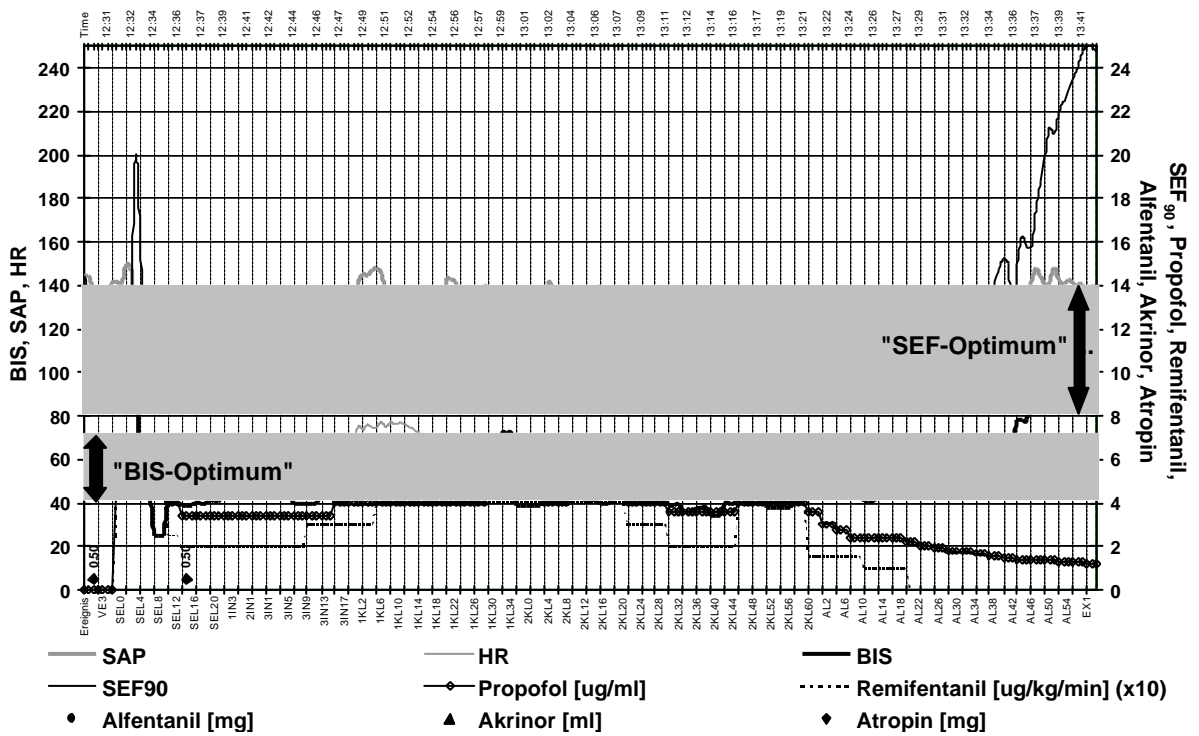
Patient 08 CA



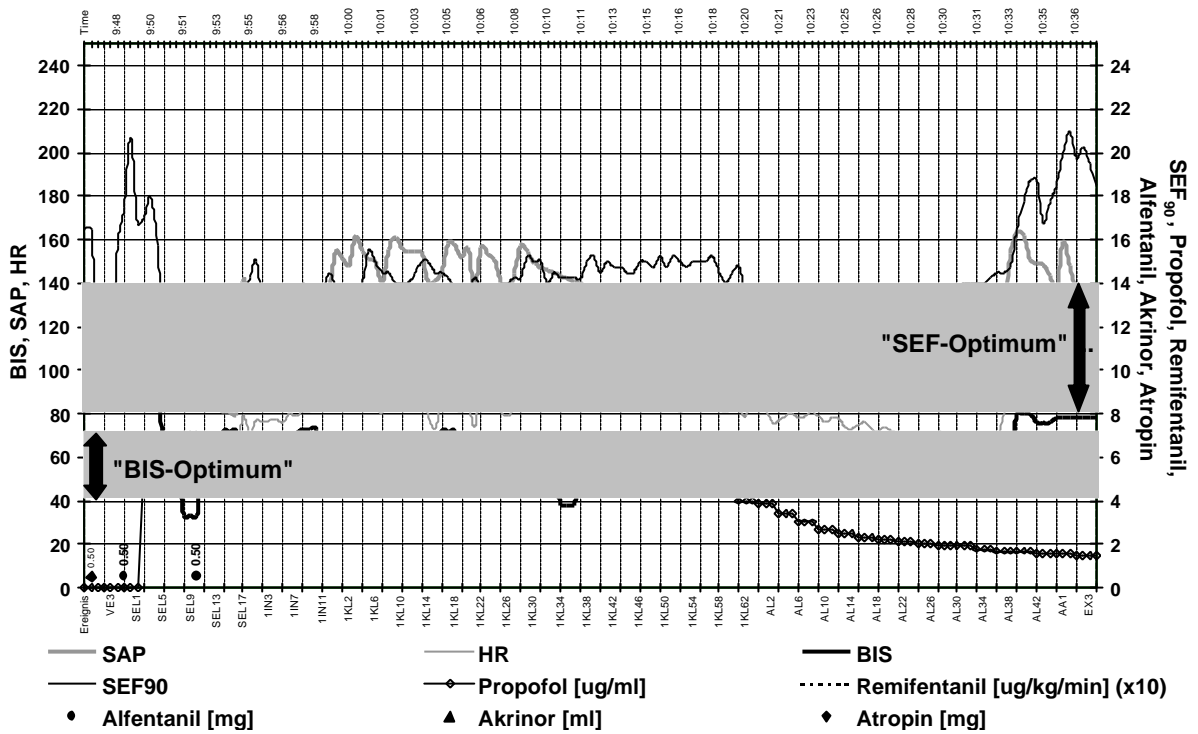
Patient 09 CR



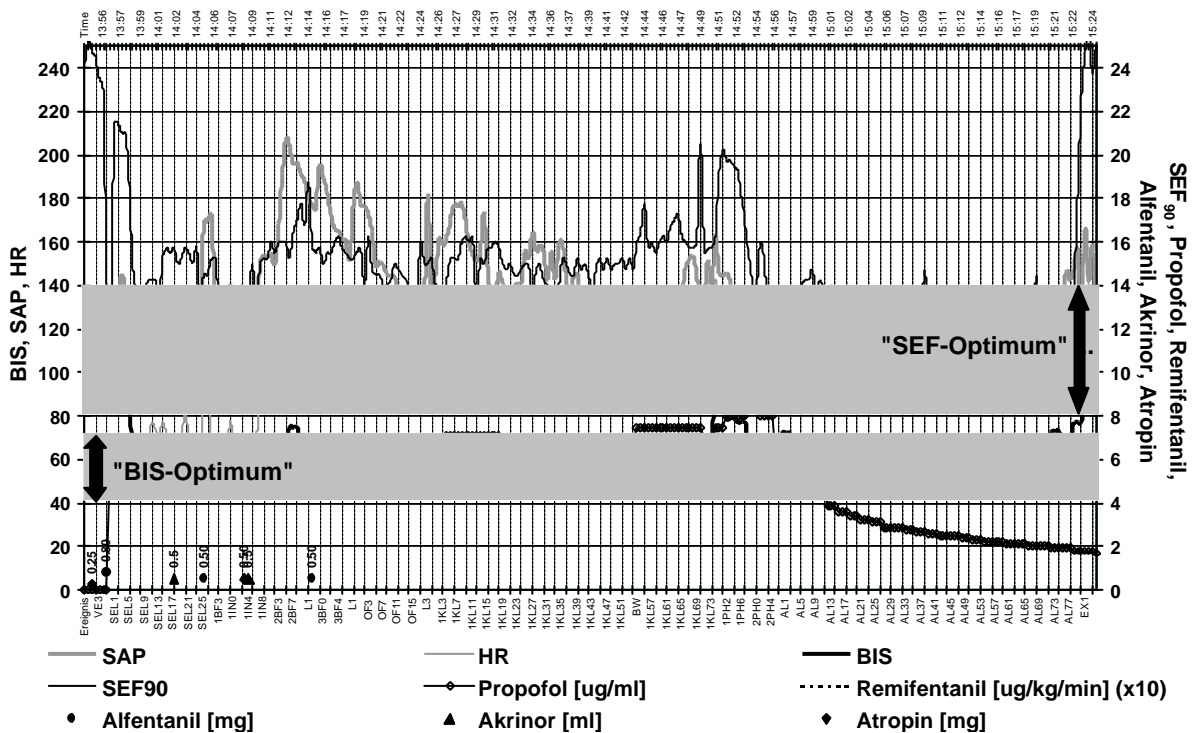
Patient 10 CR



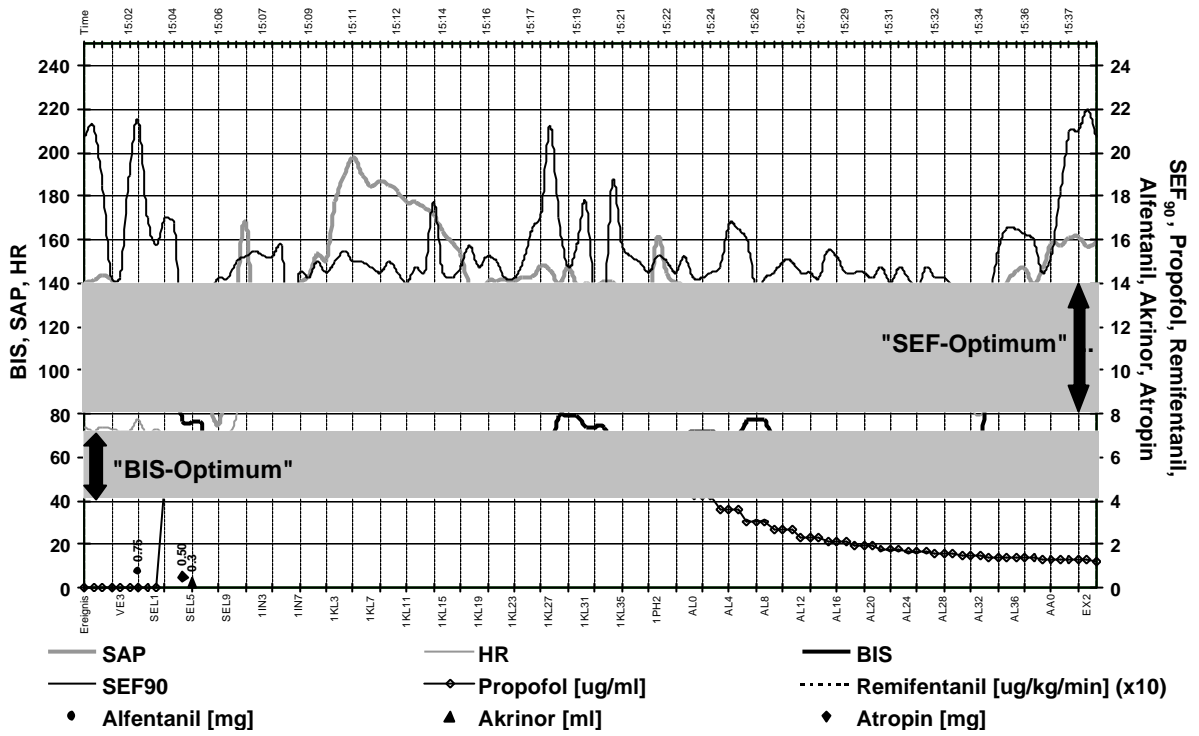
Patient 11 PA



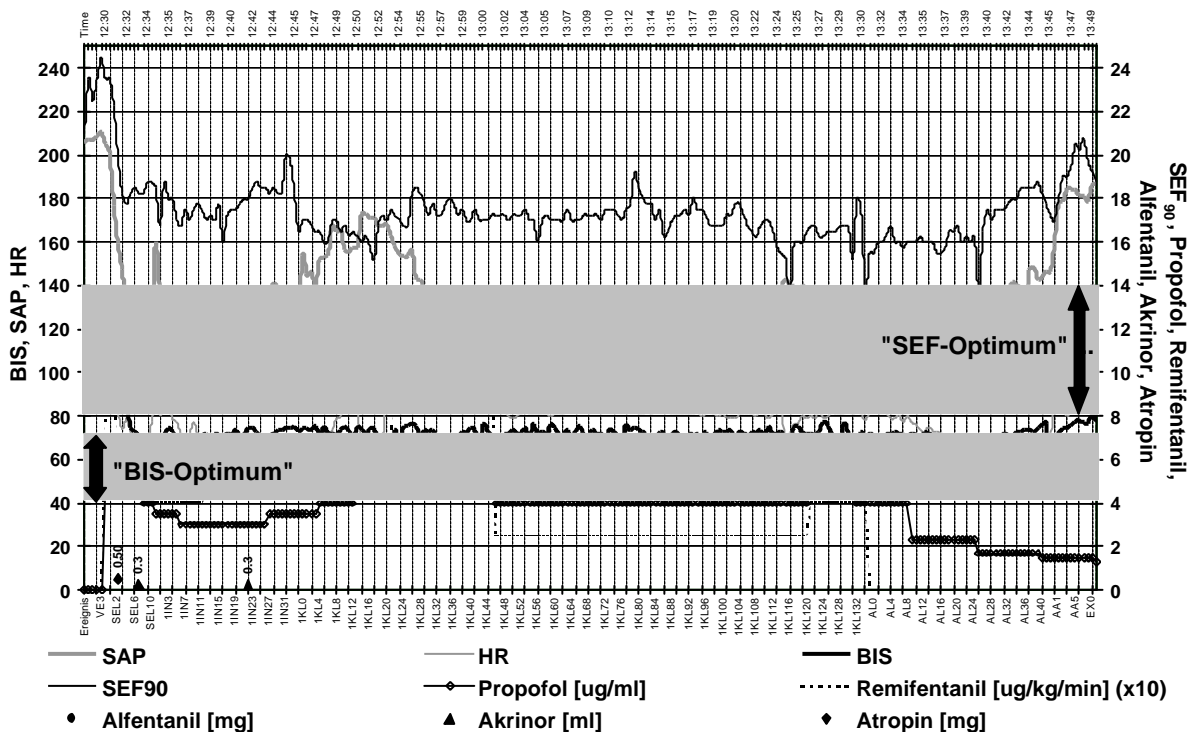
Patient 12 PA



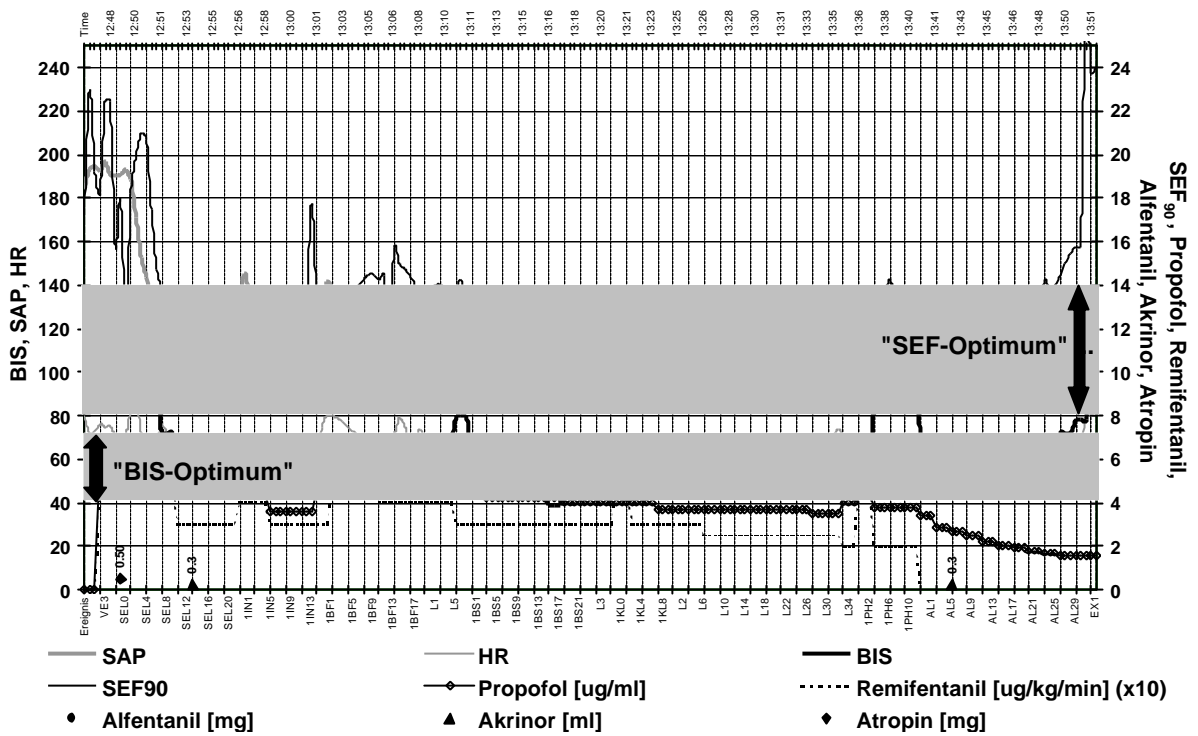
Patient 13 CA



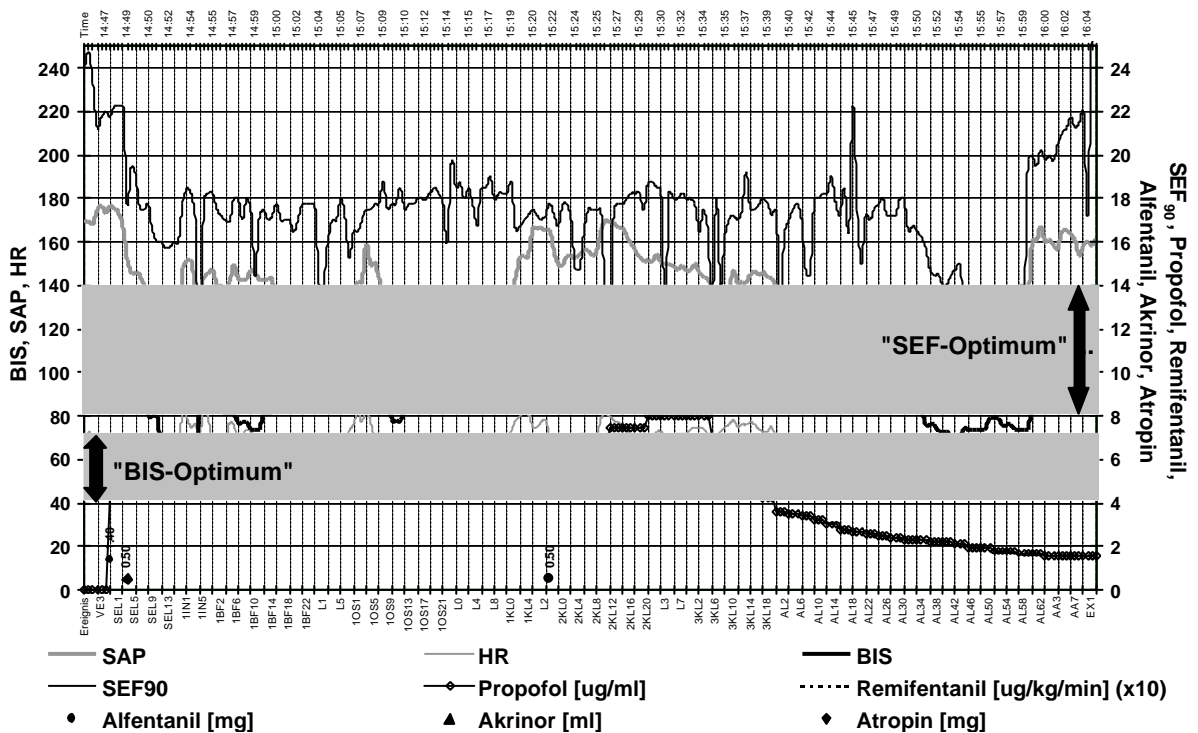
Patient 14 PR



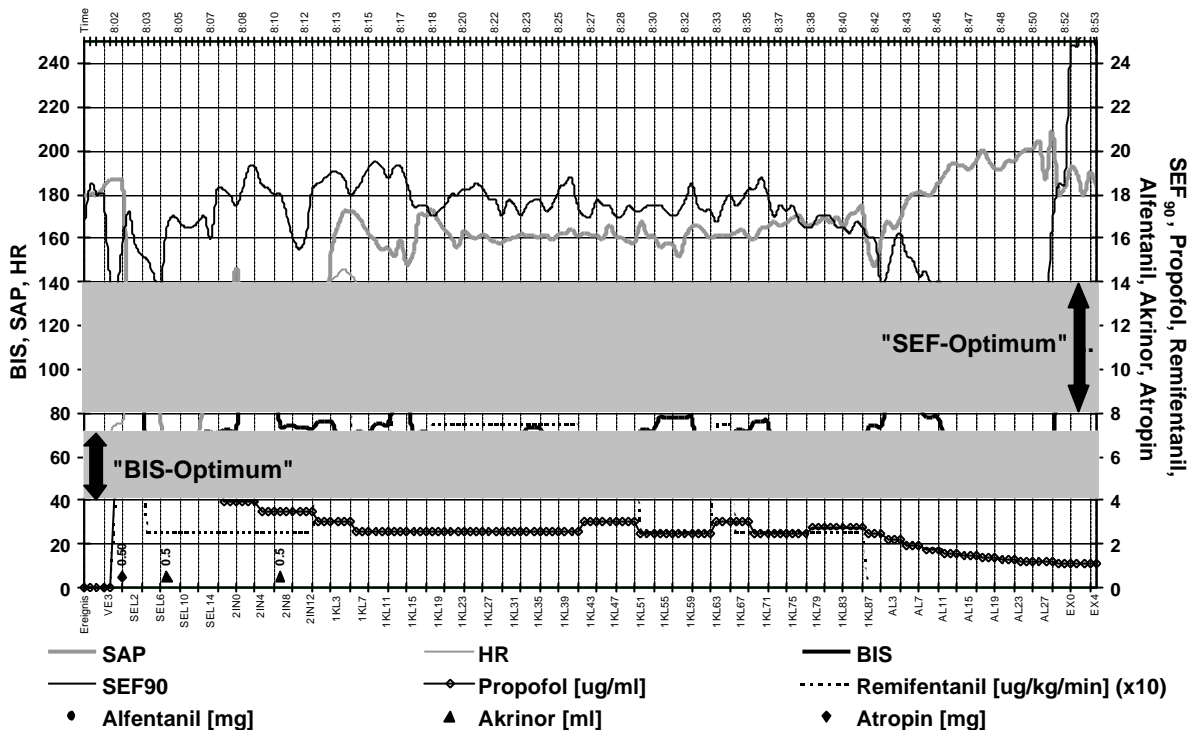
Patient 15 PR



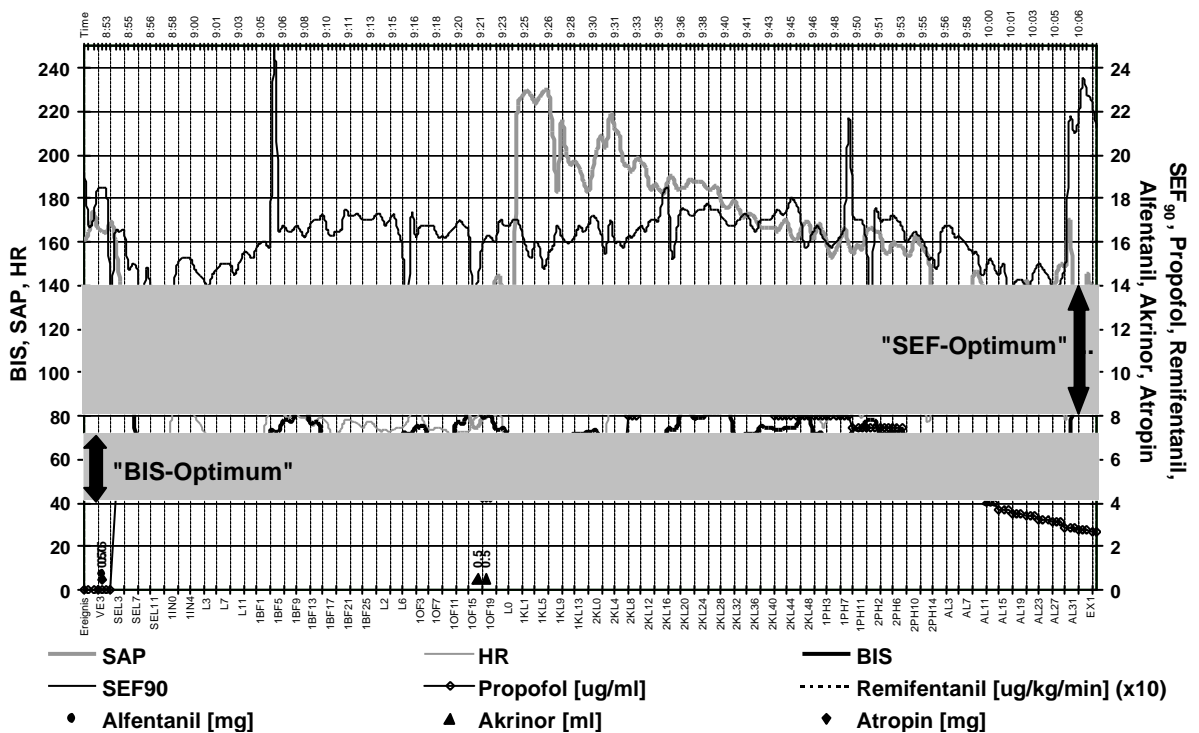
Patient 16 CA



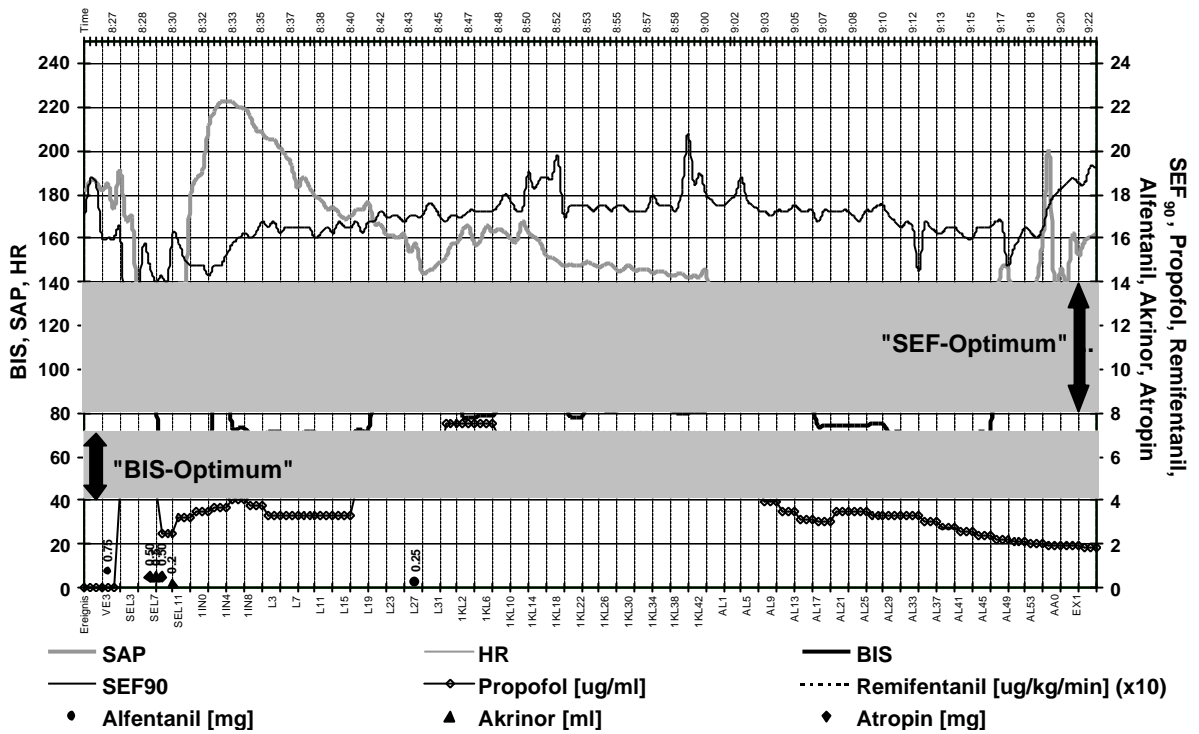
Patient 17 PR



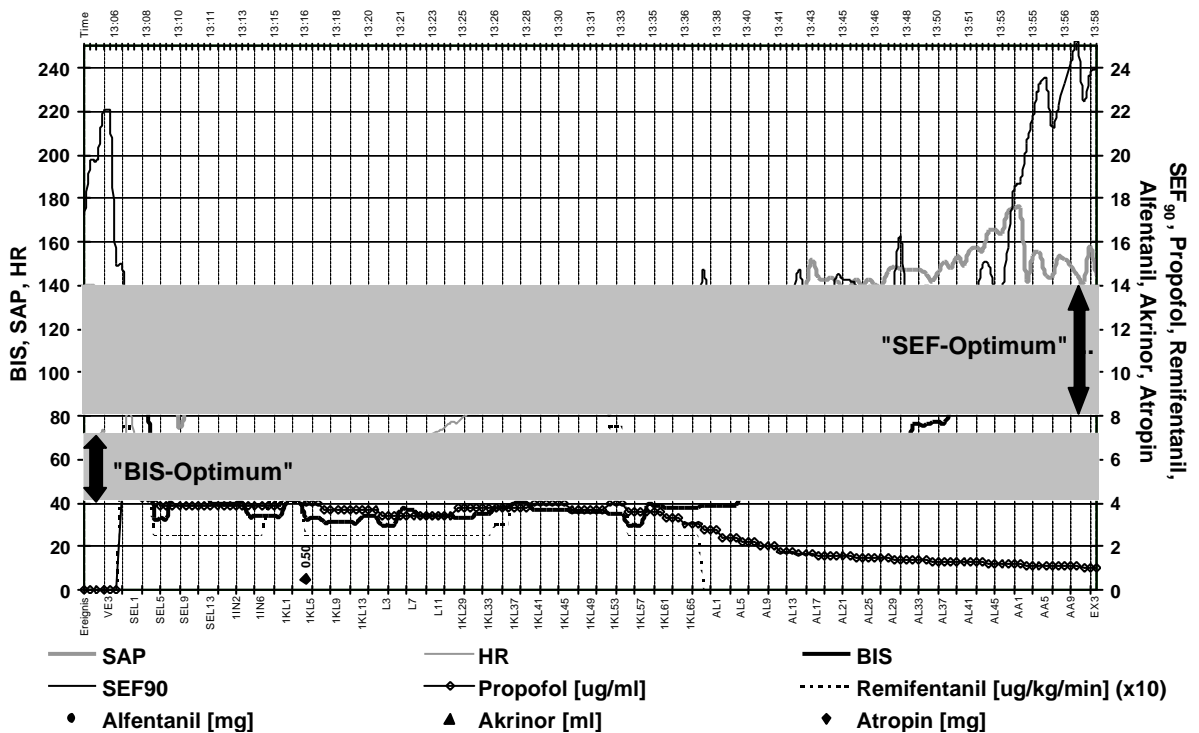
Patient 18 CA



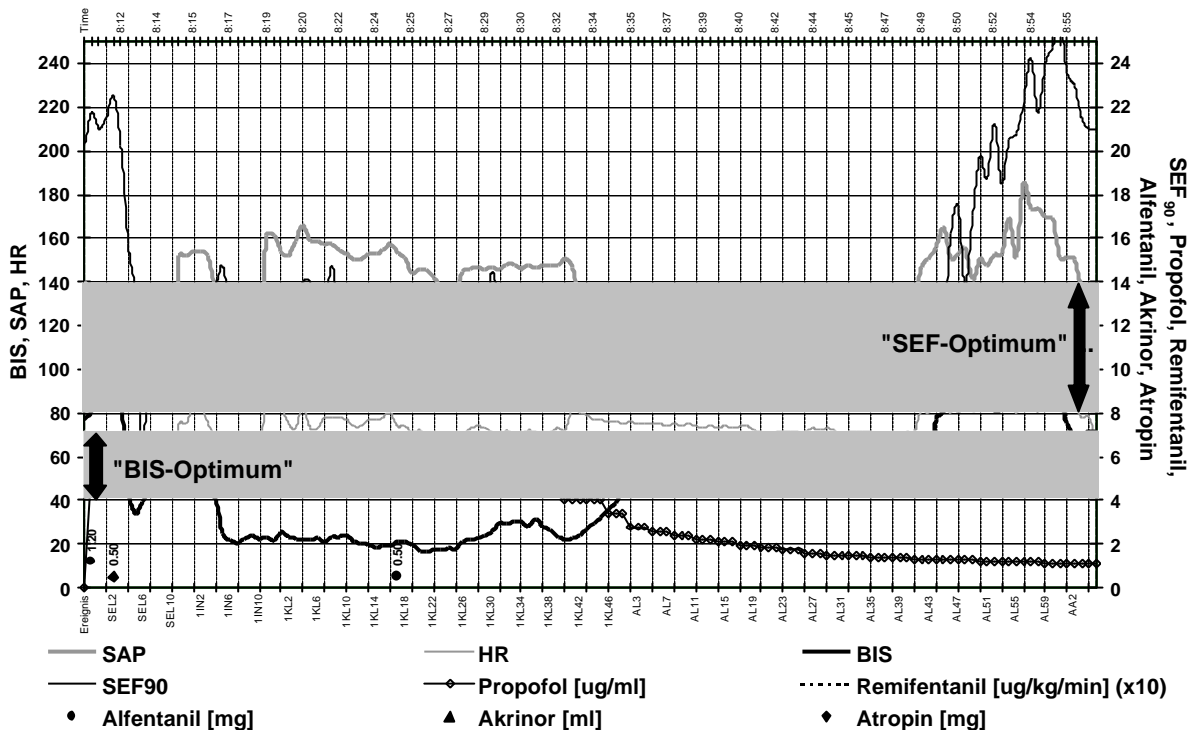
Patient 19 CA



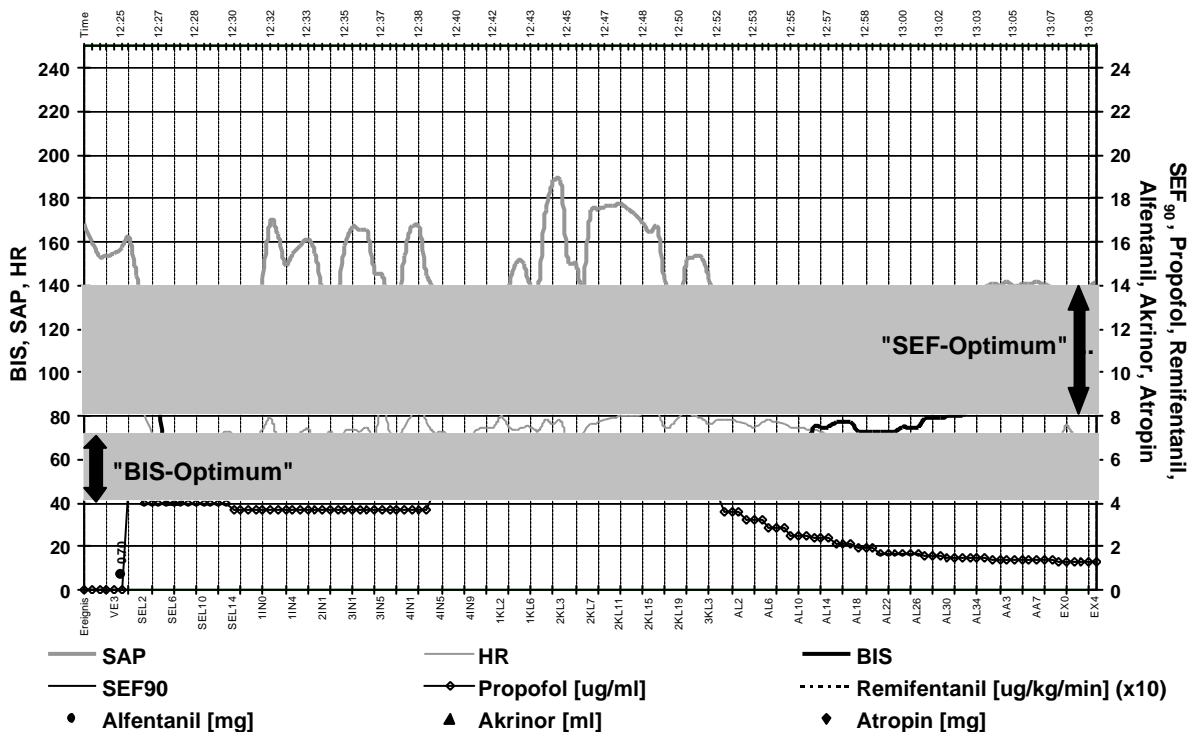
Patient 20 CR



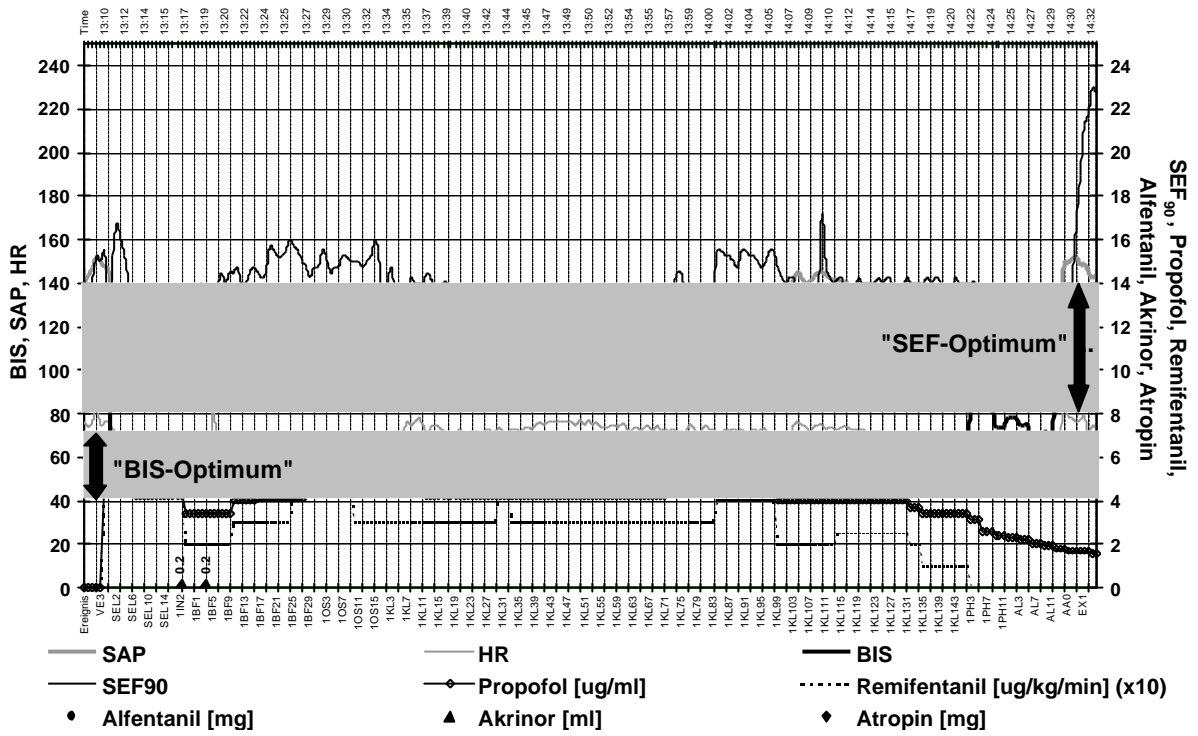
Patient 21 PA



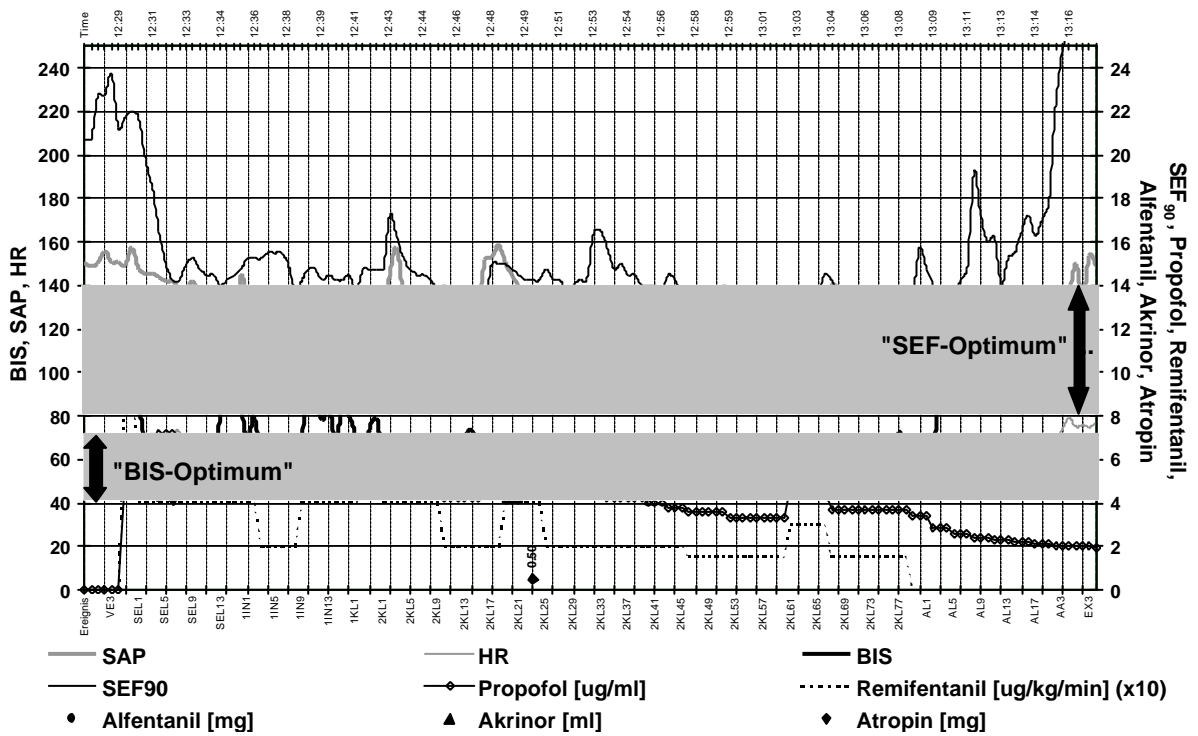
Patient 22 CA



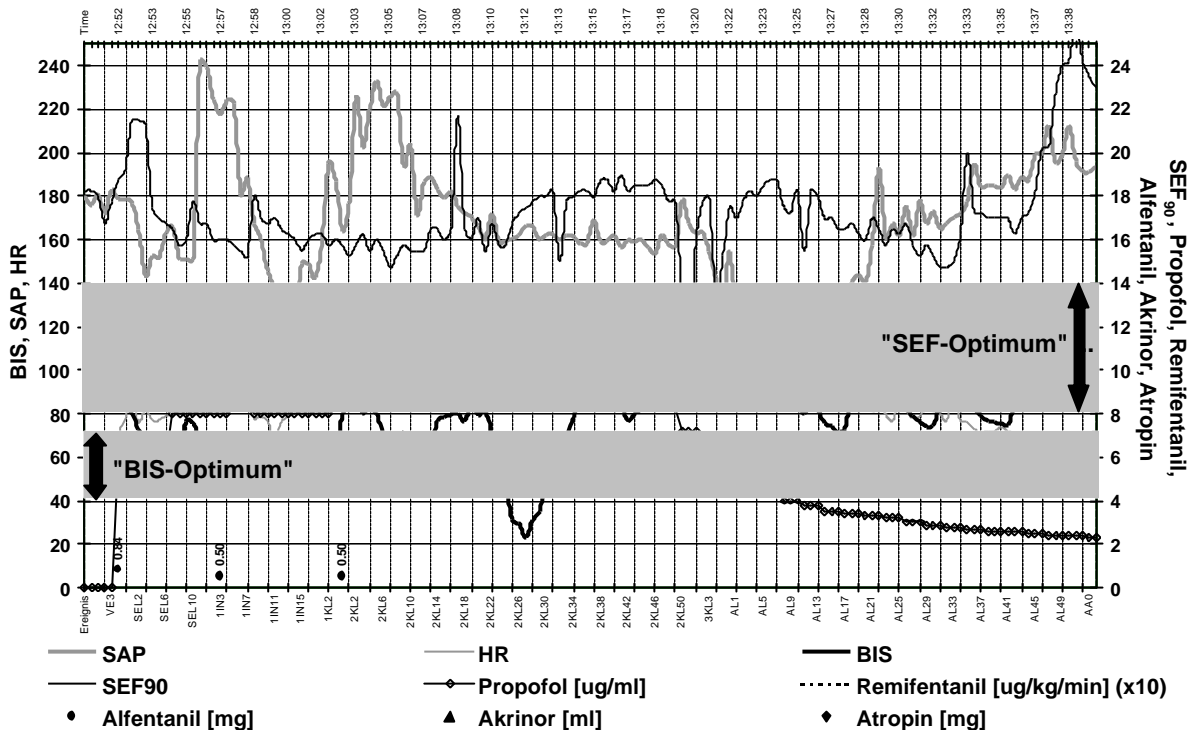
Patient 23 CR



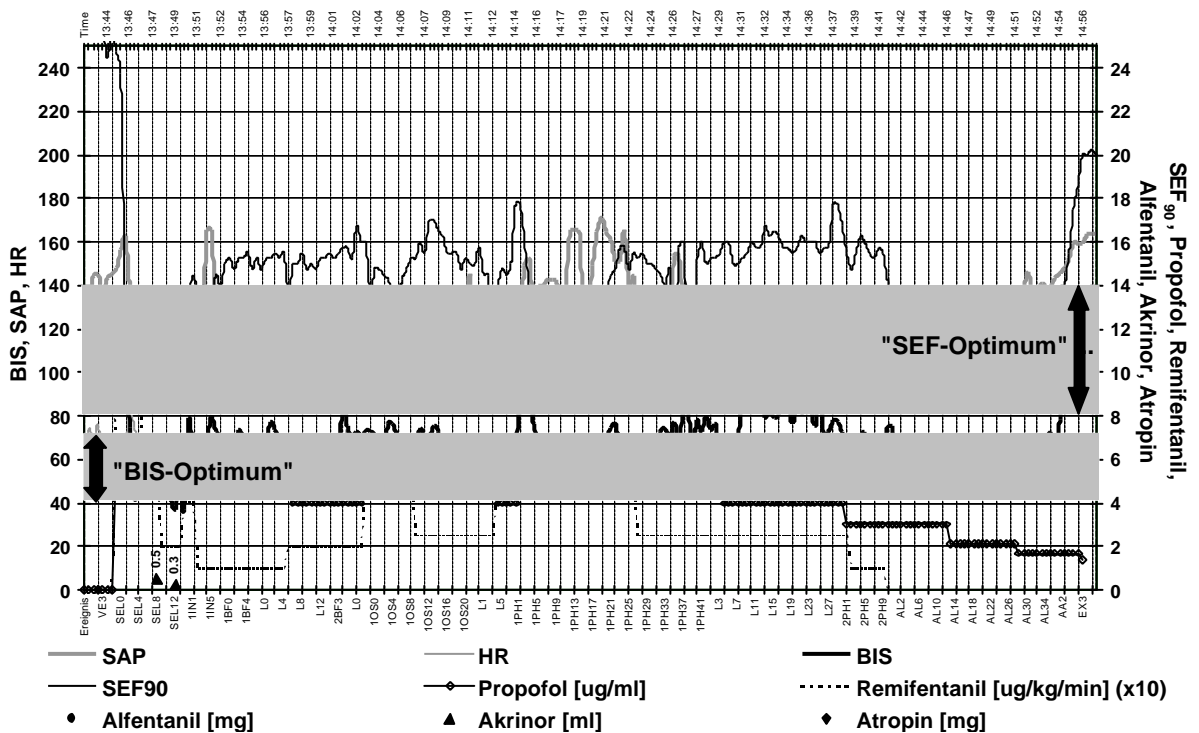
Patient 24 PR



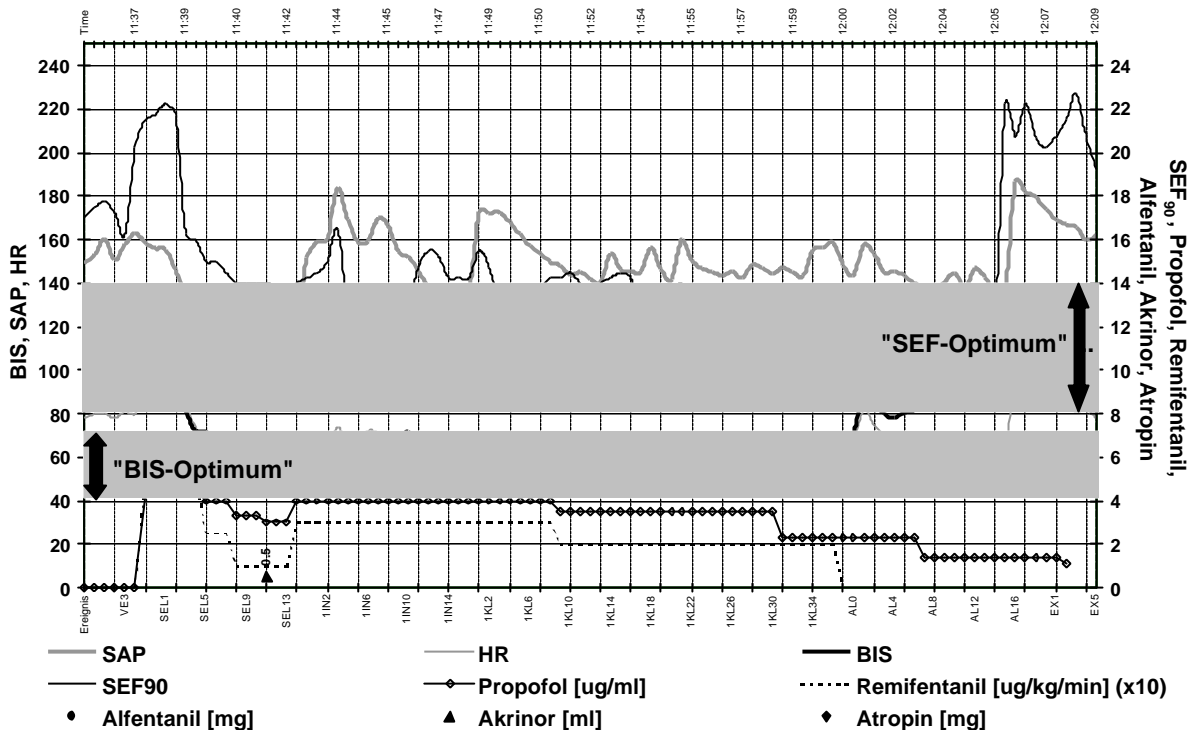
Patient 25 PA



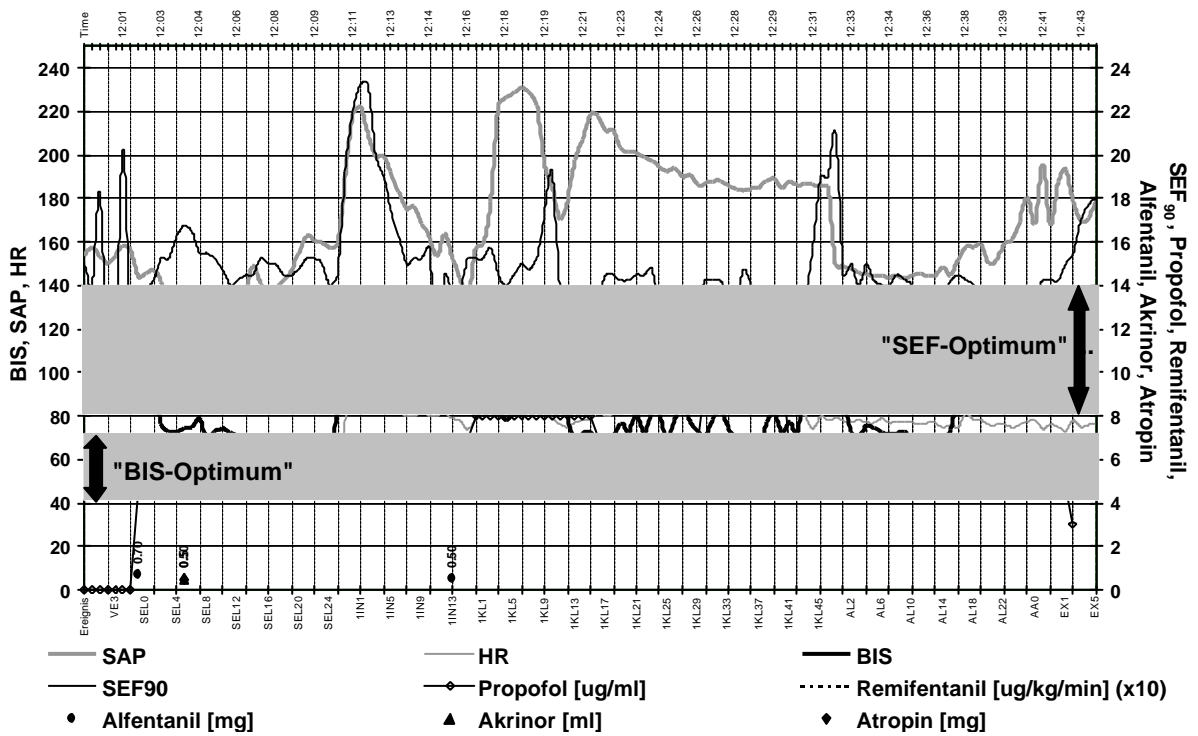
Patient 26 PR



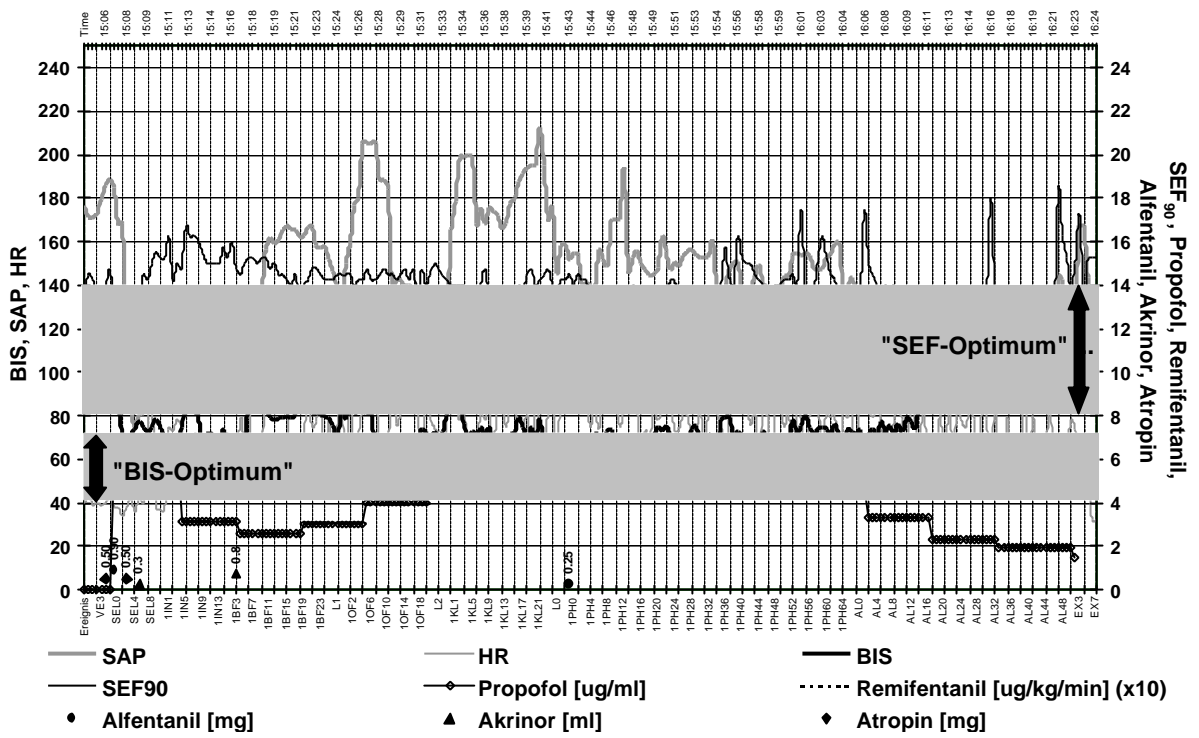
Patient 27 CR



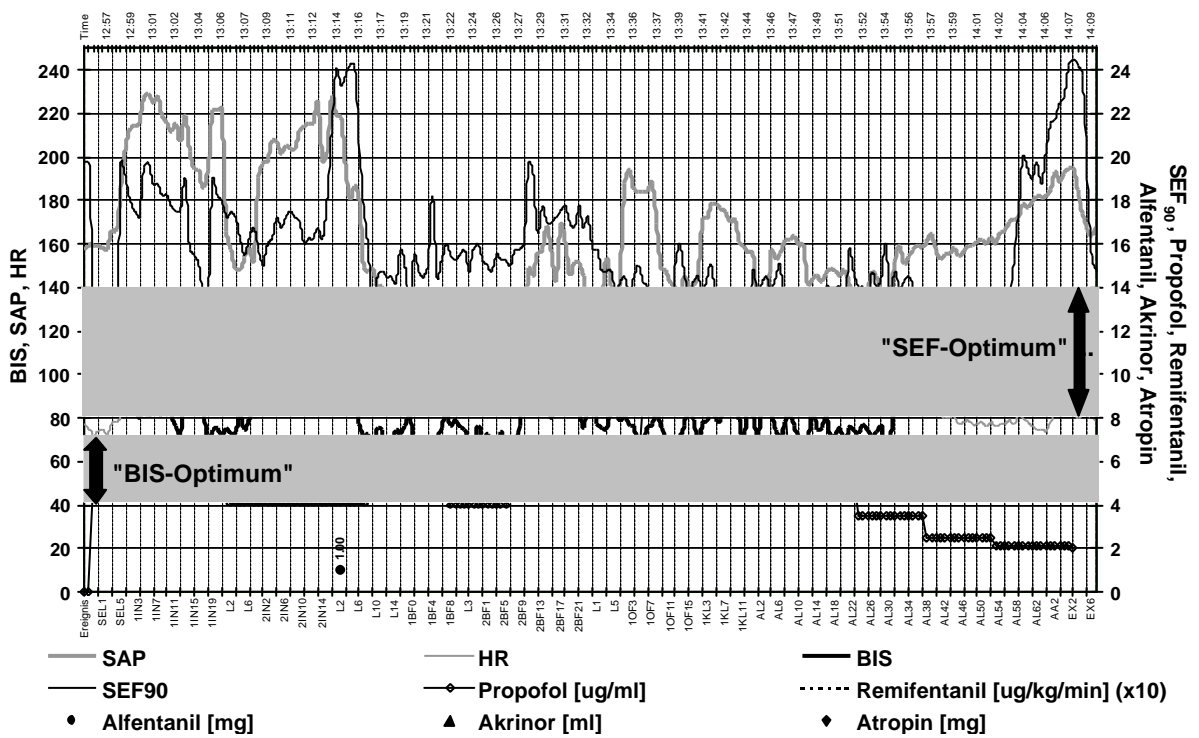
Patient 28 CA



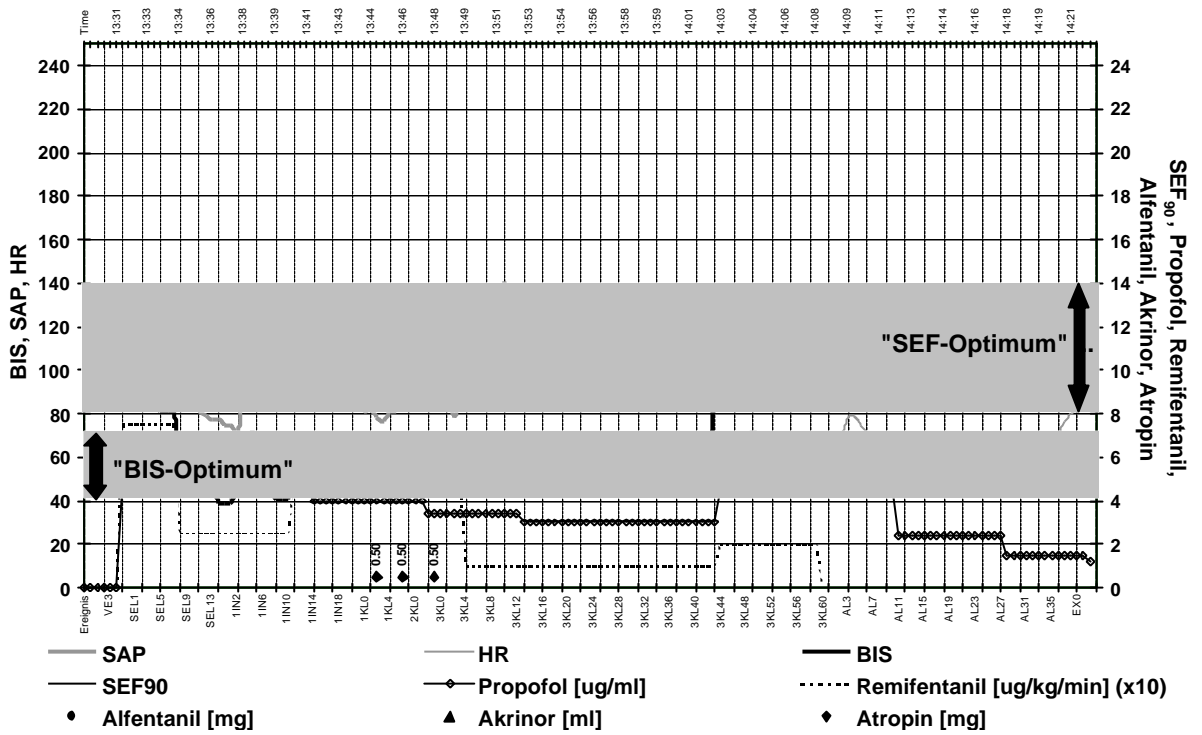
Patient 29 PA



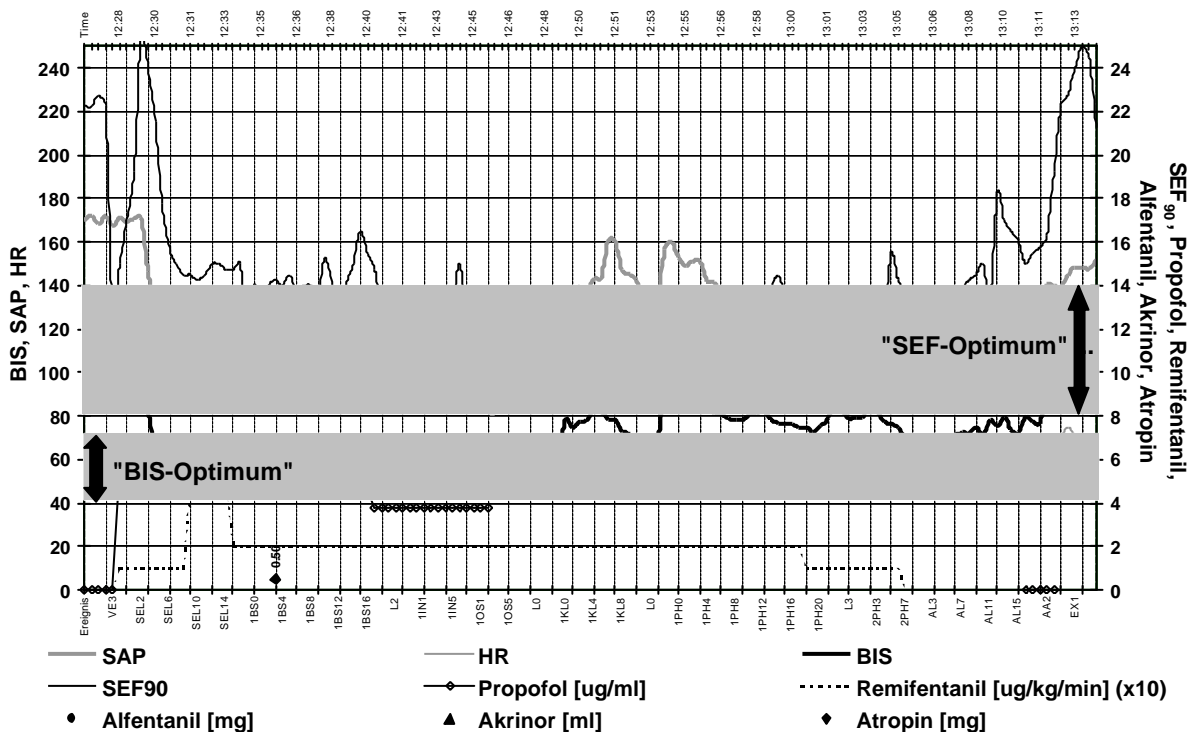
Patient 30 PA



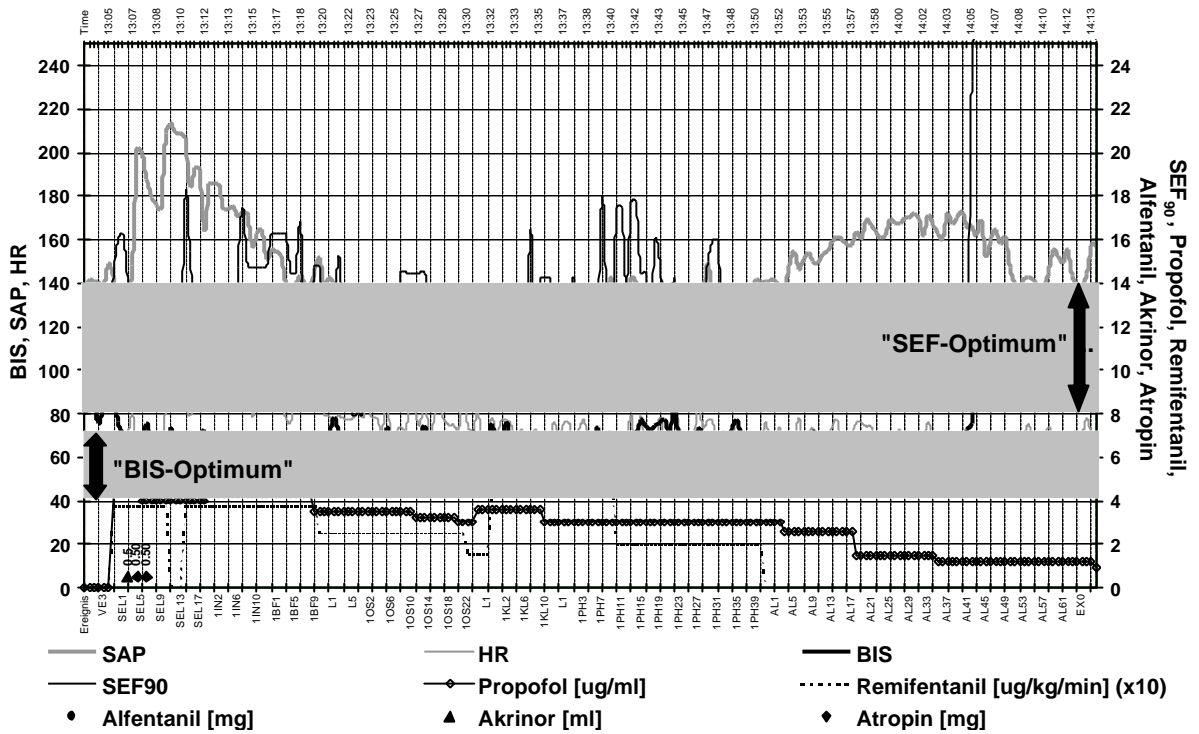
Patient 31 CR



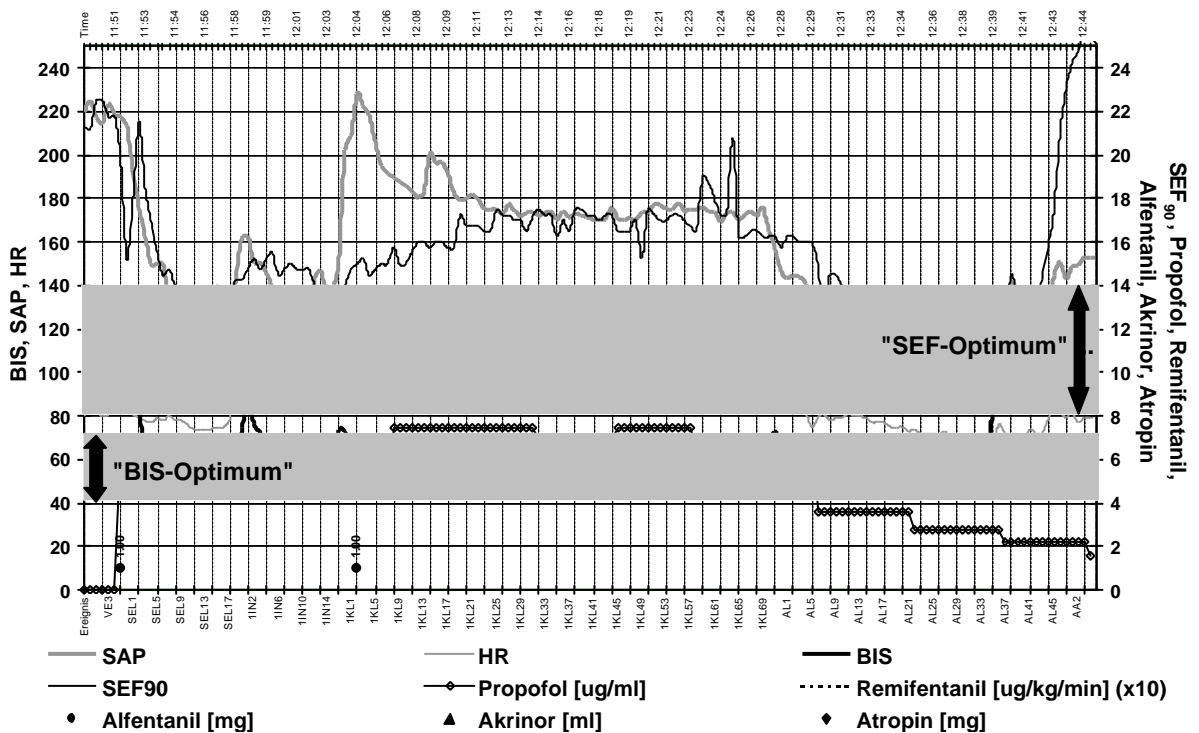
Patient 32 PR



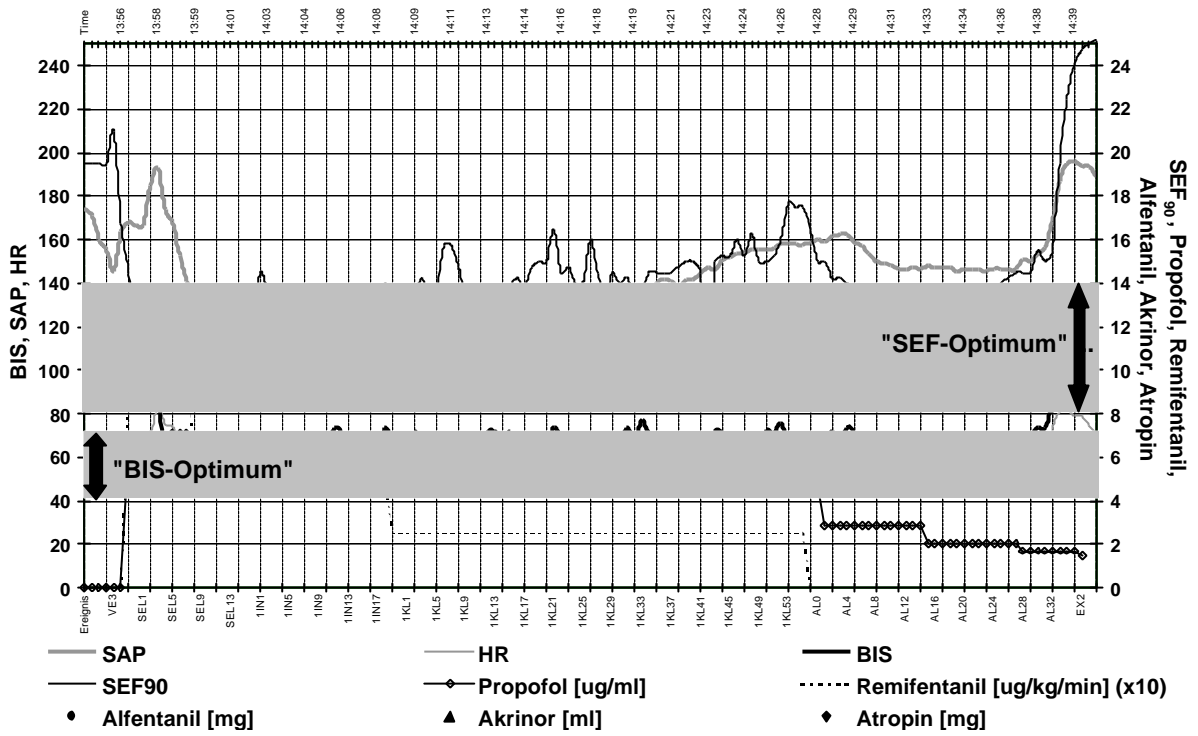
Patient 33 CR



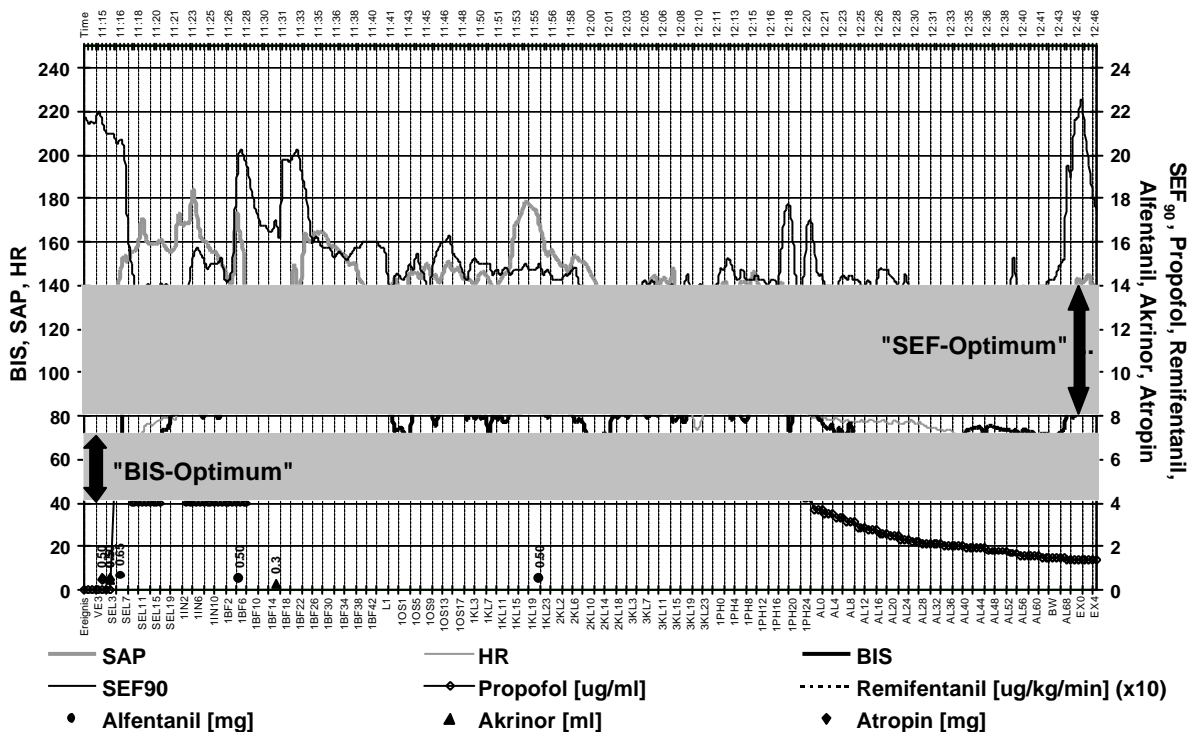
Patient 34 PA



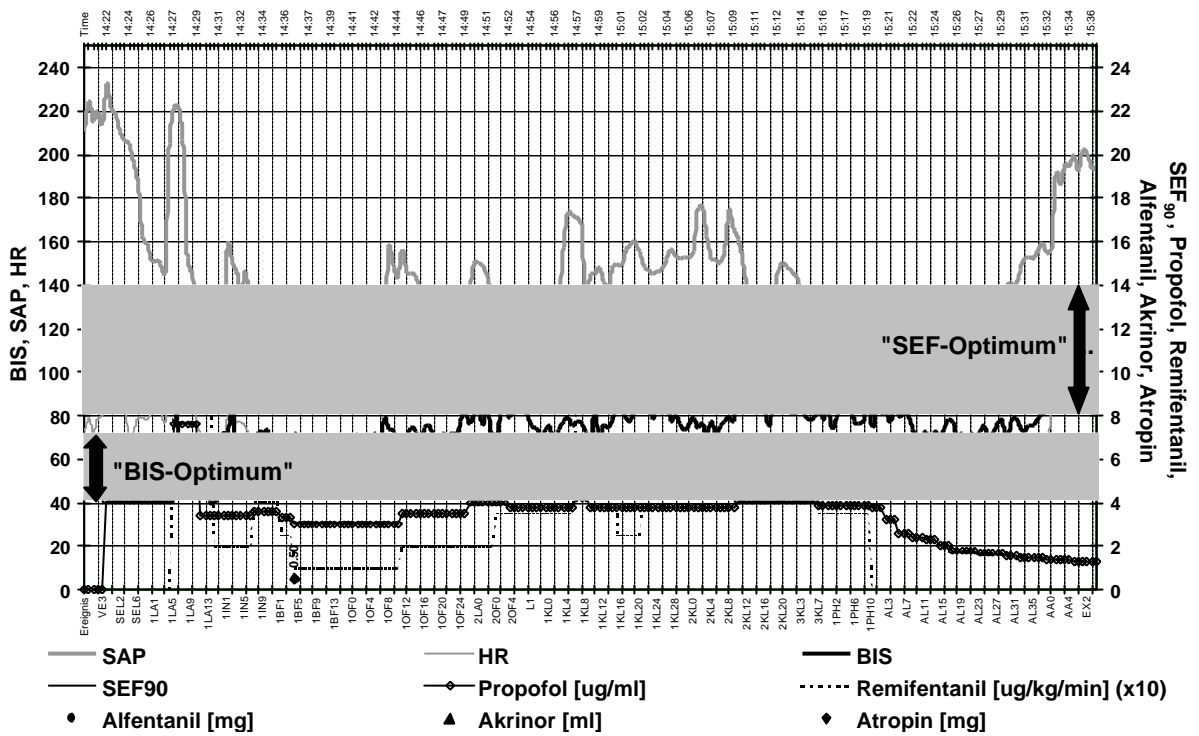
Patient 35 PR



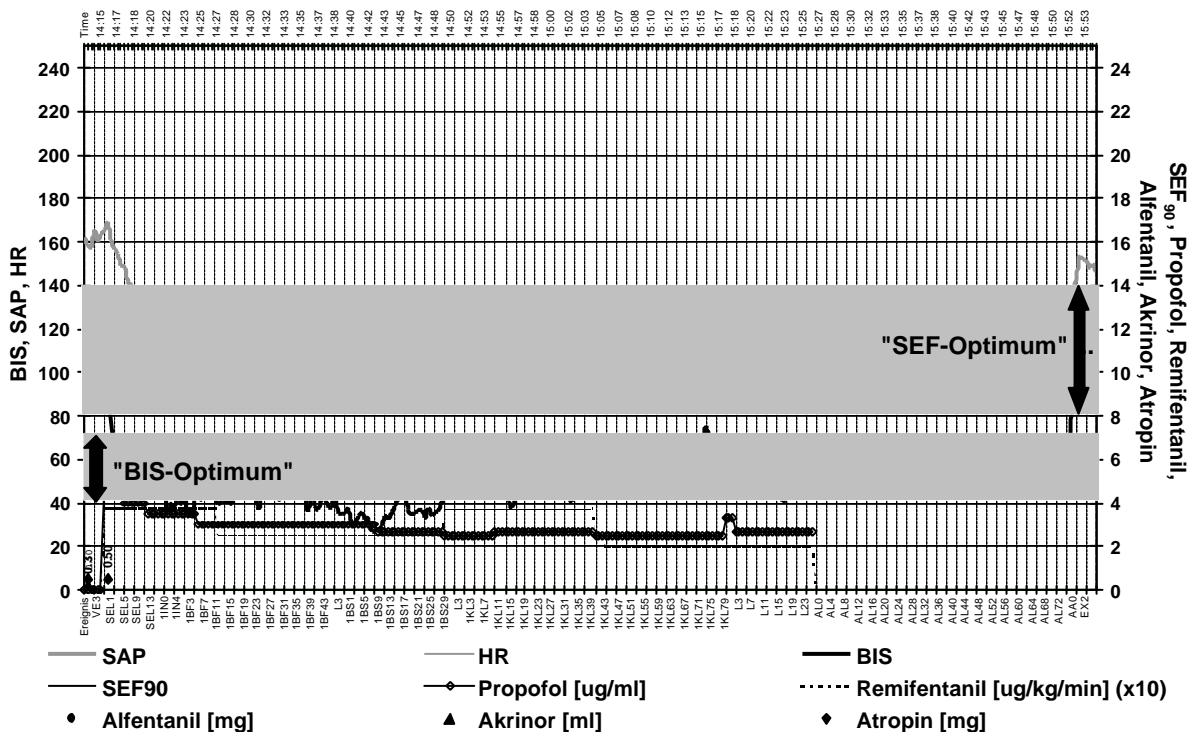
Patient 36 CA



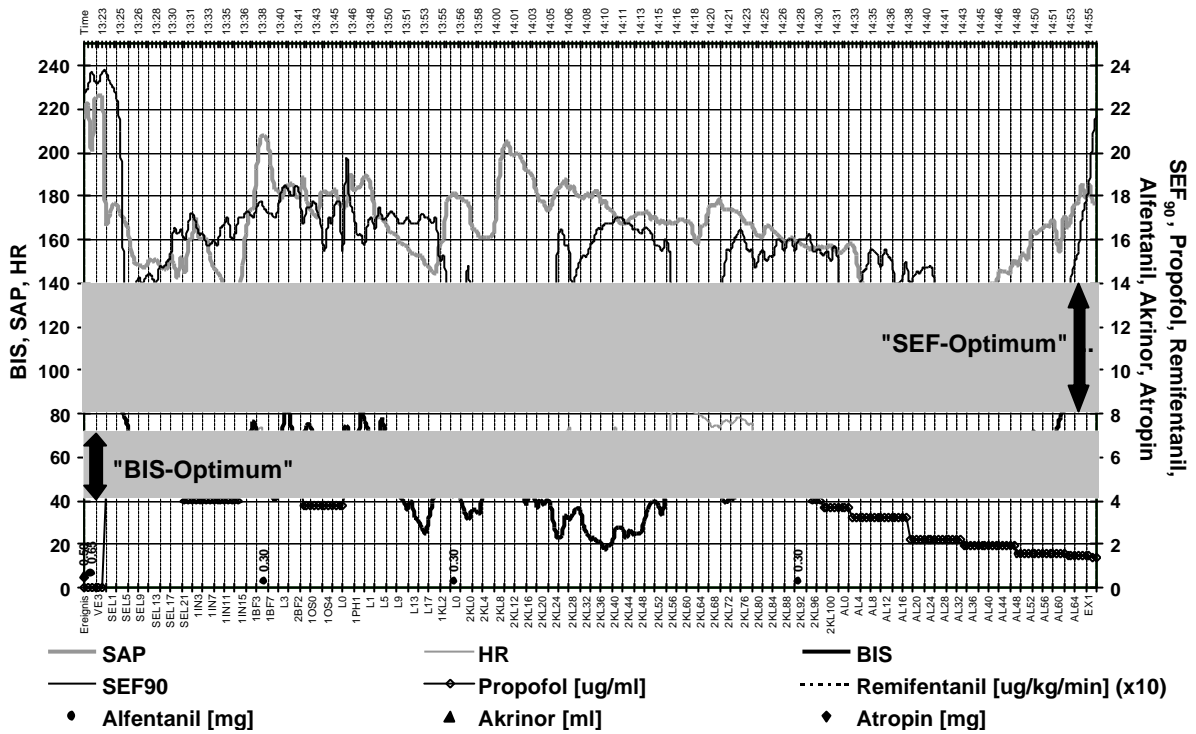
Patient 37 PR



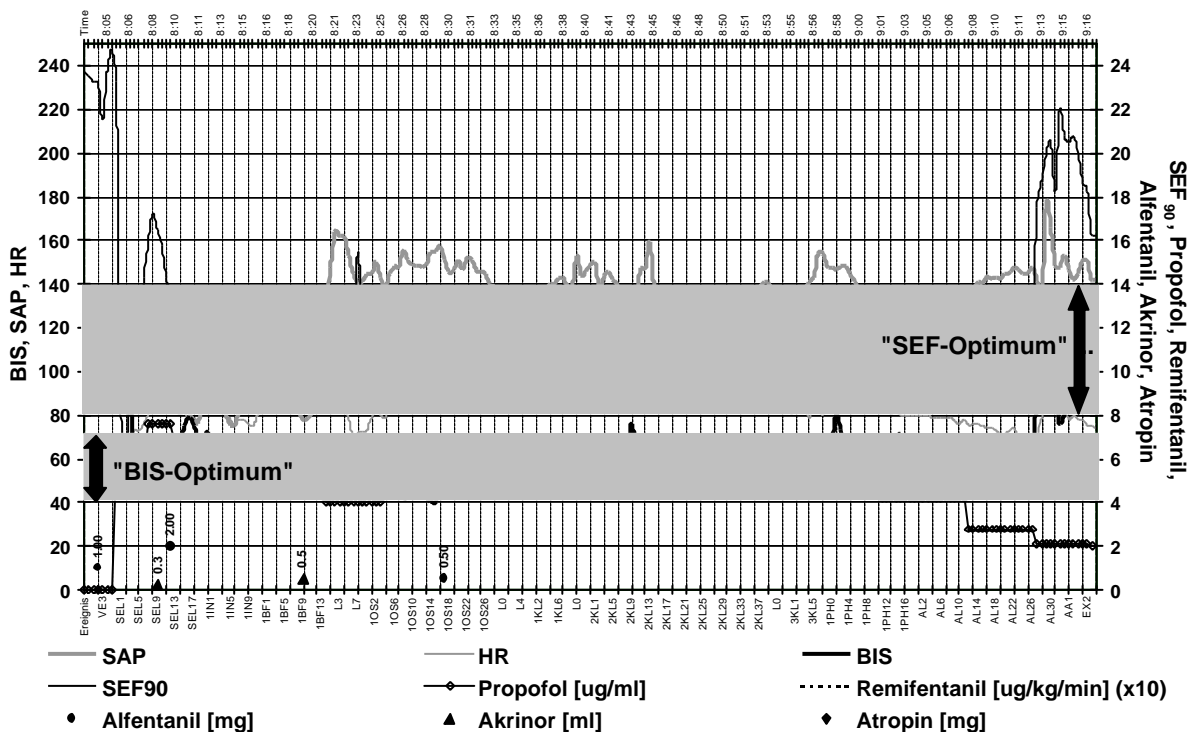
Patient 38 CR



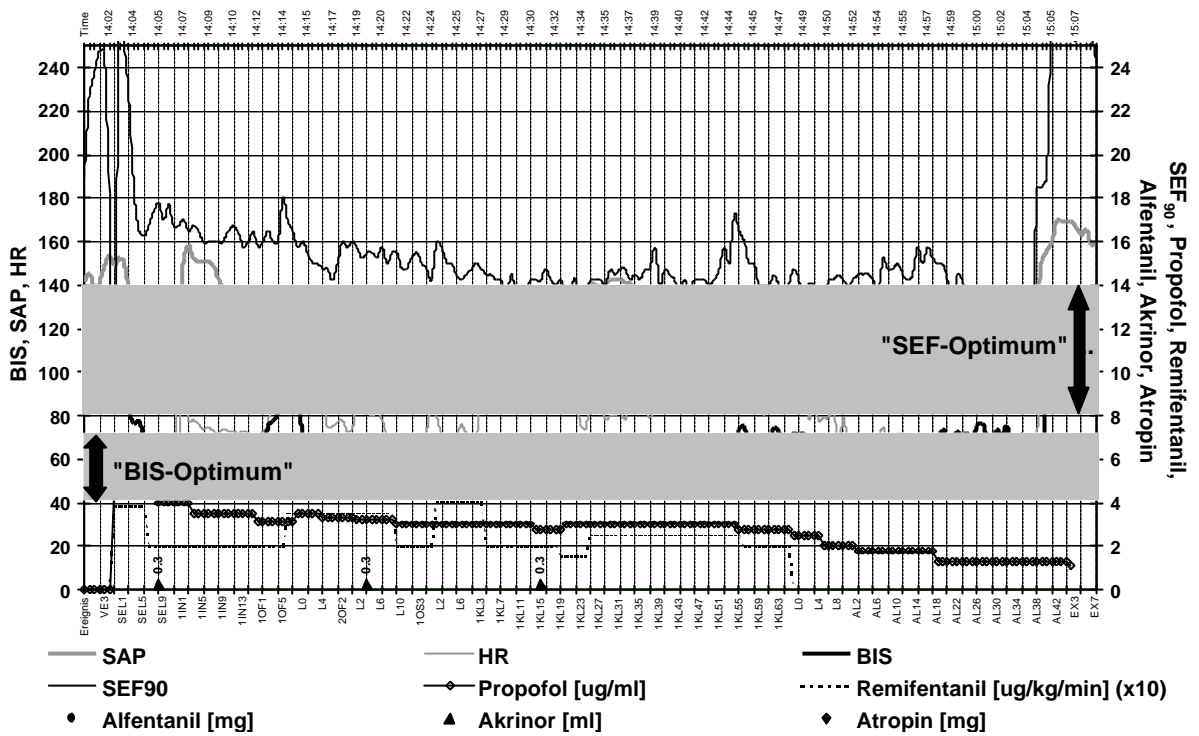
Patient 39 CA



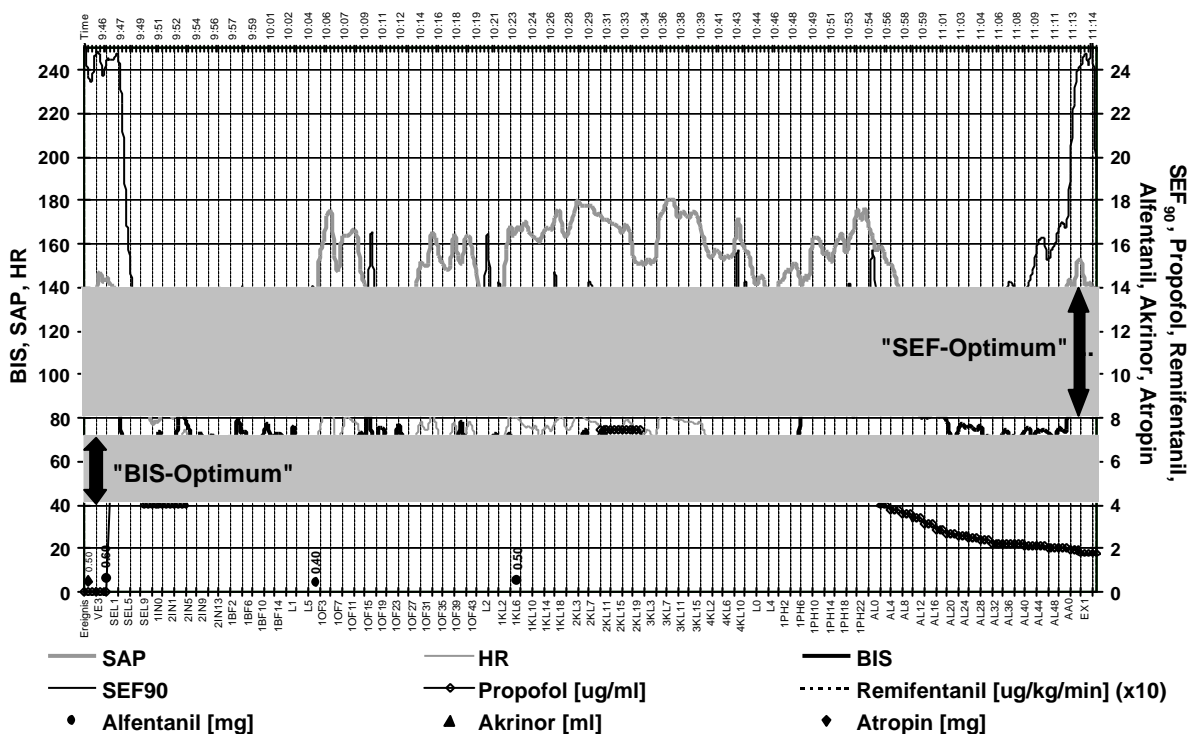
Patient 40 PA



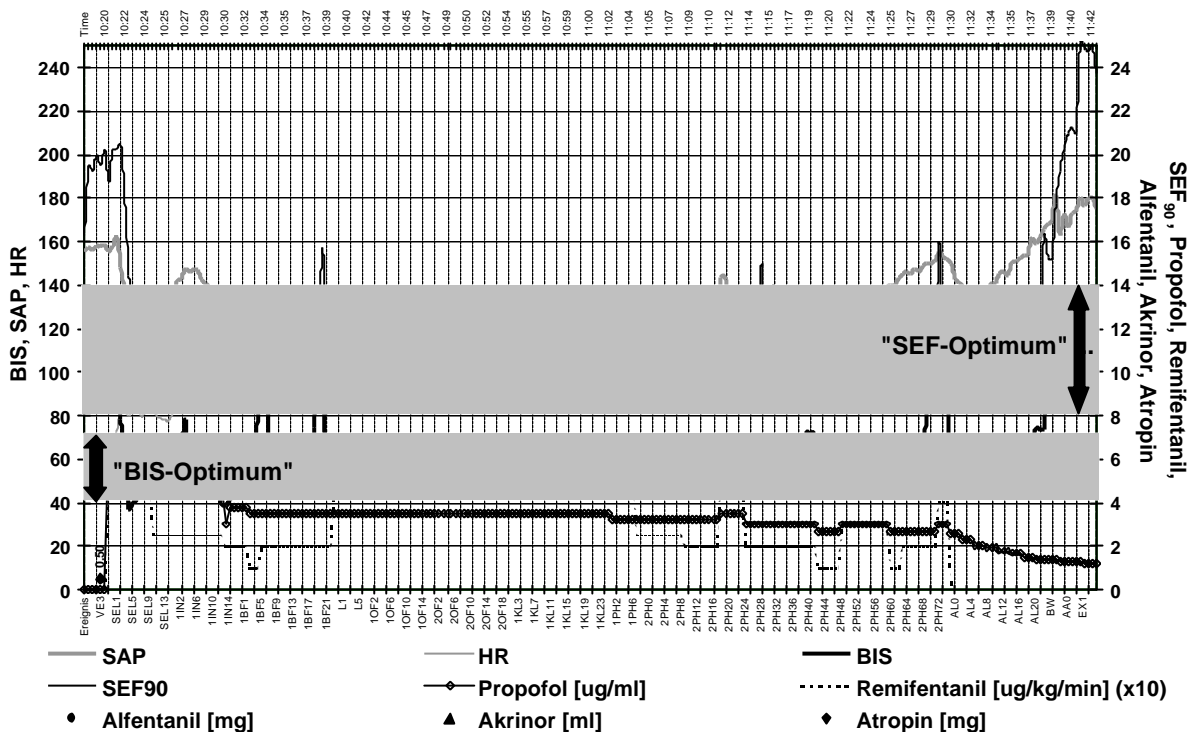
Patient 41 CR



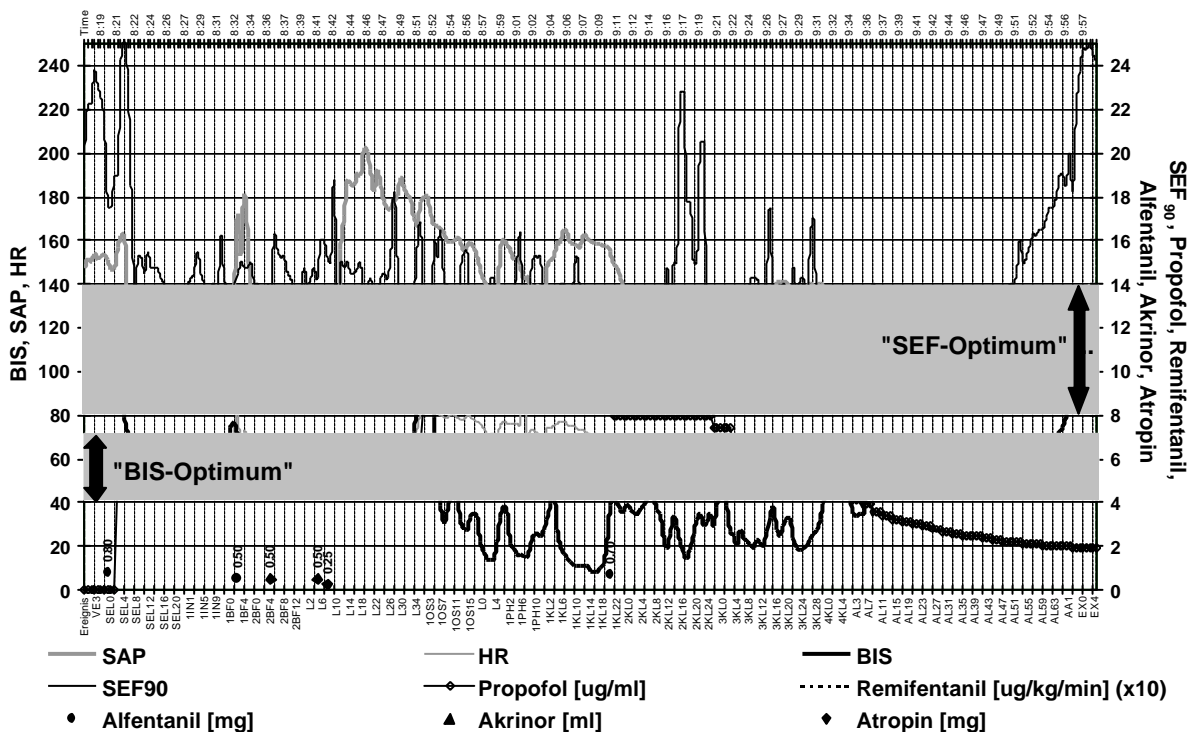
Patient 42 CA



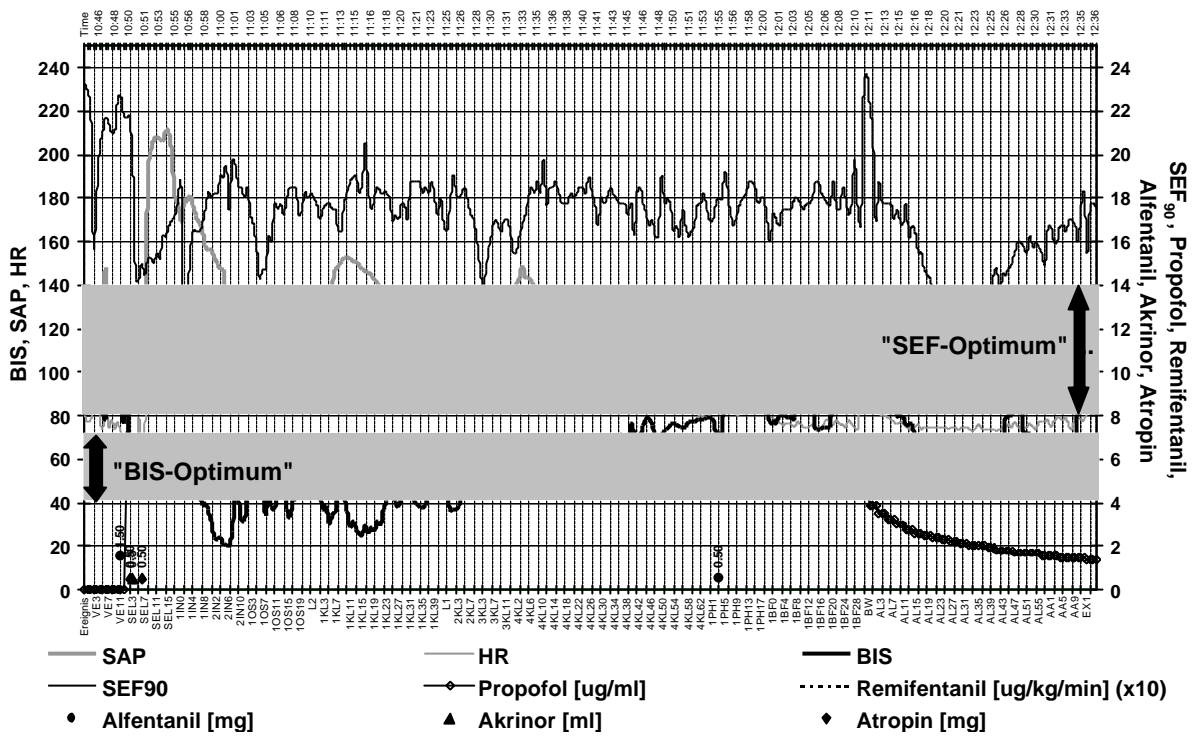
Patient 43 PR



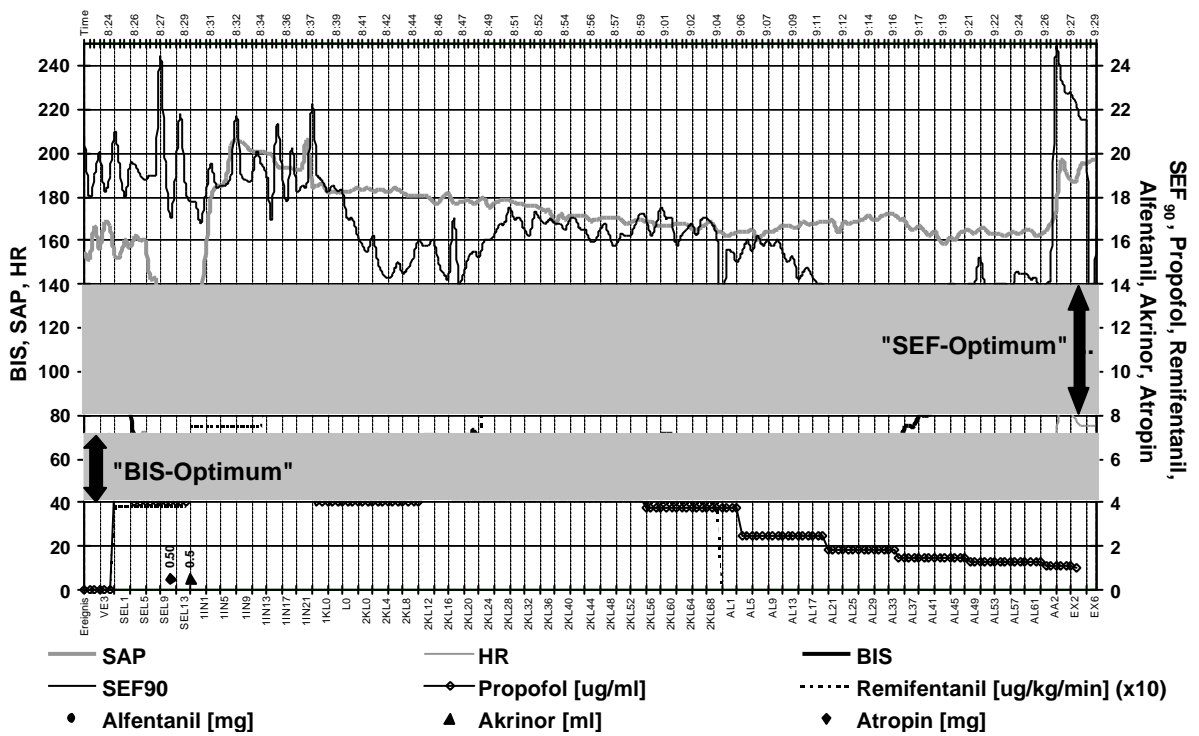
Patient 44 PA



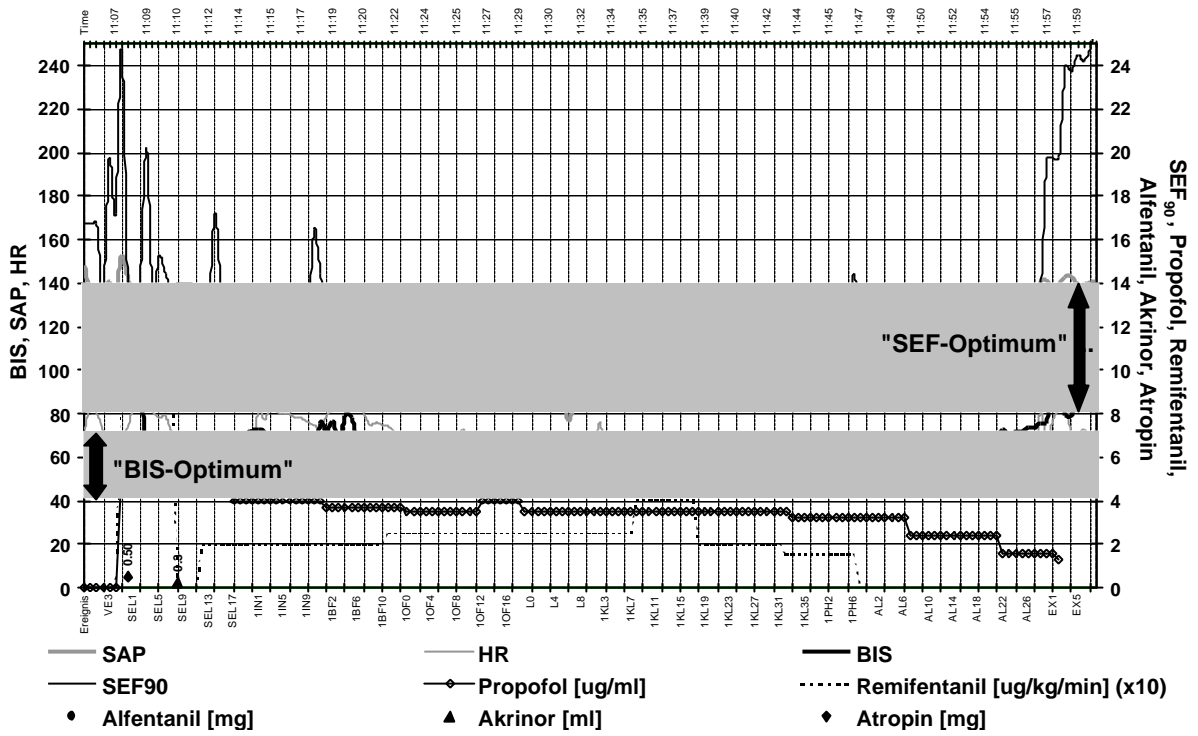
Patient 45 CA



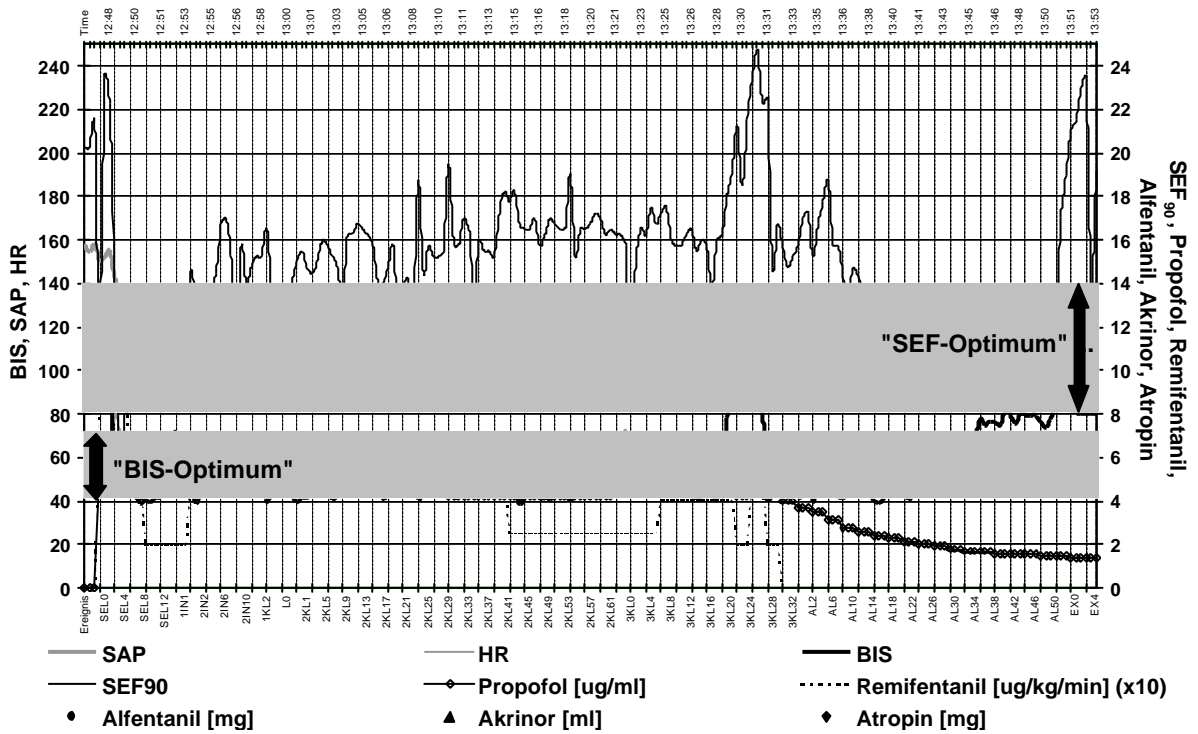
Patient 46 CR



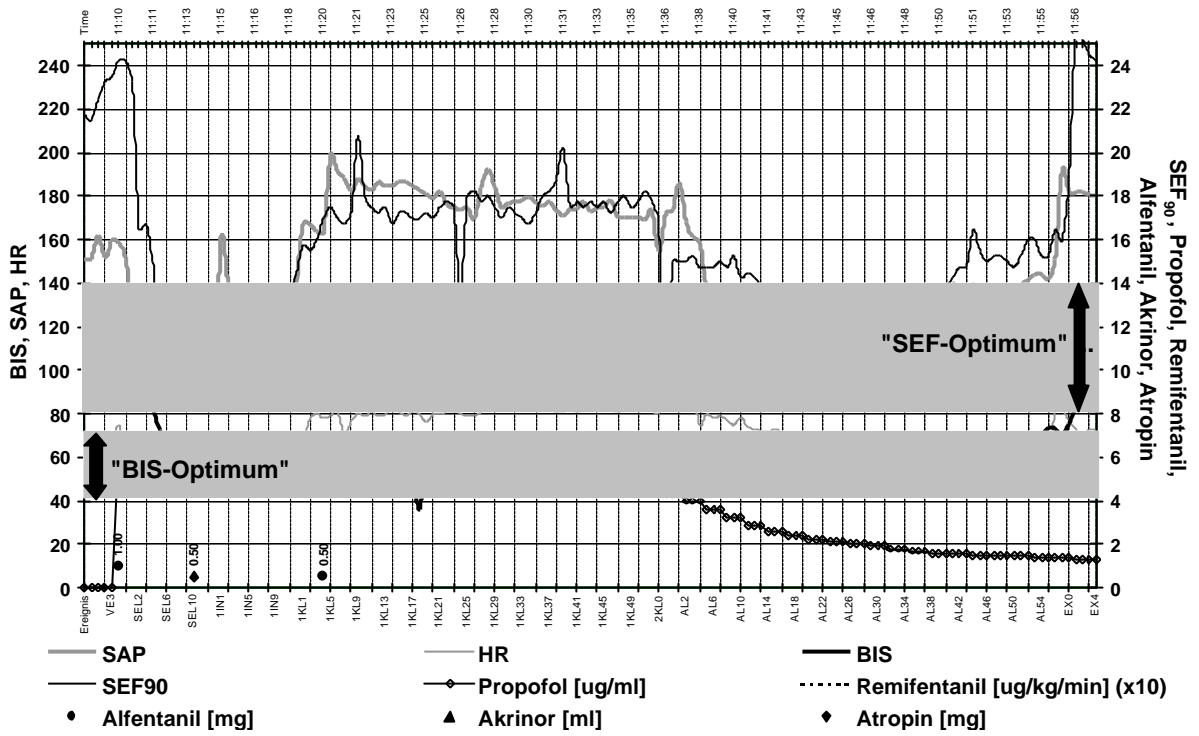
Patient 47 PR



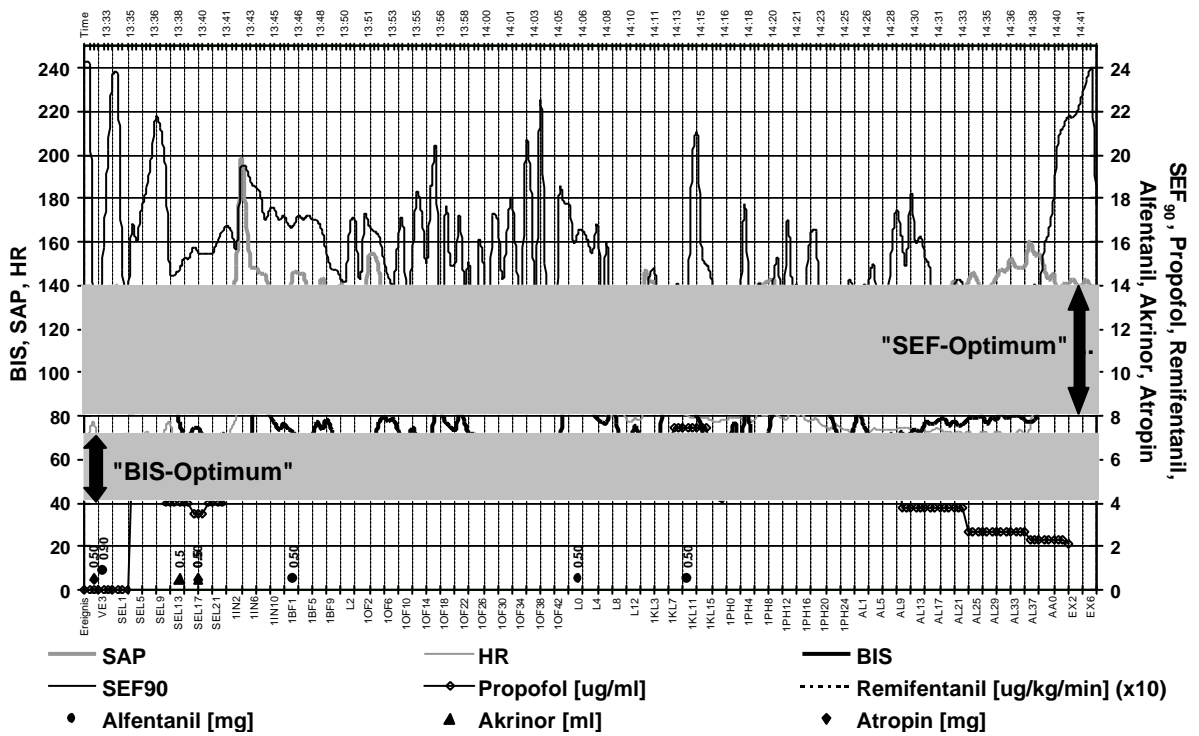
Patient 48 PR



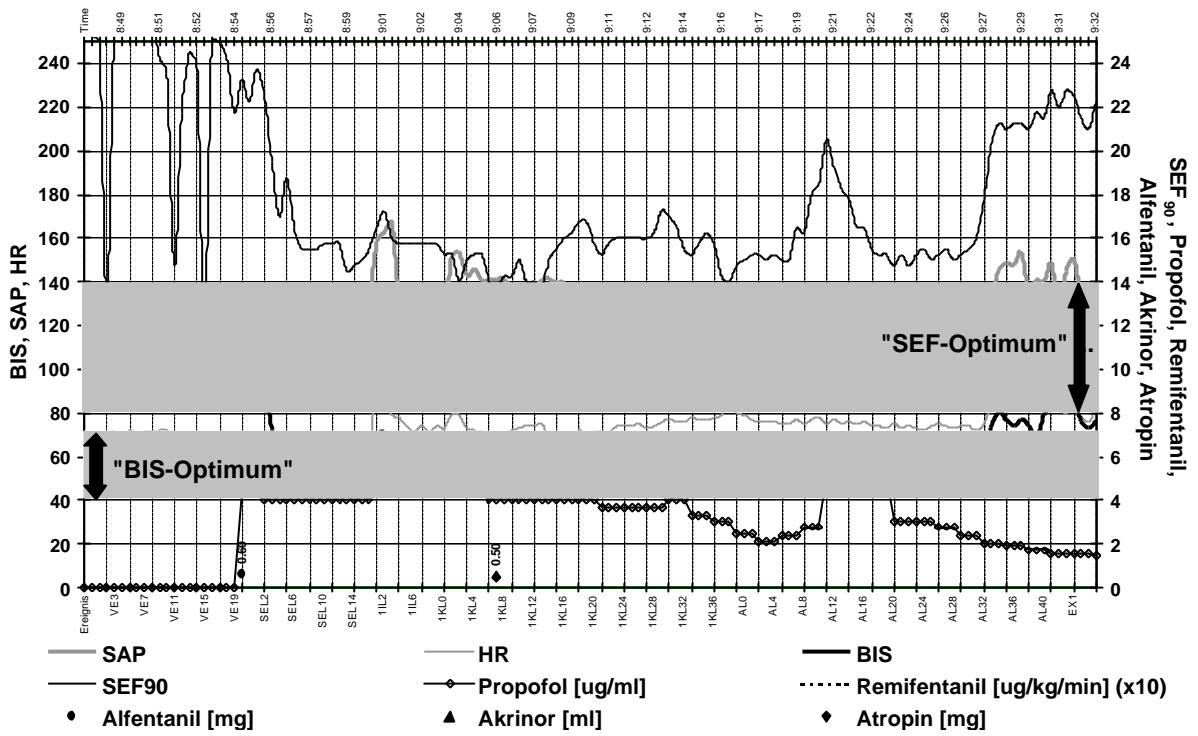
Patient 49 PA



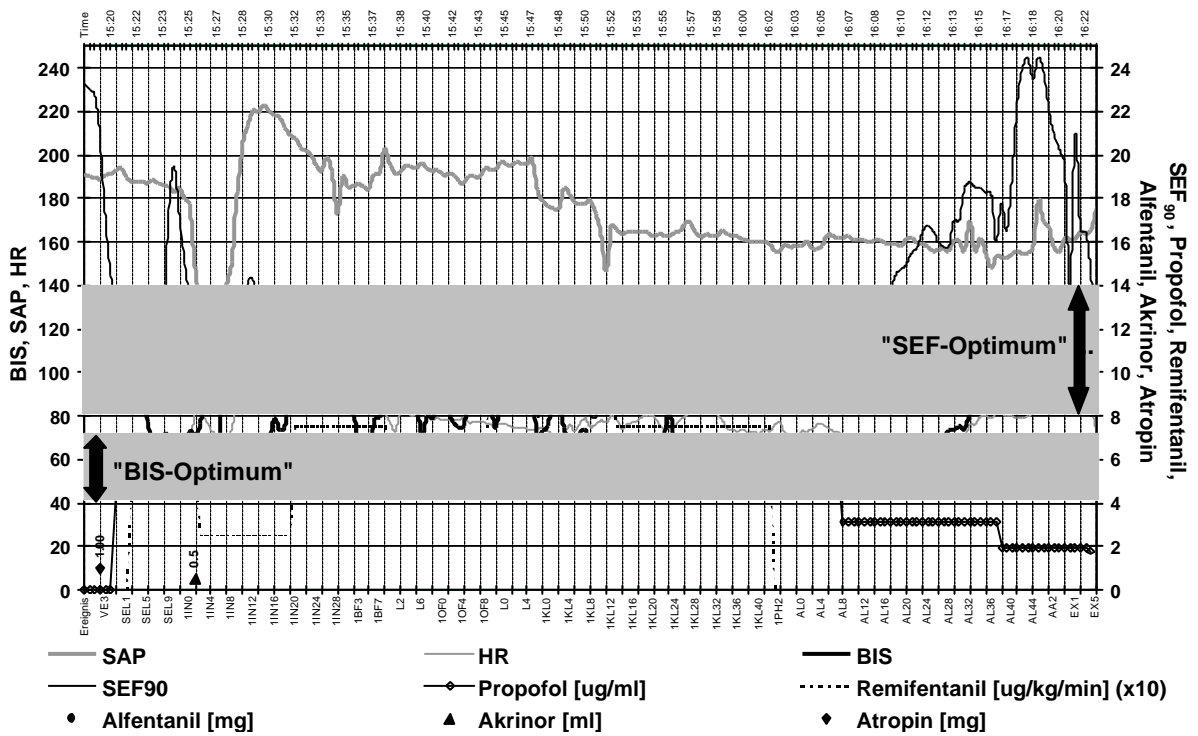
Patient 50 PA



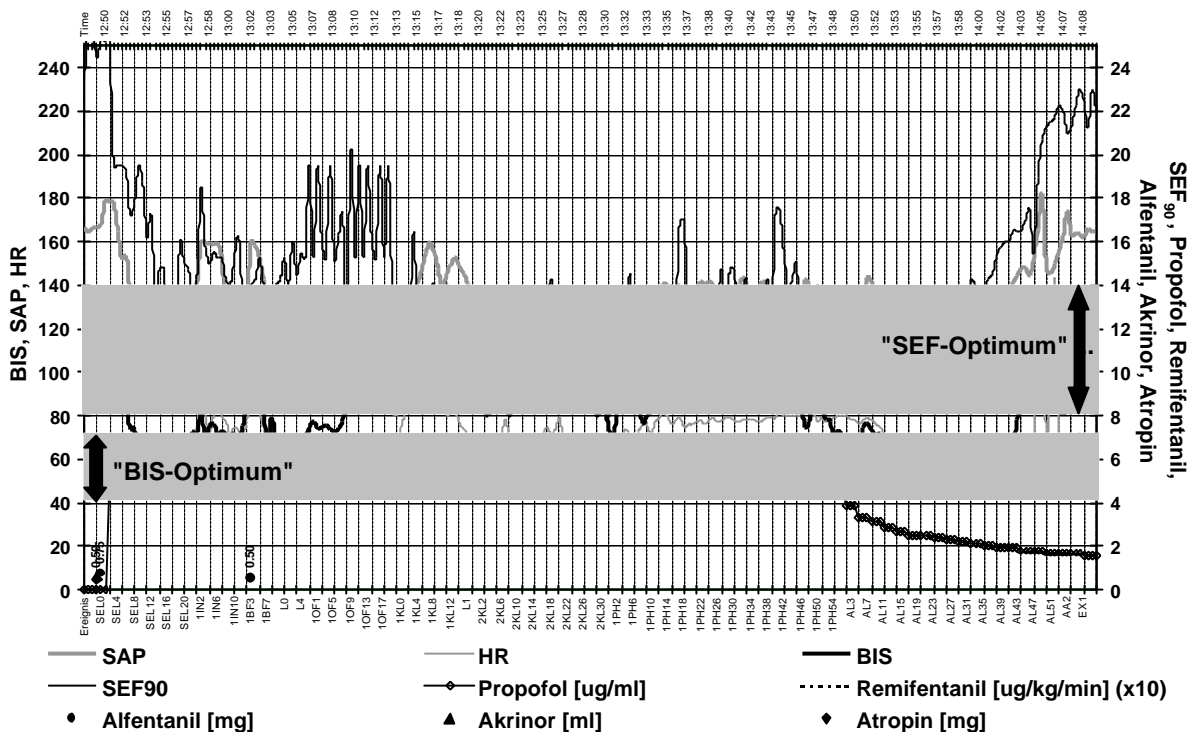
Patient 51 CA



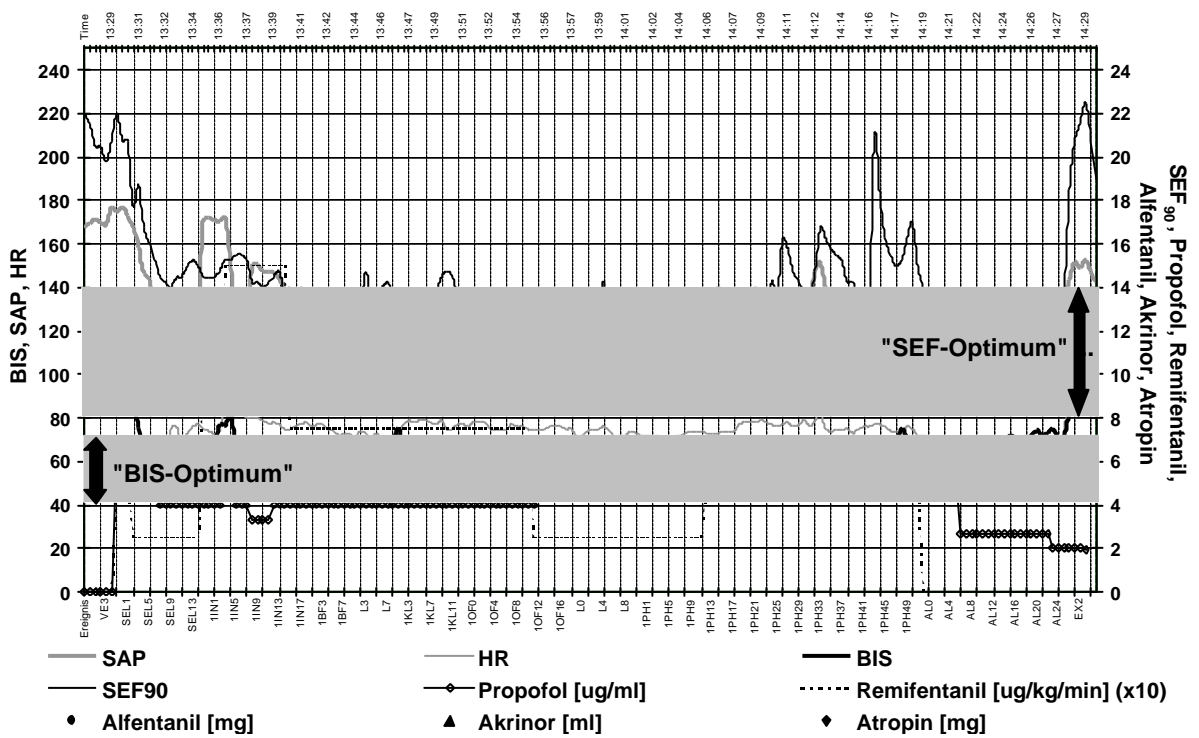
Patient 52 CR



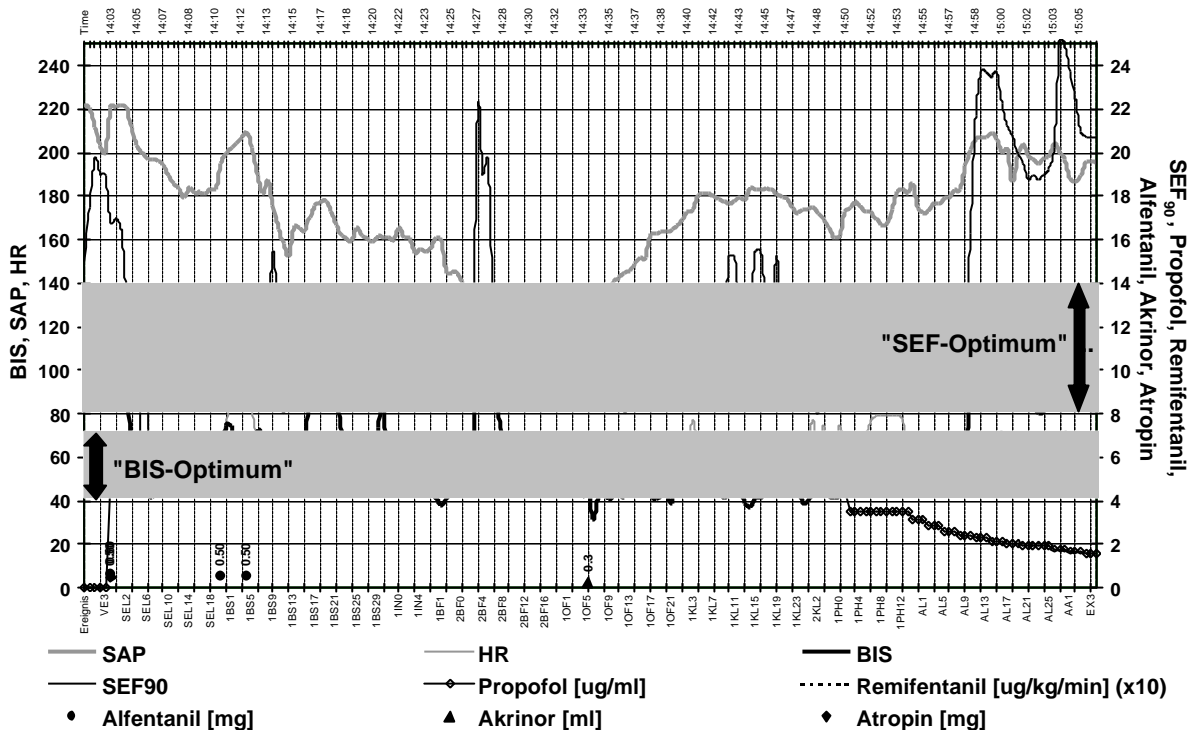
Patient 53 PA



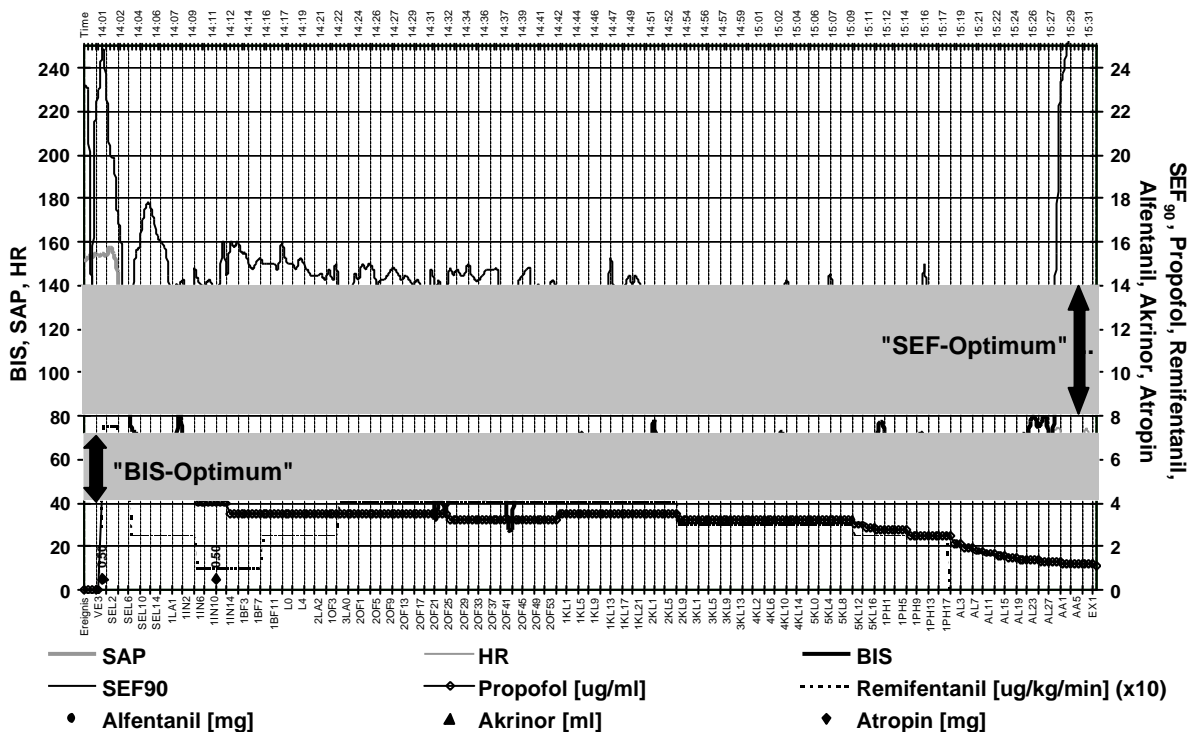
Patient 54 PR



Patient 55 CA



Patient 56 CR



8.3 Einzelübersicht: Intraoperative Verteilung BIS / SEF₉₀

Pat	Random	BIS			SEF ₉₀			
		<40	40-70	>70	<8	8-14	>14	
1	C	R	31.3	62.7	6.0	0.0	0.0	100.0
2	C	A	0.0	100.0	0.0	0.0	45.5	54.5
3	P	R	9.4	71.7	18.9		nicht vorhanden	
4	P	A	0.0	65.9	34.1	0.0	77.3	22.7
5	P	R	0.0	74.2	25.8	0.0	84.8	15.2
6	C	R	0.0	58.8	41.3	0.0	87.5	12.5
7	P	A	54.0	40.0	6.0	0.0	100.0	0.0
8	C	A	2.2	88.1	9.7		nicht vorhanden	
9	C	R	0.0	46.8	53.2	0.0	30.6	69.4
10	C	R	18.6	79.1	2.3	0.0	100.0	0.0
11	P	A	3.9	80.5	15.6	0.0	39.0	61.0
12	P	A	0.0	86.4	13.6	0.0	20.1	79.9
13	C	A	0.0	78.4	21.6	0.0	7.8	92.2
14	P	R	0.0	24.6	75.4	0.0	1.2	98.8
15	P	R	2.3	86.4	11.4	0.0	90.9	9.1
16	C	A	0.0	3.6	96.4	0.0	5.8	94.2
17	P	R	0.0	34.6	65.4	0.0	0.0	100.0
18	C	A	0.0	43.1	56.9	0.0	3.4	96.6
19	C	A	0.0	10.3	89.7	0.0	0.0	100.0
20	C	R	85.7	14.3	0.0	1.3	98.7	0.0
21	P	A	89.8	10.2	0.0	0.0	94.9	5.1
22	C	A	0.0	100.0	0.0		nicht vorhanden	
23	C	R	0.0	96.1	3.9	0.0	63.3	36.7
24	P	R	0.0	83.3	16.7	0.0	48.0	52.0
25	P	A	6.3	36.3	57.5	0.0	3.8	96.3
26	P	R	0.6	56.8	42.6	0.0	22.6	77.4
27	C	R	0.0	98.1	1.9	0.0	66.7	33.3
28	C	A	0.0	9.5	90.5	0.0	41.3	58.7
29	P	A	0.0	41.2	58.8	0.0	43.0	57.0
30	P	A	0.0	14.6	85.4	0.0	15.3	84.7
31	C	R	3.2	78.9	17.9		nicht vorhanden	
32	P	R	0.0	52.7	47.3	0.0	88.2	11.8
33	C	R	0.0	81.2	18.8	2.6	62.4	35.0
34	P	A	0.0	93.3	6.7	0.0	6.7	93.3
35	P	R	0.0	76.6	23.4	0.0	51.9	48.1
36	C	A	0.0	3.9	96.1	0.0	26.5	73.5
37	P	R	0.6	25.3	74.1		nicht vorhanden	
38	C	R	21.4	77.6	1.0		nicht vorhanden	
39	C	A	27.3	66.7	6.0	0.0	24.6	75.4
40	P	A	0.0	96.8	3.2	0.0	99.4	0.6
41	C	R	0.0	86.7	13.3	0.0	18.5	81.5
42	C	A	0.0	69.8	30.2	0.5	95.8	3.6
43	P	R	1.0	89.8	9.2	0.0	97.4	2.6
44	P	A	53.0	40.9	6.1	0.0	60.1	39.9
45	C	A	19.6	46.1	34.3	0.0	1.3	98.7
46	C	R	0.0	96.2	3.8	0.0	1.0	99.0
47	P	R	0.0	88.9	11.1	0.0	97.0	3.0
48	P	R	2.4	90.2	7.3	0.0	18.7	81.3
49	P	A	1.5	98.5	0.0	0.0	20.9	79.1
50	P	A	0.0	41.4	58.6	0.0	35.3	64.7
51	C	A	0.0	98.0	2.0	0.0	14.0	86.0
52	C	R	0.0	44.8	55.2	2.6	94.8	2.6
53	P	A	0.0	7.7	92.3	0.6	65.2	34.2
54	P	R	0.0	92.5	7.5	0.0	68.4	31.6
55	C	A	5.3	81.8	12.9	2.3	90.9	6.8
56	C	R	1.9	93.5	4.7	0.0	61.7	38.3

ABBILDUNG 44: Einzelübersicht über die prozentualen Anteile der OP-Zeit in den definierten BIS- und SEF-Bereichen

8.4 Studienprotokoll

► Patientenbogen

Studienprotokoll: P A T I E N T E N B O G E N											
<p>CAR - Studie Clonidin - Alfentanil - Remifentanil</p> <p>Wirkung von Clonidin, Remifentanil und Alfentanil auf die Qualität der Narkose während mikrolaryngoskopischen und panendoskopischen Eingriffen unter besonderer Berücksichtigung hämodynamischer und endokriner Stressantwort.</p> <p>U. Bissinger, M. Rall, T. Kieber, B. Schädle, P. Plinkert, R. Lehmann, M. Pfohl, K. Unertl</p>											
STAMMDATEN											
<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 100%; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <p>Patientenbäbber</p> </div>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Studiennummer</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">OP - Tag</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Geplanter Eingriff</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 50%; text-align: center; padding: 2px;">kg</td> <td style="border: 1px solid black; width: 50%; text-align: center; padding: 2px;">cm</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Gewicht</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Grösse</td> </tr> </table>		Studiennummer		OP - Tag		Geplanter Eingriff	kg	cm	Gewicht	Grösse
	Studiennummer										
	OP - Tag										
	Geplanter Eingriff										
kg	cm										
Gewicht	Grösse										
AUSSCHLUSSKRITERIEN											
<ul style="list-style-type: none"> • Alter: _____ (<20 od. >75J.) <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein • ASA: _____ (>III) <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein • Brocaindex: _____ (< 0.6 od. > 1.4 ; BI: KG / Grösse-100) <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein • Aktuelle Clonidin - Medikation..... <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein • Kontraindikationen für Clonidin <ul style="list-style-type: none"> - Hypotonie <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein - Hypovolämie <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein - Schwangerschaft / Stillzeit <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein - Depressionen..... <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein - Clonidin - Allergie..... <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein - Bradykardie (EKG - Befund) <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein - Arrhythmie (EKG - Befund) <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein 											
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>CAVE:</p> </div>											

► **Allgemeiner Ablauf (1)**

KONTROLLE		
<ul style="list-style-type: none"> Ausschlusskriterien vorhanden <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein 		
ABLAUF		
STATION		
<ul style="list-style-type: none"> Letztes mal Wasser gelassen um Uhr Prämedikation p.o.: i.v. : 		
AWR		
<ul style="list-style-type: none"> Etablierung Standardmonitoring (RR Intervall 5min !!) Arterielle Kanülierung und Nullabgleich Etablierung SEF, BIS und ESG Uhrenabgleich (Laptops, Uhr, 2 x Datex) START AUFZEICHNUNG 		
		Ende Vorbereitung: <input style="width: 50px;" type="text"/>
RUHEPHASE 1 (10 min)		
<ul style="list-style-type: none"> ggf. Clonidin richten Einleitungsdosierungen markieren; Monovetten beschriften; Urinsammelgefäß vorbereiten (3ml HCl); Patient über VAS, Urinsammelgefäß (! HCl !) und Fragebogen aufklären Anästhesiepflege informieren 		
Ruhemeßwerte 1		<input style="width: 50px;" type="text"/>
RR_{art}: /	RR_{NIBP}: /	SEF₉₀: li re
MAP_{art}:	MAP_{NIBP}:	BIS:
HF:	SaO₂:	ESG:
BE 1		Ende Ruhephase 1: <input style="width: 50px;" type="text"/>
<p>NUR CLONIDIN -Gruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> Clonidin (4mg / kgKG in 100 ml NaCl 0,9%) über 10 min Ende Clonidininfusion..... <input style="width: 50px;" type="text"/> <p style="text-align: center;">RUHEPHASE 2 (10 min)</p> <p>BE __ Ende Ruhephase 2: <input style="width: 50px;" type="text"/></p> <p>Ruhemeßwerte 2</p>		
		<input style="width: 50px;" type="text"/>

► **Allgemeiner Ablauf (2)**

OP - SAAL

► **Erste Stimulation** (Intubation ,starre Bronchioskopie, etc)

BE __ + 1. Propofolprobe 1 min nach erster Stimulation

[.....]

► **Extubation**

BE __ 1 min nach Extubation

► **Transfer in Aufwachraum**

AWR

0 - 10

► VAS 110 min nach Ext.

► VAS 220 min nach Ext.

► VAS 330 min nach Ext.

BE __ 30 min nach Ext.

► **Sammelurin** ml in h min

MEDIKAMENTENVERBRAUCH

Propofol	ml	Remifentanyl	ml	Alfentanyl	ml
Mivacron	ml	EGL	ml		ml

ZEITEN

Einleitzeit	min	OP - Dauer	min	Aufwachz.	min	AWS
-------------	-----	------------	-----	-----------	-----	-----

Clonidin	BROCA -kg	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110
Kurzinfusion (4 ug / kg / KG)	mg	0,16	0,18	0,2	0,22	0,24	0,26	0,28	0,3	0,32	0,34	0,36	0,38	0,4	0,42	0,44
bei 0,45 mg (3 Amp.) auf 10ml	ml	3,6	4	4,4	4,9	5,3	5,7	6,2	6,6	7,1	7,6	8,0	8,4	8,9	9,3	9,8
Alfentanyl	BROCA -kg	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110
P Bolus (14 ug / kgKG)	mg	0,56	0,63	0,7	0,77	0,84	0,91	0,98	1,05	1,12	1,19	1,26	1,33	1,4	1,47	1,54
(bei 0,5 mg / ml):	ml	1,1	1,3	1,4	1,5	1,7	1,8	2	2,1	2,2	2,4	2,5	2,7	2,8	2,9	3,1
C Bolus (10 ug / kgKG)	mg	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9	0,95	1,0	1,05	1,1
(bei 0,5 mg / ml):	ml	0,8	0,9	1	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2
Mivacurium	BROCA -kg	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110
Bolus (0,15 mg / kgKG)	mg	6	6,8	7,5	8,3	9	9,8	10,5	11,3	12	12,8	13,5	14,3	15	15,8	16,5
(bei 2mg / ml) über 90 s !!!!	ml	3	3,4	3,8	4,2	4,5	4,9	5,3	5,7	6	6,4	6,8	7,2	7,5	7,9	8,3

Propofol

TCI - Diprifusor
Target

P Start: 6 ug/ml, dann Anpassung
C Start: 4,5ug/ml, dann Anpassung

Remifentanyl

Pat. < 65 J.
Pat. > 65 J.

P Bolus (1 ug / kgKG / 1 min) , dann Anpassung
C Bolus (0,75 ug / kgKG / 1 min) , dann Anpassung
P Bolus (0,5 ug / kgKG / 1 min) , dann Anpassung
C Bolus (0,375 ug / kgKG / 1 min) , dann Anpassung

Notes:

► **Allgemeiner Ablauf (3)**

Ruhemeßwerte 2 (Clonidinwirkung)		
RR_{art}: <input style="width: 90%;" type="text"/>	NBP: <input style="width: 90%;" type="text"/>	SEF₉₀: <input style="width: 90%;" type="text"/>
MAP: <input style="width: 90%;" type="text"/>	SaO₂: <input style="width: 90%;" type="text"/>	BIS: <input style="width: 90%;" type="text"/>
HF: <input style="width: 90%;" type="text"/>	<input style="width: 90%;" type="text"/>	ESG: <input style="width: 90%;" type="text"/>

- Monitoring etablieren; Relaxometrie; PC-Konfiguration; Uhrenabgleich Hz.
- TCI - Start, Narkoseinduktion, Ü - Bogen
- Intubation: 20 s Laryngoskopie
- **BE 3**1 min nach Intubation Hz.
- Einführen Kleinsasserrohr
- **BE 4**1 min nach Einf. KSR Hz.
- **BE 5**15 min nach Intubation Hz.
- Extubation
- **BE 6**1 min nach Extubation Hz.
- **Transfer in Aufwachraum**

NARKOSEMITTELVERBRAUCH (insgesamt):

Propofol <input style="width: 90%;" type="text"/>	Remifentanil <input style="width: 90%;" type="text"/>	Alfentanil <input style="width: 90%;" type="text"/>
--	--	--

AWR

- VAS 110 min nach Ext. Hz.
- VAS 220 min nach Ext. Hz.
- VAS 330 min nach Ext. Hz.
- **BE 7** 90 min nach Ext. Hz.
- **Sammelurin** ml in h min Hz.

▶ **OP-Protokoll**

Studienprotokoll		OP - BLATT					
Studiennummer	J. Alter	BROCA -Gewicht	"kg"			OP - Tag	BLATT
Uhrzeit							
BIS							
TOF							
Stimulation							
Augen öffnen							
Propofol (Konz. errechn.)							
Remifentanil							
Alfentanil							
Mivacurium							
.....							
BE: Katecholamine							
BE: Propofol							
Uhrzeit							
BIS							
TOF							
Stimulation							
Augen öffnen							
Propofol (Konz. errechn.)							
Remifentanil							
Alfentanil							
Mivacurium							
.....							
BE: Katecholamine							
BE: Propofol							

Stimulation I → Intubation K → Kleinsasserrohr BS → Bronchioskop starr BF → Bronchioskop flexibel Ö → Ösophagoskopie P → Pharyngoskopie S → Schnitt E → Extubation

► **Postoperativer Fragebogen**

*Lieber Patient,
bitte helfen Sie uns mit der Beantwortung dieses Fragebogens, die Narkosen für die Patienten noch angenehmer zu machen. Bitte nehmen Sie sich etwas Zeit und antworten Sie ehrlich (auch wenn Sie uns schlechte "Noten" geben müssen), nur so können wir herausfinden, wo noch Schwachstellen liegen, bzw. was schon sehr gut ist. Bei Unklarheiten können Sie sich gerne an uns wenden.*

Patientenfragebogen (postoperative subjektive Narkosebeurteilung)

erstellt von M. Rall 8/98

1) Insgesamt war ich mit der Narkose

- sehr zufrieden
- zufrieden
- geht so
- nicht zufrieden

2) Nach der Narkose hatte ich

	wann (Zeit nach OP)	Schmerzstärke (s. Skala unten)	wielange (min)
extreme Schmerzen			
starke Schmerzen			
mittlere Schmerzen			
leichte Schmerzen			
keine Schmerzen			

Skala für Schmerzangabe



3) a) Übelkeit hatte ich

	wann	wielange
stark		
mittel		
kaum		
gar nicht		

b) Erbrechen hatte ich

	wann	wielange
stark		
mittel		
kaum		
gar nicht		

4) Ich habe mich wohlgefühlt

direkt nach dem Aufwachen
kurz nach dem Aufwachen
später als 1 Std nach dem Aufwachen
eigentlich gar nicht

5) Erschöpft / Müde habe ich mich gefühlt

direkt nach dem Aufwachen
kurz nach dem Aufwachen
später als 1 Std nach dem Aufwachen
eigentlich gar nicht

6) folgende andere Empfindungen hatte ich (z.B. Frieren, Zittern, Angst, Fröhlichkeit, ...):

7) Ich kann mich an folgendes vor, während und nach der Narkose erinnern:

8) Sollte ich nocheinmal eine Narkose brauchen, hätte ich gerne wieder die gleiche Narkose

ja nein

8) besonders angenehm, oder gut gefallen hat mir folgendes:

9) Verbessern sollte man folgendes:

Vielen Dank für Ihre Mühe

Ihr Anästhesie-Team

(Dr. U.Bissinger, Dr. M. Rall)

Die wichtigsten Ergebnisse des postoperativen Fragebogens werden nachfolgend tabellarisch zusammengefasst. Die Zeile MW gibt die jeweiligen Mittelwerte in den verschiedenen Gruppen an.

► **Patienten-Zufriedenheit**

Insgesamt war ich mit der Narkose..

- 1 ..sehr zufrieden
- 2 ..zufrieden
- 3 ..geht so
- 4 ..nicht zufrieden

	Ges. n=56	C n=28	P n=28	A n=28	R n=28	CA n=14	CR n=14	PA n=14	PR n=14
1	34	14	20	18	16	8	6	10	10
2	21	14	7	9	12	6	8	3	4
3	1	0	1	1	0	0	0	1	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MW	1.4	1.5	1.3	1.4	1.4	1.4	1.6	1.4	1.3

► **Wohlfühlen**

Ich habe mich wohlgefühlt..

- 1 ...direkt nach dem Aufwachen
- 2 ...kurze Zeit nach dem Aufwachen
- 3 ...erst später als eine Stunde nach dem Aufwachen
- 4 ...eigentlich gar nicht

	Ges. n=56	C n=28	P n=28	A n=28	R n=28	CA n=14	CR n=14	PA n=14	PR n=14
1	32	19	13	15	17	8	11	7	6
2	16	6	10	9	7	4	2	5	5
3	7	3	4	4	3	2	1	2	2
4	1	0	1	0	1	0	0	0	1
MW	1.6	1.4	1.8	1.6	1.6	1.6	1.3	1.6	1.9

► **Erschöpfung und Müdigkeit**

Frage 3: Erschöpft oder müde habe ich mich gefühlt..

- 1 ...eigentlich gar nicht
- 2 ...nur direkt nach dem Aufwachen
- 3 ...bis kurze Zeit nach dem Aufwachen
- 4 ...noch später als eine Stunde nach dem Aufwachen

	Ges. n=56	C n=28	P n=28	A n=28	R n=28	CA n=14	CR n=14	PA n=14	PR n=14
1	11	8	3	5	6	3	5	2	1
2	29	13	16	12	17	5	8	7	9
3	7	3	4	4	3	2	1	2	2
4	9	4	5	7	2	4	0	3	2
MW	2.3	2.1	2.4	2.5	2.0	2.5	1.7	2.4	2.4

8.5 Einzelübersicht: Zeiten

Nr.	Randomisierung	Eingriff	T_EL	T_Na	T_OP	T_AL
1	CR	MLX	5.0	52.0	15.6	24.6
2	CA	MLX	5.3	38.0	22.6	7.3
3	PR	MLX	8.0	61.6	45.0	8.6
4	PA	MLX	4.3	30.0	10.3	11.3
5	PR	MLX	6.6	39.6	17.0	11.3
6	CR	PAN	8.0	71.3	41.6	14.0
7	PA	MLX	4.0	34.0	11.0	13.0
8	CA	MLX	5.0	68.0	36.0	18.0
9	CR	MLX	2.0	29.0	18.0	6.0
10	CR	MLX	7.0	69.0	33.0	19.0
11	PA	MLX	6.0	49.0	21.0	16.0
12	PA	PAN	9.0	87.0	51.0	27.0
13	CA	MLX	3.0	36.0	14.0	14.0
14	PR	MLX	3.3	78.0	44.3	17.6
15	PR	PAN	7.6	62.3	38.3	11.0
16	CA	PAN	5.3	76.0	43.6	24.6
17	PR	MLX	5.0	50.0	30.0	10.0
18	CA	PAN	5.0	74.0	51.0	11.0
19	CA	MLX	5.0	56.0	15.0	20.0
20	CR	MLX	5.0	50.0	23.0	19.0
21	PA	MLX	4.0	45.0	16.0	21.0
22	CA	MLX	6.0	42.0	11.0	15.0
23	CR	PAN	5.0	80.0	67.0	6.0
24	PR	MLX	5.0	46.0	28.0	7.0
25	PA	MLX	4.0	46.0	20.0	16.0
26	PR	PAN	5.0	54.6	48.6	13.0
27	CR	MLX	5.0	29.3	12.3	6.6
28	CA	MLX	9.0	39.6	15.3	10.0
29	PA	PAN	3.6	75.0	50.0	16.6
30	PA	PAN	18.0	71.0	24.0	23.0
31	CR	MLX	5.0	49.3	37.0	12.6
32	PR	PAN	6.0	44.3	31.0	7.3
33	CR	PAN	6.3	67.0	34.3	22.0
34	PA	MLX	6.3	52.3	23.6	17.0

Nr.	Randomisierung	Eingriff	T_EL	T_Na	T_OP	T_AL
35	PR	MLX	5.3	42.3	25.3	11.3
36	CA	PAN	7.0	90.0	55.0	26.0
37	PR	PAN	4.0	72.0	45.0	15.0
38	CR	PAN	5.6	97.0	54.3	26.0
39	CA	PAN	7.3	90.3	55.0	22.3
40	PA	PAN	6.6	70.6	47.3	12.0
41	CR	PAN	4.0	62.3	36.0	14.3
42	CA	PAN	4.0	87.0	58.0	18.0
43	PR	PAN	5.0	82.0	59.0	10.0
44	PA	PAN	8.0	97.0	66.0	23.0
45	CA	PAN	6.5	106.0	69.0	21.0
46	CR	MLX	5.3	62.3	22.3	22.3
47	PR	PAN	6.3	49.3	29.0	9.6
48	PR	MLX	5.0	64.0	36.0	18.0
49	PA	MLX	4.0	46.0	18.0	19.0
50	PA	PAN	7.6	66.3	39.6	14.3
51	CA	MLX	5.0	36.5	14.0	14.0
52	CR	PAN	4.0	59.6	28.6	16.6
53	PA	PAN	7.0	78.0	48.0	19.0
54	PR	PAN	6.0	58.3	38.0	8.7
55	CA	PAN	7.0	61.0	44.0	10.0
56	CR	PAN	8.0	90.0	66.0	13.0

TABELLE 33: Einleitungszeit (T_EL), Narkosezeit (T_Na), OP-Zeit (T_OP) und Ausleitungszeit (T_AL) der einzelnen Studienpatienten in Minuten

8.6 Aspect A-1000 Monitor (BIS) – Grundeinstellungen

Kanal	Montage	$\mu\text{V}/\text{E}$
1	At1-Fpz	25
2	At2-Fpz	25
3	X1-Fpz	50
4	X1-Fpz	50

TABELLE 34: Referentielles 2-Kanal – Setting des Aspect A-1000

Hochfrequenz	30 Hz
50/60 Hz Filter	50 Hz
Niederfrequenz	2.00 Hz
Anzeige:	15 mm/s

TABELLE 35: Anzeigeoptionen des Aspect A-1000

Aktualisierungsfrequenz	10s
Spektrale Glättung	10s
Bispektrale Glättung	AUS
DSA/CSA Power-Skala	0.0625 – 4 μV
Primärtrend	BIS_12
Sekundärtrend	AUS

TABELLE 36: Verwendete Setup – Einstellungen des Aspect A-1000

8.7 Worte des Dankes

In aller erster Linie möchte ich meiner Lebenspartnerin **Karin Skrodzki** für ihr Durchhaltevermögen und Ihre motivierende Begleitung in allen Phasen dieser Arbeit ein recht herzliches Dankeschön aussprechen.

Desweiteren bedanke ich mich in ganz besonderem Maße bei meinem Doktorvater Herrn **Professor Dr. K. Unertl** für die freundliche Überlassung des Themas und für die außerordentlich hilfreichen und kompetenten Anregungen während der Fertigstellung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt **Dr. Marcus Rall** für die Idee der Studie und für die überaus erfrischend freundliche und engagierte Betreuung in allen Phasen der Arbeit, von den „frühen Anfängen“ bis hin zur mehrmaligen konstruktiv-kritischen Durchsicht des Manuskripts.

Außerdem gilt mein Dank Herrn **PD Dr. U. Bissinger**, der entscheidend bei der Planung und klinischen Umsetzung der Studie mitgewirkt hat.

Herr **Professor Dietz** vom Institut für medizinische Biometrie hat die Studie von Anfang an mit seinem statistischen Know-how hervorragend betreut. Ihm habe ich es zu verdanken, dass sich meine natürliche Distanz zur Statistik ein ganzes Stück verringert hat. Vielen Dank dafür!

Die **Ärzte und das Pflegepersonal der Klinik für Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde** waren maßgeblich an der gelungenen Durchführung der Studie beteiligt. Insbesondere bin ich Herrn **OA Dr. Zimmermann**, zu tiefem Dank verpflichtet.

Desweiteren bedanke ich mich bei den aufsichtsführenden Oberärzten in der HNO Frau **Dr. S. Madee** und Herrn **Dr. von Fink** von der Abteilung für Anaesthesiologie für ihre Unterstützung und ihren Rückhalt während der klinischen Phase.

Last but not least bedanke ich mich bei Herrn **Thomas Kieber**, dem zweiten Doktoranden, der an der Studie beteiligt war für seine in vielerlei Hinsicht unnachahmliche Art „mitzuleiden“.

8.8 Curriculum Vitae

NAME **BERTRAM SCHÄDLE**

Geburtsdatum 22. Mai 1972 in Legau
 Eltern Regina Schädle und Peter Wagner
 Geschwister Marcel Schädle, geb. 1980

AUSBILDUNG

1991 Abschluss der Schulausbildung mit dem Abitur
 1991-1992 Ausbildung zum Rettungshelfer, Zivildienst beim Deutschen Roten Kreuz (DRK) Wangen im Allgäu
 1993 Ausbildung zum Rettungssanitäter an der DRK-Landesschule in Pfalzgrafenweiler
 1994 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Tübingen
 1996 Ärztliche Vorprüfung (Note 1.66)
 1998 Erstes Staatsexamen (Note 2.0)
 2000 Zweites Staatsexamen (Note 2.0)
 2000-2001 Praktisches Jahr in Kapstadt (Chirurgie/Traumatologie), Tübingen (Anästhesie und Intensivmedizin) und Basel (Innere Medizin mit Schwerpunkt Notaufnahme)
 22.05.2001 Drittes Staatsexamen (Note 1.0) und Abschluss des Medizinstudiums (Gesamtnote 1.6)
 01.08.2001 Beginn AiP in der Abteilung für Anaesthesiologie an der Universitätsklinik Tübingen (u.a. Mitarbeit an verschiedenen Forschungsprogrammen und Lehrveranstaltungen am Patientensimulator: EU-Projekt 6WINIT, fortune, TüKliS, etc.)

TÄTIGKEITEN

1993 - 1994 Insgesamt einjährige hauptberufliche Tätigkeit als Rettungssanitäter
 1994 - 2001 Regelmäßige ehrenamtliche Tätigkeit im Rettungsdienst, u.a. zahlreiche Auslandseinsätze
 1995 - 2000 Regelmäßige Nachwachendienste an der Universitätsklinik Tübingen in den Bereichen Allgemeinchirurgie, HTG-Chirurgie und chirurgische Notfallaufnahme
 seit 1996 Fachreferent und Mitglied der Prüfungskommission für Rettungsdienst-Ausbildung an der DRK-Landesschule Pfalzgrafenweiler
 seit 1997 Studentische Notfallausbildung: Mitbegründer und aktives Mitglied der Arbeitsgruppe Notfallmedizin (AGN) an der Universitätsklinik Tübingen