

Aus der Abteilung klinische Anästhesiologie des
Universitätsklinikums Ulm
(Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. M. Georgieff)

**EEG- gesteuerte Überwachung einer
Inhalationsanästhesie im Vergleich zu traditionellen
Zeichen der Narkosetiefe**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm
vorgelegt von
Richard Böhm
aus Augsburg

2004

Amtierender Dekan: Prof. Dr. med. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Stefan Schraag

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bernhard Landwehrmeyer

Tag der Promotion: 20. Januar 2005

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1. Das spontane EEG und der Bispektrale Index	7
1.2. Die akustisch evozierten Potentiale (AEP) und der AEP- Index	7
1.3. Fragestellung	9
2. Material und Methoden	10
2.1. Patienten	10
2.2. Material	10
2.3. Methoden	11
2.3.1. Bispektrale EEG- Analyse- Bispektraler Index (BIS)	11
2.3.1.1. Registrierung des Oberflächen- EEG	11
2.3.1.2. Apparative Ausrüstung	11
2.3.2. Akustisch evozierte Potentiale (AEP)	13
2.3.2.1. Registrierung der akustisch evozierten Potentiale	13
2.3.2.2. Apparative Ausrüstung und Verrechnung	14
2.3.3. Die Erfassung physiologischer Parameter	14
2.4. Untersuchungsablauf und Studienprotokoll	15
2.5. Statistische Auswertung	18
3. Ergebnisse	20
3.1. Patientendaten	20
3.2. Deskriptive Statistik der Messwertgruppen	21
3.3. Deskriptive Statistik der Vergleiche zwischen den einzelnen Messwertgruppen	23
3.3.1. Vergleich Sevoflurane- Desflurane	23
3.3.1.1. Bispektraler Index	23
3.3.1.2. Akustisch evozierte Potentiale	24
3.3.1.3. Systolischer Blutdruck	26
3.3.1.4. Herzfrequenz	27
3.3.2. Parametervergleich	28
3.3.2.1. Vergleich des Indexes der akustisch evozierten Potentiale (AEPi) mit dem Bispektralen Index (BIS) getrennt nach den beiden Narkosegruppen	29
3.3.2.1.1. Vergleich von AEPi und BIS unter der Anwendung von Sevoflurane	29
3.3.2.1.2. Vergleich von AEPi und BIS unter der Anwendung von Desflurane	30
3.3.2.2. Vergleich des Bispektralen Index (BIS) mit den Werten des systolischen Blutdrucks	31
3.3.2.2.1. Vergleich des Bispektralen Index (BIS) mit den Werten des systolischen Blutdrucks unter der Anwendung des Gases Sevoflurane	31
3.3.2.2.2. Vergleich des Bispektralen Index (BIS) mit den Werten des systolischen Blutdrucks unter der Anwendung des Gases Desflurane	32

3.3.2.3.	Vergleich des Indexes der akustisch evozierten Potentiale (AEPi) mit den Werten des systolischen Blutdrucks, getrennt nach den beiden Narkosegruppen	33
3.3.2.3.1.	Vergleich des AEPi mit den Werten des systolischen Blutdrucks unter der Anwendung des Gases Sevoflurane	33
3.3.2.3.2.	Vergleich des AEPi mit den Werten des systolischen Blutdrucks unter der Anwendung des Gases Desflurane	34
3.3.2.4.	Vergleich des Bispektralen Index (BIS) mit der Herzfrequenz, getrennt nach den beiden Narkosegruppen	35
3.3.2.4.1.	Vergleich des Bispektralen Index (BIS) mit der Herzfrequenz unter der Anwendung des Gases Sevoflurane	35
3.3.2.4.2.	Vergleich des Bispektralen Index (BIS) mit der Herzfrequenz unter der Anwendung des Gases Desflurane	36
3.3.2.5.	Vergleich des Indexes der akustisch evozierten Potentiale (AEPi) mit der Herzfrequenz, getrennt nach den beiden Narkosegruppen	37
3.3.2.5.1.	Vergleich des Indexes der akustisch evozierten Potentiale (AEPi) mit der Herzfrequenz bei Anwendung von Sevoflurane	37
3.3.2.5.2.	Vergleich des Indexes der akustisch evozierten Potentiale (AEPi) mit der Herzfrequenz bei Anwendung von Desflurane	38
3.4.	Korrelationen	39
3.4.1.	Korrelationen der verwendeten Narkosegase	39
3.4.2.	Korrelationen der gemessenen Parameter	42
4.	Diskussion	45
4.1.	Studiendesign	45
4.2.	Ergebnisse	47
4.2.1.	Vergleiche von BIS, AEPi und Hämodynamik zwischen der Gasgruppen	47
4.2.2.	Vergleiche von BIS, AEPi und Hämodynamik innerhalb der Gasgruppen	48
4.2.3.	Korrelationen zwischen hämodynamischen Parametern und den Werten des BIS und AEPi	50
4.3.	Limitationen	52
4.4.	Fazit	53
5.	Zusammenfassung	54
6.	Literaturverzeichnis	56

Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AEP	Akustisch Evoziertes Potential
AEPi	AEP Index
BAEP	Brainstem Auditory Evoked Potentials
BIS	Bispektraler Index
dB	Dezibel
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
h	Stunde (n)
Hz	Hertz
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kHz	Kilohertz
kOhm	Kiloohm
kV	Kilovolt
LOC	Loss of consciousness
Mg	Milligramm
MLAEP	Middle Latency Auditory Evoked Potentials
min	Minute(n)
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunde
MZP	Messzeitpunkt
ng	Nanogramm
O ₂	Sauerstoff
pA	Pikoamper
P _{et} CO ₂	endexpiratorischer CO ₂ Partialdruck
rms	randomized
s	Sekunde(n)
SEF	spektrale Eckfrequenz
TCI	Target Controlled Infusion
μV	Mikrovolt

1. Einleitung

Seit Beginn der Durchführung von Allgemeinanästhesien versucht man, die Anästhesietiefe zu überwachen und zu navigieren. Doch hat sich die individuelle Steuerung der Anästhesietiefe trotz einer schnellen Weiterentwicklung der gebräuchlichen Anästhetika seit Äthernarkose und Einführung des Güdel-Schemas wenig verändert. Nach wie vor orientiert sich die Steuerung der Anästhesie vor allem an den klinischen Größen wie Blutdruck und Herzfrequenz, an Muskeltonus und -bewegungen sowie an vegetativen Symptomen wie Pupillenreaktion, Tränen, Speichelfluss und Schwitzen.

Dabei wird unter Verwendung gerade dieser weiterentwickelten Anästhesietechniken wiederholt eine mangelnde Korrelation zwischen klinischen Zeichen der Wachheit und dem Grad der Bewusstseinsausschaltung beschrieben [10, 19, 41, 47, 59].

Eine mögliche Folge zu flacher Anästhesie stellen von klinischen Parametern nicht erfassbare intraoperative Wachheitsphänomene dar. Diese werden von Patient zu Patient unterschiedlich ausgeprägt erlebt und können sowohl den unmittelbaren postoperativen Verlauf wie auch das weitere Leben des Patienten nachhaltig verändern. Die Dimension der Folgen eines solchen Erlebnisses kann das Spektrum von einem einmaligen Geschehen bis hin zum posttraumatischen Stresssyndrom mit Schlafstörungen, Vernichtungsängsten und Depressionen ausfüllen.

Einen Einblick in einige der Wahrnehmungsinhalte dieser patientenindividuellen Wachheitsphänomene und deren Folgen liefert die folgende Tabelle.

Tabelle 1:

Häufigkeit verschiedener Wahrnehmungsinhalte und/ oder Folgen während/ nach intraoperativer Wachheit

	<i>Angst- und Panikreaktionen</i>	<i>Schmerz</i>	<i>Späte psychische Effekte</i>
Evans 1987 [19]	78%	41%	74%
Moermann 1993 [41]	92%	39%	69%
Schwender 1997 [59]	11%	21%	49%

Die Erklärung für das Auftreten dieser Phänomene trotz gewissenhafter Narkoseführung beruht auf der klinisch nur schwer zu beurteilenden interindividuellen Variabilität des Anästhetikabedarfs [14]. Aufgrund der zentralen Wirkung der Anästhetika stellt sich die Frage, ob es nicht mit Hilfe von Neuromonitoring-Verfahren möglich sein könnte, die Anästhetikadosierung besser an den OP-Verlauf und den individuellen Bedarf anzupassen.

Zwei nicht invasive Methoden, denen die Potenz diese Größen widerzuspiegeln zugeschrieben wird, sind das spontane und das reizevozierte, gemittelte Elektroenzephalogramm.

1.1. Das spontane EEG und der Bispektrale Index

In einer ersten umfassenden Untersuchung über die Wirkungen von Anästhetika auf das EEG-Signal stellten Gibbs et al. 1937 fest, dass im Verlauf einer Narkosevertiefung in der Regel vergleichbare elektroenzephalographische Veränderungen auftreten, welche die Dämpfung kortikaler Funktionen reflektieren. Doch das konventionelle polygraphische EEG ist aufgrund seiner Komplexität nicht für eine zeitnahe intraoperative Überwachung geeignet. Durch Computeranalyse kann mittlerweile das konventionell abgeleitete EEG mittels der Spektralanalyse weiterverarbeitet werden. So wird aus abgeleiteten Parametern des Powerspektrums (EEG-Leistungsspektrum) zum Beispiel die spektrale Eckfrequenz (SEF) direkt oder durch Datenvergleich und ein Regressionsmodell indirekt der Bispektrale Index (BIS) ermittelt.

1.2. Die akustisch evozierten Potentiale (AEP) und der AEP-Index

AEPs als Methode zur Narkosetiefenbestimmung oder als diagnostisches Verfahren einzusetzen wurde erst durch technische Weiterentwicklungen möglich. Denn bei einer ausreichenden Zahl von Mittelungsschritten (Averaging) kristallisiert sich die zeitlich streng gebundene Reizantwort heraus, während das Hintergrundrauschen der normalen Gehirnaktivität amplitudengemindert wird [33].

Im Zeitraum von 0 ms bis 10 ms nach Applikation eines überschwelligen akustischen Reizes lassen sich frühe AEP ableiten. Sie werden von Strukturen der peripheren Hörbahn und des Hirnstamms generiert und daher im Englischen als Brainstem-Auditory-Evoked Potentials (BAEP) bezeichnet. Diese frühen akustisch evozierten Potentiale sind weitgehend stabil gegenüber Faktoren wie Schlaf- und Wachzustand, Bewusstseinsgrad und medikamentöser Beeinflussung [33, 67]. Sie beweisen die Reiztransformation und primäre Reiztransmission [46] und zeigen daher bei Läsionen im rezeptiven Bereich neben einer Latenzzunahme auch eine Verlängerung der Leitzeiten korrespondierender Wellen.

Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP) reflektieren die primäre auditive Reizverarbeitung im Bereich zwischen Mittelhirn und Heschlescher Querwindung des kortikalen Temporallappens. Im Wachzustand lassen sich die Wellen der MLAEP im

Zeitraum von 10 ms bis 100 ms post stimulus darstellen und weisen sowohl inter- als auch intraindividuelle Stabilität auf [46].

Diese zeitliche und räumliche Abfolge des Verlaufs eines akustischen Reizes von der Chochlea bis zum Kortex und die Entstehungsorte der akustisch evozierten Potential sind in Abbildung 1 dargestellt.

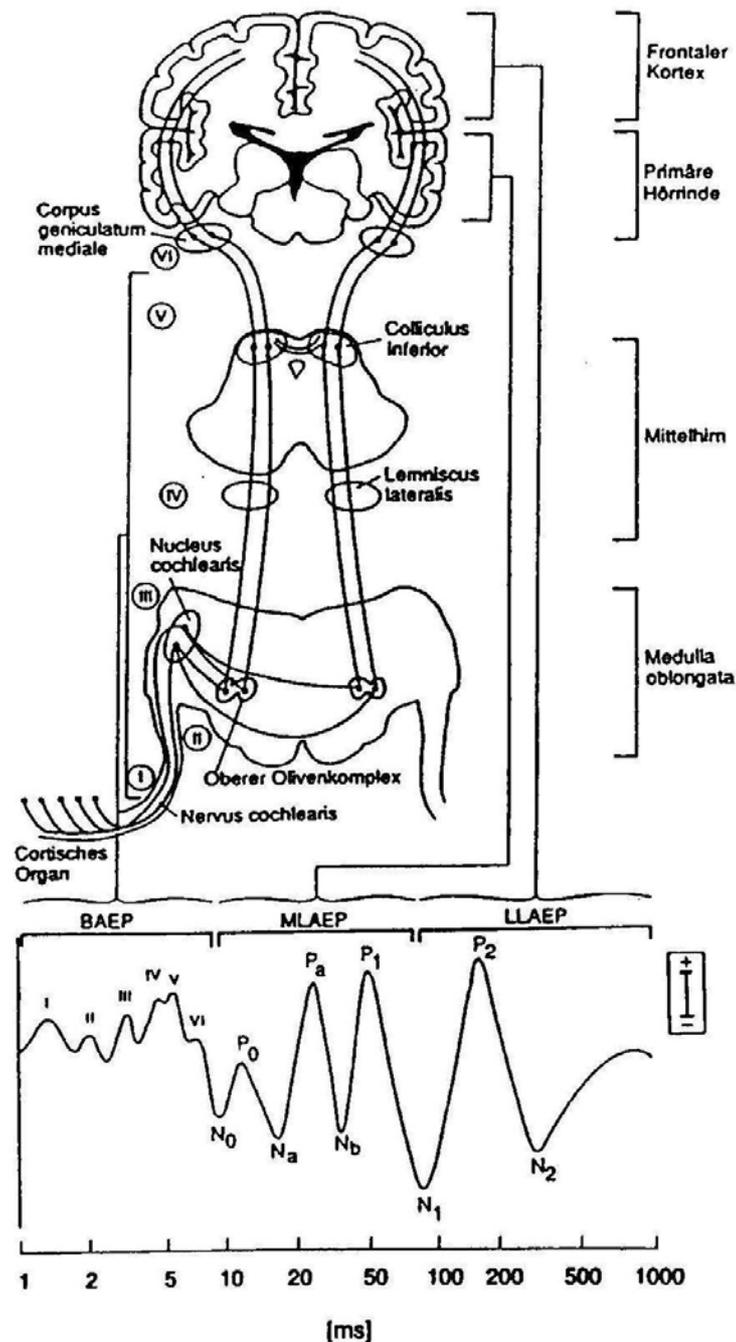


Abbildung 1:

Der Verlauf des akustischen Reizes von der Chochlea bis zum Kortex und die Entstehungsorte der akustisch evozierten Potentiale. Die AEP bestehen aus einer Serie positiver und negativer Potentialschwankungen (unteres Diagramm), die an verschiedenen Orten im Verlauf der Hörbahn generiert werden und die Aufnahme, Weiterleitung und Verarbeitung der akustischen Information von der Chochlea über den Hirnstamm bis zur Hörinde reflektieren [32].

Da der Begriff Anästhesietiefe einen Funktionszustand des Gehirns bezeichnet, der auf der Interaktion zwischen dem stimulierenden chirurgischen Reiz und dem supprimierenden Effekt der Anästhetika beruht und beide Komponenten mit Hilfe der akustisch evozierten Potentiale objektiv darstellbar sind, scheint diese Methode gut für das Monitoring der Narkosetiefe geeignet.

Zur besseren Verwertbarkeit werden die aus den beiden Kurven der BAEP und der MLAEP ermittelten Werte zu einer dimensionslosen Zahl verrechnet.

Auf Basis der beschriebenen Entstehungsmechanismen eines Neuromonitorings und aus der Kenntnis heraus, dass der Einfluss eines jeden Anästhetikums auf die cerebralen Funktionsmechanismen differiert [44], darf eine einmal nachgewiesene Potenz der hier benutzten Überwachungsverfahren bei Anwendung des einen Narkotikums nicht unmittelbar auf die eines anderen übertragen werden. Des Weiteren besteht folglich die Möglichkeit, dass sich zwischen cerebralen Erfassungsverfahren hinsichtlich ihrer Verwertbarkeit für ein Narkosemonitoring Unterschiede nachweisen lassen können. In der klinischen Praxis scheint insbesondere unklar, ob die klassischen Parameter der Narkoseüberwachung wie Blutdruck und Pulsfrequenz mit den EEG- assoziierten Parametern in Zusammenhang stehen. Aus dieser Problematik ergibt sich die für die Arbeit zentrale Fragestellung.

1.3. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, Zusammenhänge zwischen den Parametern BIS und AEPi und den klassischen Parametern der Narkoseüberwachung, den hämodynamischen Veränderungen, unter Anwendung Sevoflurane und Desflurane darzustellen.

Weiters stellt sich die Frage, ob Unterschiede in der Wertigkeit der für das Monitoring verwendeten Verfahren BIS und AEPi existent sind und schließlich, ob die zur Anwendung gebrachten volatilen Anästhetika, Sevoflurane und Desflurane, in der Erfassung durch BIS und AEPi erkennbar differieren.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

In der hier vorliegenden randomisierten Studie mit zwei Behandlungsgruppen wurden insgesamt 80 Patienten untersucht, die sich einem elektiven unfallchirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie unterziehen mussten. Zur zufälligen Zuteilung der Patienten in die zwei Behandlungsgruppen (Sevoflurane/Desflurane) wurde vor Studienbeginn durch die Abteilung Biometrie und Medizinische Dokumentation der Universität Ulm eine Randomisierungsliste erstellt.

Die Gruppen unterschieden sich ausschließlich in der Art der verwendeten volatilen, gasförmigen Anästhetika (Gruppe 1: Anästhesie mit Sevoflurane, Gruppe 2: Anästhesie mit Desflurane). Nach Zustimmung aller beteiligten Instituts- und Klinikleitungen und dem Einverständnis der Ethikkommission der Universität Ulm wurden die Patienten im Rahmen des präoperativen Aufklärungsgesprächs durch den Anästhesisten über die geplante Studie informiert und daraufhin deren Einverständnis zur Teilnahme auf einem getrennten Einwilligungsbogen schriftlich dokumentiert.

Als Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie galten Einnahme von Analgetika oder anderer zentral wirksamer Substanzen, eine Suchterkrankung, geistige Retardierung, Ventilationsstörungen, zentrale oder periphere Nervenschäden, bestehende Gehörschäden, eine etwaige Aspirationsgefahr oder mangelhafte deutsche Sprachkenntnisse aufgrund der dann nur unzureichend ausführbaren Aufklärungsverpflichtung.

Alle Untersuchungen wurden in den regulären anästhesiologischen Behandlungsablauf eingegliedert und fanden ausnahmslos im Narkoseeinleitungs- und Operationssaal statt.

2.2. Material

Während des Verlaufs der Studie erhielten die Patienten standardisiert zur Analgesie Remifentanil-HCl (Ultiva[®], Glaxo Smith Klein, München) via Target-Controlled-Infusion (TCI). Diese TCI erhält während der Anästhesie kontinuierlich eine computerberechnete, an das Patientengewicht, Patientenalter und Patientengeschlecht adaptierte Remifentanil-Serumkonzentration aufrecht [39, 56].

Zur Einleitung der Hypnose wurden Propofol 1 % (Disoprivan[®], Astrazeneca, Wedel), zur Narkoseaufrechterhaltung je nach Gruppenzuteilung Sevoflurane (Sevorane[®], Abbott, Wiesbaden) oder Desflurane (Suprane[®], Baxter, Unterschleißheim) jeweils unter Beatmung mit einem Luft-Sauerstoffgemisch, verabreicht.

2.3. Methoden

2.3.1. Bispektrale EEG-Analyse - Bispektraler Index (BIS)

2.3.1.1. Registrierung des Oberflächen - EEG

Zur Registrierung des Oberflächen- EEG wurde die Haut mit Alkoholtupfern entfettet, wodurch die Hautübergangswiderstände zu den Elektroden über die gesamte Messperiode auf unter 1 kOhm reduziert werden konnten.

Danach wurden die vier Silber-Silberchlorid-Ableitelektroden (Zipprep[®], Aspect Medical Systems, Natick, MA) nach internationalem 10/20 Elektrodensystem angebracht. Wie auch in Abbildung 2 zu erkennen ist, erfolgte die Ableitung des EEG beidseits am äußeren Jochbein (At_1 und At_2) mit dem Messpunkt Fp_z als Referenz und dem Messpunkt Fp_1 als Nullelektrode.

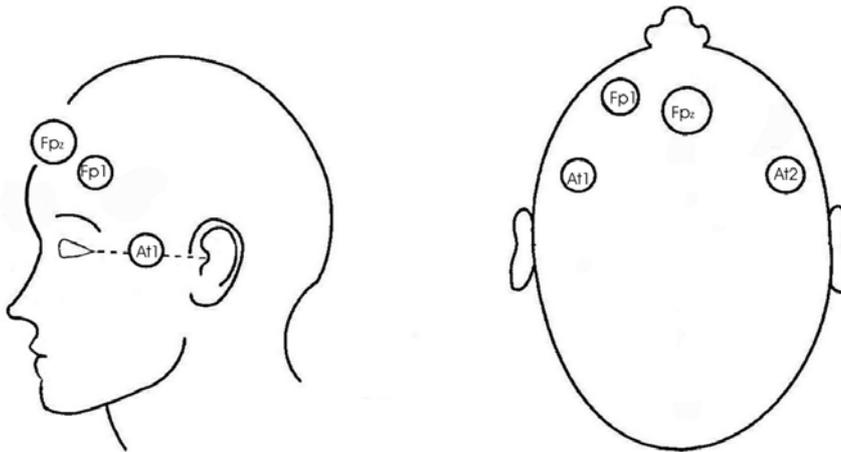


Abbildung 2:

Platzierung der Klebeelektroden zur Registrierung des Oberflächen-EEG

2.3.1.2. Apparative Ausrüstung

Das EEG-Bispektrum wurde unter Benutzung eines kommerziell erhältlichen EEG-Monitors (A-1000, BIS 3.0 Algorithmus, Softwareversion 0.40; Aspect Medical Systems, Natick, MA), überwacht. Dieses System unterzieht das abgeleitete, verstärkte und anschließend analog gefilterte Signal einer analog-digital Wandlung und berechnet mittels Fast-Fourier-Transformation die Energieverteilung des EEG-Signals über den Frequenzbereichen. Gleichzeitig erfolgt die Angabe einer Grenzfrequenz. Im Frequenzbereich bis zu dieser Grenzfrequenz sind 90% der Gesamtenergie des EEG-Signals enthalten. Diese Grenzfrequenz wird als spektrale Eckfrequenz SEF 90 bezeichnet.

Außerdem ist das Gerät der Firma Aspect in der Lage, aus den erhaltenen Daten unter der Benutzung eines multivariablen Regressionsmodels einen linearen numerischen Index zu erstellen. Die für diese Analyse verwendeten Vergleichsdaten stammen aus einem großen Kollektiv an narkotisierten Patienten, aus deren EEG die Zeit-Domäne („Burst suppression

ratio“), die Frequenz-Domäne („relative alpha/beta Ratio“) und die Bispektrale Domäne („Bicoherence“)- der wechselseitige Zusammenhang zweier Wellenformen (SyncFastSlow)- analysiert wurden [6, 50]. Der Wert entsteht durch eine Mittelung der letzten 60 Sekunden Datenaufzeichnung, die alle 2 Sekunden erneuert wird und er wird als dimensionslose Zahl von 0 (isoelektrisches EEG) bis 100 (absolut wach) dargestellt [6]. Diese Abfolge der Entstehung des BIS ist in Abbildung 3 als Flowchart dargestellt.

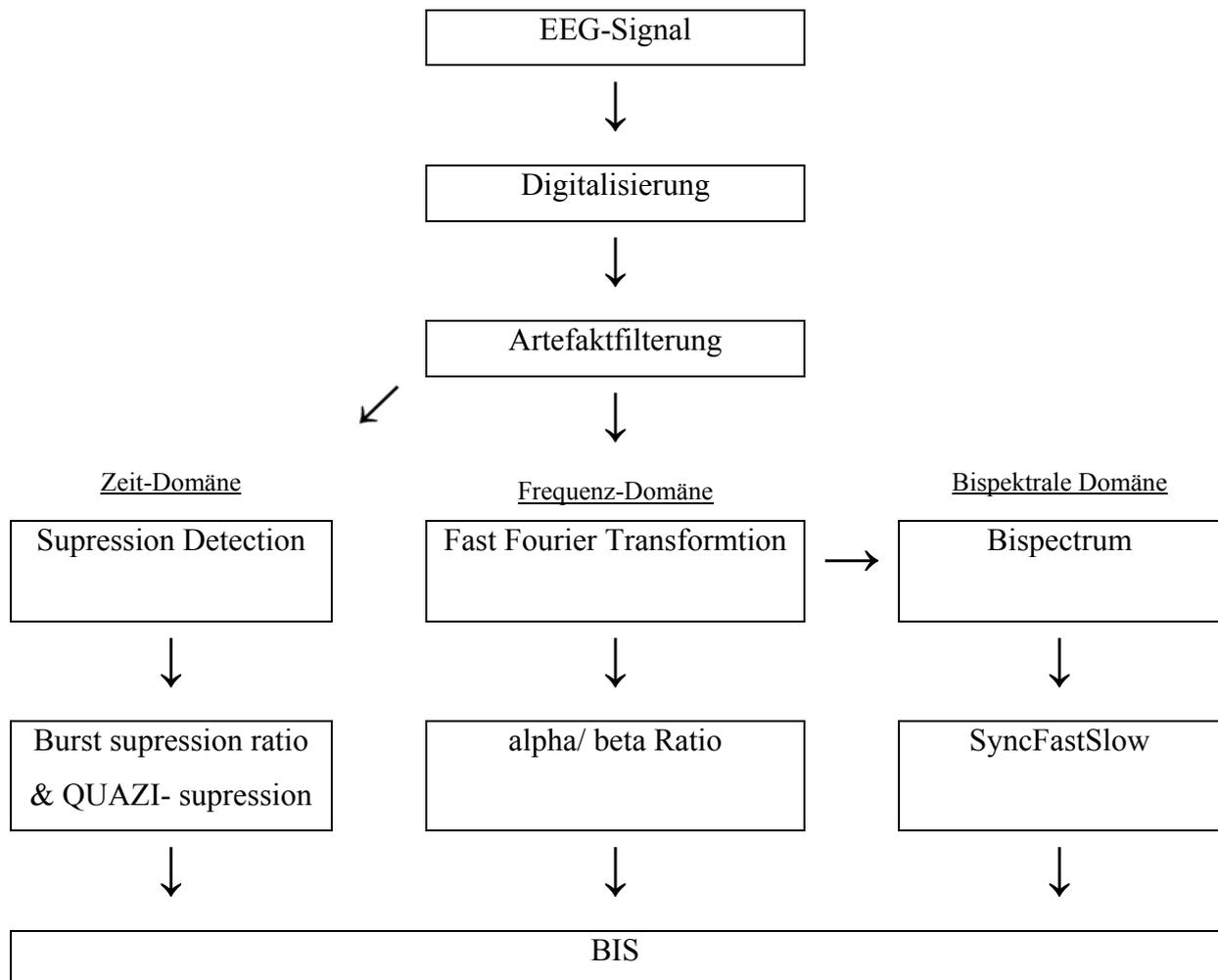


Abbildung 3:
Flowchart für die Ermittlung des Bispektralen Index (BIS) [50]

Die so erhaltenen Daten des BIS wurden unter Verwendung einer seriellen Schnittstelle auf ein Notebook (T1950CT, Toshiba Corp., Tokyo, Japan) übertragen und alle 5 Sekunden simultan zu den AEP-Daten gesichert. Sie liegen in Form einer zu Microsoft Excel 4.0[®] kompatiblen Datei vor, um einer weiteren Auswertung unterzogen werden zu können.

2.3.2 Akustisch evozierte Potentiale (AEP)

2.3.2.1 Registrierung der akustisch evozierten Potentiale

Die Hautvorbereitung zur simultanen Ableitung der AEP wurde in derselben Weise wie bei der Ableitung des BIS durchgeführt.

Anschließend wurden, wie in Abbildung 4 dargestellt ist, die drei Silber-Silberchlorid-Ableitelektroden (Zipprep; Aspect Medical Systems, Natick, MA) am rechten Mastoid (+), an der Stirnmitte (-) und an Fp₂ (Jochbein, rechts) als Referenz angebracht, wiederum nach dem internationalen 10/20 Elektrodensystem.

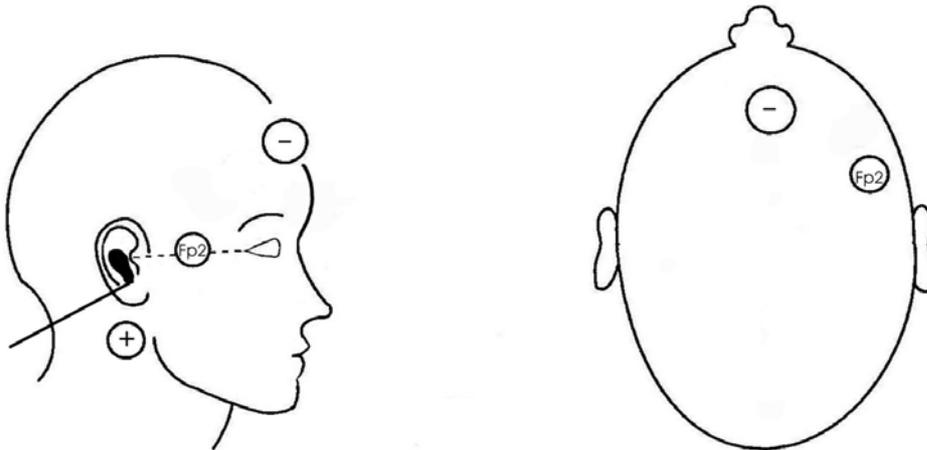


Abbildung 4:

Platzierung der Klebelektroden zur Registrierung der akustisch evozierten Potentiale; Im Ohr erkennbar: Ohrstöpsel zur Präsentation der auditiven Stimuli

Die während des Untersuchungszeitraums gemessenen Hautübergangswiderstände lagen unter 1 kOhm. Die Kabel der Ableitelektroden für AEP wurden nach kurzer freier Strecke zusammengeflochten und mit möglichst großem Abstand zu anderen elektrischen Leitungen geführt.

Über nach außen vollständig akustisch abschirmende Ohrstöpsel wurden auditive Stimuli als Klickreize mit einer Reizdauer von 1 ms, einer Intensität von 70 dB über der normalen Hörschwelle und einer Frequenz von 6,9 Hz binaurikulär präsentiert.

Aus früheren Untersuchungen [37] ist bekannt, dass solche breitbandigen Reize eine selektive Hörminderung des Patienten für bestimmte Frequenzen vernachlässigbar erscheinen lassen, insbesondere bei der hohen Reizintensität von 70 dB über der normalen Hörschwelle.

Dies sollte überdies gewährleisten, dass die AEP in einem Bereich aufgezeichnet werden, in dem sich die Amplituden und Latenzen weitgehend lautstärkeunabhängig verhalten [36], und die Schalldruckpegel sich trotzdem in einem für wache Patienten tolerierbaren Bereich bewegen und auch bei längeren Untersuchungszeiten keine Lärmschädigung entsteht.

2.3.2.2 Apparative Ausrüstung und Verrechnung

Das als Reizantwort erhaltene evozierte Signal wurde durch einen experimentell optimiert und durch die Medizintechnik hergestellten Verstärker mit hoher Isolation, einer Gleichstromunterdrückung von 170 dB, einer Eingangsrauschunterdrückung von 0,3 μV und einem Eingangsstrom von 4 pA (0,05 Hz - 1 kHz rms) aufgenommen. Die Filterung der Biosignale erfolgte durch einen Butterworth Analog-Bandpassfilter dritter Ordnung mit einer Bandbreite von 1 Hz - 220 Hz.

Aus dem so verstärkten und gefilterten EEG wurde bei einer Frequenz von 1778 Hz von einem mit hoher Genauigkeit und geringer Verzerrung arbeitenden 12-bit analog-digital Konverter (PCM- DAS08, Computer Boards, Mansfield, MA) abgegriffen. Aus 256 Einzelreizen wurde ein AEP über einen Poststimuluszeitraum von 144 ms gemittelt.

Aufgrund einer anderen Mittelungstechnik konnte die Zeit von 36,9 s, die eigentlich benötigt wird, um einen kompletten Wert zu erneuern, auf 3 s reduziert werden.

Der daraus errechnete und im weiteren Verlauf verwendete AEPi, der die Morphologie der AEP-Wellenform wiedergibt, ist eine mathematische Funktion, die als Summe der Wurzeln der absoluten Differenz zwischen jeweils zwei aufeinander folgenden, 0,56 ms dauernden Segmenten festgelegt ist [35].

Die erhaltenen Daten wurden unter Verwendung einer PCMCIA-Verbindung durch das schon für die Speicherung der BIS- Daten verwendete Notebook (T1950CT, Toshiba Corp., Tokyo, Japan) verarbeitet und online auf der Festplatte in einer zu Microsoft Excel 4.0[®] kompatiblen Datei gespeichert. Diese Art der Speicherung ermöglichte eine exakte zeitliche Zuordnung der BIS-Daten zu den AEP-Daten. Des Weiteren eröffnete der Vorgang die Möglichkeit, die Daten einer späteren Auswertung unterziehen zu können.

2.3.3. Die Erfassung physiologischer Parameter

Bei jedem Patienten erfolgte das Monitoring der Herzfrequenz über ein kontinuierlich abgeleitetes EKG. Der arterielle Blutdruck wurde automatisch und nicht invasiv durch oszillatorische Blutdruckmessung am wachen Patienten und dann intraoperativ fortlaufend in zwei- minütigen Abständen überwacht. Zusätzlich wurde die arterielle Sauerstoffsättigung des Blutes kontinuierlich transkutan pulsoxymetrisch bestimmt. Im Nebenstromverfahren wurde der endexpiratorische CO_2 - Partialdruck ($P_{\text{et}}\text{CO}_2$) direkt am oberen Ende des Endotrachealtubus kontinuierlich gemessen und anschließend fortlaufend erfasst.

Desweiteren wurde die endexpiratorische Konzentration des jeweiligen volatilen Anästhetikums (Sevoflurane/Desflurane) durch einen Multigasanalysator bestimmt und wie die Target- Konzentration der Remifentanil- TCI dokumentiert.

Mit Ausnahme der TCI-Daten wurden alle Werte dem Narkoseüberwachungsmonitor des Narkosegerätes „Cicero“ (Draeger Medical, Inc. USA; 3135 Quarry Road; Telford; PA 18969) zugeführt und angezeigt.

Die ermittelten Werte wurden zu festgelegten Zeitpunkten (siehe Tabelle 2, Abschnitt 2.4.) zusammen mit AEPi- und BIS- Werten im Studienprotokoll notiert.

2.4. Untersuchungsablauf und Studienprotokoll

40 der insgesamt 80 Patienten wurden jeweils einer der beiden Untersuchungsgruppen und damit einem zur Aufrechterhaltung der Hypnose zu verwendenden volatilen (gasförmigen) Anästhetikum (Anästhesie bei Gruppe 1: Sevoflurane / Gruppe2: Desflurane) gemäß der oben erwähnten Randomisierungsliste zugeteilt.

Die Durchführung der gesamten Anästhesie erfolgte standardisiert.

Alle Patienten erhielten gleichermaßen als orale Prämedikation Dikaliumclorazepat (Tranxilium[®], Sanofi-Synthelabo) in einer Dosierung von 0,3 mg/kg/KG am Vorabend des Eingriffes und eine nochmalige Gabe 60 min vor Narkosebeginn.

Nach dem Legen einer venösen Verweilkanüle im Narkoseeinleitungsraum erfolgte die routinemäßige Anlage des EKG- Monitoring, der Pulsoxymetrie und die automatische Blutdruckmessung und damit der Beginn der Messungen.

Anschließend wurden die Klebeelektroden für das Neuromonitoring an der Stirn der Patienten angebracht, die Ohrstöpsel platziert und das System gestartet. Es folgte die Erfassung zweier Werte des BIS und des AEPi im Wachzustand Messzeitpunkt (MZP) 1, wobei der Patient aufgefordert wurde, die Augen locker zu schließen.

Nach der Erfassung einer weiteren Wertereihe, bestehend aus Blutdruck, O₂-Sättigung, Herzfrequenz, AEPi und BIS (MZP 2) wurde mit der Narkoseeinleitung begonnen, indem die TCI des Remifentanils als Analgetikum mit einer während der gesamten Anästhesiedauer aufrechterhaltenen Zielplasmakonzentration von 2 ng/ml gestartet wurde.

Nach Equilibrierung mit der Wirkortkonzentration und folgendem Steady-State konnte mit der Gabe von Propofol zur Hypnoseeinleitung titrierend begonnen werden, wobei zum Zeitpunkt des Verlustes des Bewusstseins (LOC= Loss of consciousness), definiert durch fehlende Reaktion auf Ansprache, Anstieg des systolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz,

Erlöschen des Lidreflexes und Fehlen von Spontanatmung [18], eine weitere Wertereihe im Studienprotokoll (MZP 3) aufgenommen wurde. Die Narkose wurde jeweils soweit vertieft, bis die Intubation mittels einer Larynxmaske unter Vermeidung einer Relaxierung und damit Minimierung der Narkosevariablen möglich wurde. Zu diesem Zeitpunkt (MZP 4) und eine Minute nach Einlegen der Larynxmaske (MZP 5) wurde eine Wertereihe protokolliert.

Die jeweils durch Randomisierung zugewiesene Medikation zur Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte bei Patienten der Gruppe 1 durch das volatile Anästhetikum Sevoflurane unter Beatmung mit einem Luft-Sauerstoffgemisch, während bei Patienten der Gruppe 2 das volatile Anästhetikum Desflurane, ebenfalls unter Beatmung mit einem Luft-Sauerstoffgemisch, eingewaschen wurde. Eine Spontanisierung der Patienten wurde danach baldmöglichst angestrebt.

Es schloss sich eine weitere Protokollierung einer Wertereihe während des Hautschnittes - der nächsten, aufgrund des Schmerzreizes eventuell die Wachheit beeinflussenden Situation - an (MZP 6). Dieser MZP wurde als Bezugszeitpunkt für die MZP 7 bis 11 definiert.

Während des Verlaufes der chirurgischen Maßnahmen wurde einerseits zu Zeitpunkten, die fest definierten Abständen zum Zeitpunkt des Hautschnitts entsprachen (MZP 7 bis 10), andererseits zu Zeitpunkten, an denen entweder die Narkoseparameter oder die durch BIS/AEPi gewonnenen Daten auf eine Abflachung der Narkosetiefe schließen ließen und damit eine Vertiefung der Narkose notwendig machten, Datenreihen erhoben.

Die intraoperative Dosierung der Narkotika und nötige Veränderungen der Narkosetiefen, sowohl Abflachung wie auch Vertiefung, wurden durch Absenkung oder Steigerung des endtidalen Anteils des jeweiligen volatilen Anästhetikums erreicht. Dies geschah entsprechend dem individuellen intraoperativen Analgesie- bzw. Hypnosebedarf. Beide wurden anhand der klassischen Parameter Blutdruck und Puls, des BIS-Wertes, der im Bereich zwischen 50 und 60 variieren durfte und der Beatmungsparameter abgeleitet.

Mit Beginn des Wundverschlusses (MZP 11) und nach Beendigung der chirurgischen Manipulationen, gleichzusetzen mit dem letzten Stich der Hautnaht (MZP 12), wurde die Applikation der Narkosemedikamente beendet und jeweils eine Wertereihe mit allen oben genannten Parametern protokollarisch festgehalten.

Daran schlossen sich drei weitere Zeitpunkte mit der Datenerfassung einer kompletten Wertereihe an, zum einen zum Zeitpunkt des eigenständigen Augenöffnens des Patienten auf Ansprache (MZP 13), dann zum Zeitpunkt ausreichender Atemfunktion und damit der Extubation (MZP 14) und schließlich eine Minute nach Extubation, wobei die Patienten orientiert waren (MZP 15).

Zur weiteren Überwachung der Herz-Kreislauffunktionen wurden die Patienten nach Entfernung der AEP- und BIS-Elektroden in den Aufwachraum gebracht.

Diese Abfolge der Datenerhebung ist in Tabelle 2 als Übersicht dargestellt.

Tabelle 2:

Tabellarische Darstellung der Messzeitpunkte (MZP) während des Studienablaufs

MZP 1	Werte vor OP
MZP 2	Einleitung
MZP 3	Bewusstseinsverlust
MZP 4	Intubation
MZP 5	1 min nach Intubation
MZP 6	Hautschnitt
MZP 7	1 min nach Hautschnitt
MZP 8	5 min nach Hautschnitt
MZP 9	10 min nach Hautschnitt
MZP 10	20 min nach Hautschnitt
MZP 11	Beginn des Wundverschlusses
MZP 12	OP-Ende
MZP 13	Reaktion auf Ansprache
MZP 14	ausreichende Atemfunktion / Extubation
MZP 15	1 min nach Extubation / Patient ist orientiert

Als Drop-Out wurde ein Patient gewertet, wenn die Narkose aufgrund von Ereignissen, die nicht im Zusammenhang mit der Auswahl der Studienmedikamente standen, abgebrochen, verändert oder mit anderen Mitteln weiter geführt werden musste. Als Beispiele hierfür können Situationen genannt werden wie die Unmöglichkeit der Platzierung der Larynxmaske mit der Folge einer konventionellen Intubation mit Muskelrelaxierung und Beatmung, ein prolongierter Eingriff aufgrund chirurgischer Komplikationen, kardiopulmonal vital bedrohliche perioperative Ereignisse oder ein unerwünschtes akzidentelles Beenden der Medikamentenzufuhr aufgrund technischer Mängel des Systems.

Postoperativ wurden außer den Studienmedikamenten Piritramid, Diclofenac und Novalgin nach den Standards der Universitätsklinik Ulm zur Schmerztherapie eingesetzt, die jedoch keinen Einfluss auf die Datenerhebung hatten.

Am ersten postoperativen Tag wurden die Patienten im Rahmen einer zusätzlichen Visite zu den Erlebnissen und nach ihren Einschätzungen des postoperativen Verlaufs nach folgendem

Score-System (Tabelle 3) befragt.

Tabelle 3:

Score- System zur patientenindividuellen Einschätzung des Narkoseverfahrens und Awareness

	nein	wenig	mäßig	sehr
Stören die Klicks				
Awareness (Erinnerung an OP / Narkose)				
Würden Sie diese Narkose noch einmal wählen?				

2.5. Statistische Auswertung

Die in der Studie erfassten Daten werden in einem ersten Schritt nach ihrer Verteilung betrachtet, um eine Vorstellung der Werteverteilungen zu erhalten. Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass die Daten normalverteilt sind. Die hier betrachteten Grundparameter sind der Median, die Box mit 25% und 75% und der Whisker als Minima und Maxima. Es wurde der Median gewählt, da dieser wesentlich unempfindlicher ist gegenüber Extremwerten und der Schiefe der Verteilung [54].

In der weiteren Auswertung der Daten wird zusätzlich der Mittelwert herangezogen, der die Möglichkeit von Analysen der Unterschiede auf deren Signifikanz eröffnet, da die gängigen Testverfahren auf die Mittelwerte zurückgreifen [54].

Im zweiten Schritt - der Gegenüberstellung der volatilen Anästhetika (Studienmedikamente) - werden die Mittelwerte der einzelnen Stichproben gegenübergestellt und mittels des Testverfahrens Kolmogorov-Smirnov-Z-Test auf die Signifikanz der Unterschiede untersucht. Die Obergrenze für die Irrtumswahrscheinlichkeit α wurde auf 5 % ($p < 0,05$) festgelegt.

Es kam der Test von Kolmogoroff und Smirnov zur Anwendung, da er als schärfster Homogenitätstest gilt, wenn zwei unabhängige Stichproben von Messwerten (oder von Häufigkeitsdaten) hinsichtlich der Frage zu vergleichen sind, ob sie aus derselben Grundgesamtheit stammen. Er erfasst Unterschiede der Verteilungsform aller Art: Insbesondere Unterschiede der zentralen Tendenz (Mittelwert, Median), der Streuung, der Schiefe und des Exzesses, d.h. Unterschiede der Verteilungsfunktion.

Erreicht oder übersteigt ein aus zwei Stichproben ermittelter Wert $D(\max)$ den kritischen Wert $D(\alpha)$, so liegt hinsichtlich der Verteilungs- oder Summenfunktion ein bedeutsamer Unterschied vor. Für kleine Stichprobenumfänge geben Siegel (1956) und Lindgren (1960) eine Tafel mit den 5%- und 1%-Grenzen.

Für einen Stichprobenumfang von $n_1 = 40$, $n_2 = 40$ und $D(\alpha)$ mit $\alpha = 0,05$ (Konfidenz 95%), gilt $D(\alpha) = 0,304$. Als grundlegende Hypothese wird angenommen, dass die Mittel der Messreihen nicht signifikant differieren.

Für die abschließenden Vergleiche der Mittelwertverläufe der Versuchsreihen „Gegenüberstellung der jeweils gleichen Parameter bei verschiedenem Narkosegas“ wird abschließend ein χ^2 -Test verwendet, um eine Aussage über die gesamte Messreihe treffen zu können, wobei $\alpha = 0,05$. Dies bedeutet, dass für einen dennoch vorhandenen signifikanten Unterschied eine Fehlerwahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ akzeptiert wird. Ergeben sich bei diesem Test Werte zwischen 0,95 und 1,0, gilt das Fehlen eines signifikanten Unterschiedes der beiden Versuchsreihen als belegt.

Im dritten Schritt - der Gegenüberstellung der gemessenen Parameter innerhalb der selben Narkosegasgruppe - wird analog zu Schritt zwei verfahren und die Mittelwerte der einzelnen Stichproben einem Kolmogorov-Smirnov-Z-Test, als auch der gesamte Mittelwertverlauf der Versuchsreihen einem χ^2 - Unabhängigkeitstest unterzogen, um eine Aussage über die gesamte Messreihe treffen zu können.

Im vierten Schritt- der Herstellung von Korrelationen- wird zur Bestimmung der Korrelation der Pearsonsche Korrelationskoeffizienten r betrachtet. Dieser Koeffizient ist ein dimensionsloser Index mit dem Wertebereich $-1,0 \leq r \leq +1,0$ und ein Maß dafür, inwieweit zwischen zwei Datensätzen eine lineare Abhängigkeit besteht.

Darüber hinaus wird versucht, eine Funktion zu finden, die den Zusammenhang der Daten beschreibt. Diese wird nach der Methode der kleinsten Quadrate berechnet. Die Gerade wird durch die folgende Gleichung dargestellt: $y = mx + b$, dabei ist m die Steigung und b der Schnittpunkt Y- Achse für $x = 0$. Dabei wird nur eine lineare Funktion in Betracht gezogen, da die versuchsweise Erstellung höherer Funktionen keine besseren Ergebnisse lieferte und teilweise nur eine begrenzte Anzahl von Wertepaaren zur Verfügung steht. Diese Funktion wird in der Trendlinie wiedergegeben und durch das Bestimmtheitsmaß auf die Zuverlässigkeit überprüft. Das Bestimmtheitsmaß stellt einen Indikator dar, dessen Wert zwischen 0 und 1 betragen kann und der den Grad der Übereinstimmung zwischen den geschätzten Werten für eine Trendlinie und den tatsächlichen Daten anzeigt.

Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten wurde mit Hilfe von Statistica (StatSoft, Inc., Tulsa, OK) und SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois) durchgeführt.

3. Ergebnisse

In dieser Studie wurde die Zuverlässigkeit der Verfahren Bispektraler Index (BIS) und Akustisch Evozierte Potentiale (AEP) bei Anwendung der beiden Narkosegase Sevoflurane und Desflurane überprüft. Darüber hinaus wurde versucht, etwaige Unterschiede bei Anästhesien mit diesen beiden Gasen bei der Erfassung des Bewusstseins mit BIS und AEP herauszuarbeiten.

Des Weiteren wurden im Rahmen dieser Studie mögliche Korrelationen zwischen BIS und AEPi und etwaigen narkosegasspezifischen hämodynamischen Veränderungen betrachtet.

Analog dem Studiendesign erfolgt die Darstellung der Analyse von AEPi, BIS und Hämodynamik zuerst für beide Narkosegruppen getrennt. Erst dann folgt der statistische Vergleich zwischen den beiden Gruppen und ein Vergleich der Parameter innerhalb einer jeweiligen Gruppe.

3.1. Patientendaten

Im Hinblick auf die demographischen Daten sind die beiden Patientengruppen (Gruppe 1: Sevoflurane, Gruppe 2: Desflurane) miteinander vergleichbar. Bezüglich des ASA- Statuses unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht signifikant ($p < 0,05$).

In Tabelle 4 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der demographischen Daten jeder Patientengruppe aufgeführt.

Tabelle 4:

Demographische Daten: Mittelwerte und Standardabweichungen der mit Sevoflurane und Desflurane behandelten Patientenkollektive

<i>Narkosegas</i>	<i>Alter in Jahren</i>	<i>Geschlechterverteilung in %</i>	<i>Größe in cm</i>	<i>Gewicht in kg</i>	<i>Narkosedauer in min</i>
Sevoflurane Probandenzahl 40	35 ± 12	m = 65 f = 35	173 ± 8	75 ± 15	75 ± 29
Desflurane Probandenzahl 40	42 ± 16	m = 67 f = 33	172 ± 9	73 ± 13	64 ± 23

Es wurden Patienten beiderlei Geschlechts einbezogen, die zum Zeitpunkt der Studie zwischen 18 Jahren und 75 Jahren alt, den Gruppen I – III der American Society of Anaesthesiologists (ASA) zuzuordnen waren und deren operativer Eingriff im Mittel 70 Minuten dauerte.

Im Anschluss an die Narkoseeinleitung sollten bei den Patienten der beiden Kollektive kleinere, elektive unfallchirurgische Maßnahmen wie Spalthautverpflanzung, Verbandswechsel oder Metallentfernungen durchgeführt werden.

3.2. Deskriptive Statistik der Messwertgruppen

Zielsetzung dieses Abschnittes ist es, einige der Grundlagen der statistischen Auswertung darzulegen. Da es sich, bedingt durch die Art der Aquirierung des Patientengutes und der Definition der für diese Studie geeigneten OP-Indikationen, um eine rein zufällige Auswahl von Patienten handelt, ist die Normalverteilung der erhobenen Daten grundlegend gewährleistet. Daher kann sie allen innerhalb der Datenerfassung erhobenen Daten des AEPi, des BIS und der hämodynamischen Parameter Blutdruck und Herzfrequenz zu Grunde gelegt werden.

Diese Normalverteilung ist notwendige Grundlage, um die statistischen Auswertungen durchführen und ihnen eine praktische Aussage zuordnen zu können. Außerdem ist sie Basis für die Zulässigkeit und Aussagekraft der angewandten statistischen Methoden. Auf dieser Grundlage können anschließend korrekte Mittelwerte generiert werden, die für die weitere Auswertung notwendig sind. Dies zeigt sich besonders gut in der Betrachtung der MZP mittels Boxplot. Liegt einer solchen Darstellung eine nicht normalverteilte Datenmenge zu Grunde, so zeigen die Darstellungen deutliche Verschiebungen in Bezug auf Mittelwert und Wisker. Auch eine Gegenüberstellung der Mittelwerte bezogen auf die Narkosegase ließe sich dann nicht darstellen.

In diesem folgenden Teil der statistischen Auswertung der Versuchsdaten sollen die ermittelten Werte nach diesem Schema analysiert werden.

Anhand des in Abbildung 6 als Boxplot dargestellten Verlaufs wird das Verhalten des BIS und der AEPi zu den jeweiligen Messzeitpunkten (1 bis 15) unter Anwendung von Sevoflurane und Desflurane mit Darstellung des Medians, der Box mit 25% und 75% und der Whisker als Minima und Maxima, jeweils ohne Ausreißer, präsentiert.

Global fällt auf, dass die Werte des Median des BIS bei Narkoseeinleitung einem Einschwingvorgang unterliegen, um dann intraoperativ auf annähernd gleichem, wenn auch leicht steigendem Niveau zu verbleiben und ohne wirklichen Ausschwingvorgang wieder nahezu auf Werte vor Einleitungsbeginn anzusteigen. In den Übergangsphasen der Narkosenam Zeitpunkt des LOC und der Aufwachphase – weisen die Whisker eine relativ große Spannweite auf.

Der Median der AEPi sinkt im Verlauf der Einleitung und der Narkose bei sich dezent verringernden Spannweiten der Whisker auf ein Plateau mit Werten um 40 ab. Nach OP-Ende und bei beginnender Aufwachphase erhöhen sich sowohl Spannweite als auch die Median- Werte. Die Boxen der AEPi verringern nach Einleitungsbeginn ihre Größe, bleiben intraoperativ relativ konstant und vergrößern sich mit Ende der Narkose.

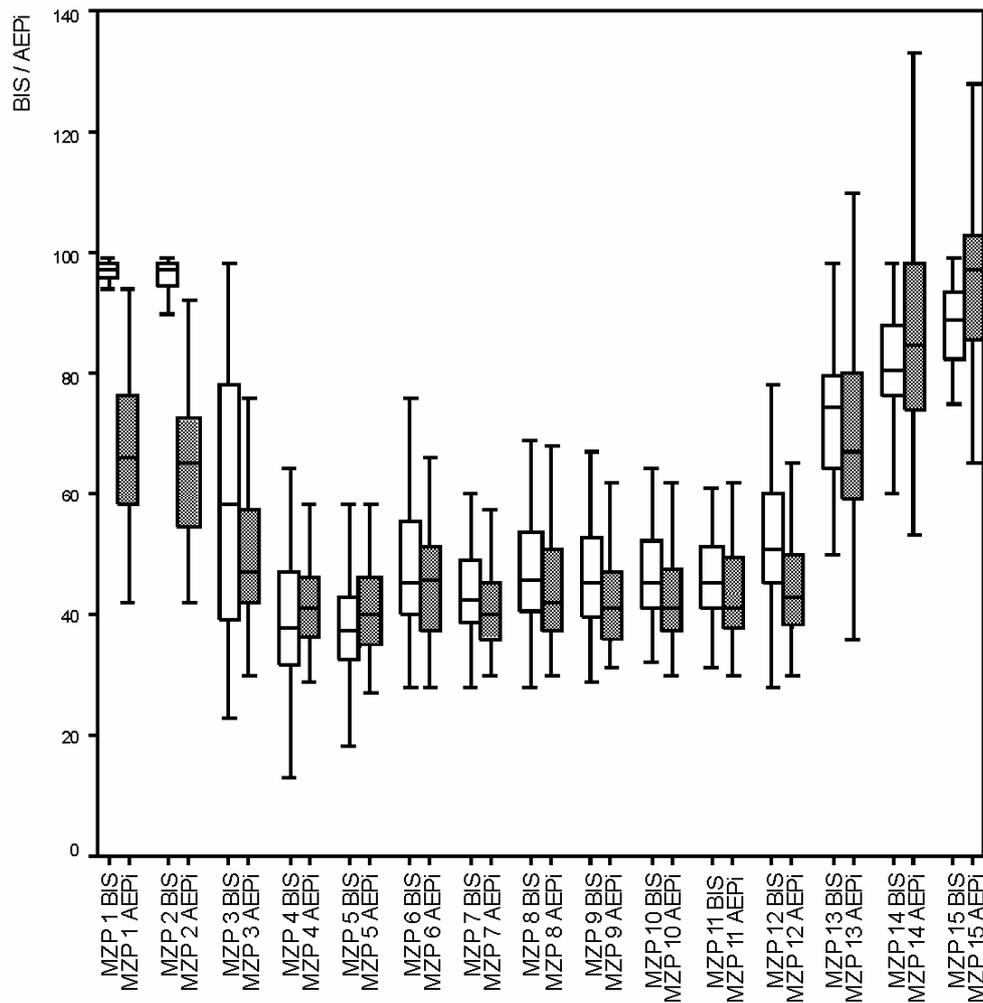


Abbildung 6:

Boxplot des BIS und der AEPi zu den jeweiligen Messzeitpunkten (MZP 1 bis 15) unter Anwendung von Sevoflurane und Desflurane mit Darstellung des Medians, der Box mit 25% und 75% und der Whisker als Minima und Maxima, jeweils ohne Ausreißer (80 Probanden, Gesamtpopulation), wobei die weißen Boxen den BIS widerspiegeln, die grau markierten Boxen den AEPi

3.3. Deskriptive Statistik der Vergleiche zwischen den einzelnen Messwertgruppen

In dem nun folgenden zweiten und dritten Teil der statistischen Aufarbeitung der während der Studie erhaltenen Daten werden die Messwertgruppen anhand ihrer Mittelwerte sowohl im Verlauf als auch zu spezifischen Zeitpunkten analysiert.

3.3.1. Vergleich der beiden Gase Sevoflurane- Desflurane

In diesem Abschnitt werden die Narkoseverläufe mit Desflurane/ Sevoflurane sowohl anhand des AEPi und des BIS als auch der hämodynamischen Parameter gegenübergestellt und der Analyse zugeführt, um zu ermitteln, ob die erhobenen Daten der Messreihen den Schluss auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Verläufen zulassen. Die Tabelle 5 zeigt übersichtlich, wie die Messparameter gegenübergestellt werden.

Tabelle 5:

Schematische Darstellung der in der statistischen Auswertung gegenübergestellten Messparameter

<i>Sevoflurane</i>	<i>Desflurane</i>
BIS	BIS
AEPi	AEPi
Blutdruck systolisch	Blutdruck systolisch
Herzfrequenz	Herzfrequenz

3.3.1.1. Vergleich BIS bei Anwendung der beiden Gase Sevoflurane- Desflurane

Bei Betrachtung der Abbildung 7 lässt sich erkennen, dass die Verläufe der Mittelwerte des Bispektralen Index unter der Anwendung von Sevoflurane und Desflurane nur geringfügig voneinander abweichen. Schon aus der Grafik ist erkennbar, dass die Mittelwerte der einzelnen Messzeitpunkte von Sevoflurane innerhalb der einfachen Standardabweichung der Mittelwerte der einzelnen Messzeitpunkte von Desflurane und umgekehrt liegen. Zur Bestätigung werden die Daten einer genaueren Analyse mittels des Kolmogorov-Smirnov-Z-Tests zugeführt.

Bei einer genaueren Betrachtung ergeben sich für die MZP 1 bis 5 keine signifikanten Unterschiede. Dies trifft ebenfalls für die MZP 12 bis 15 zu.

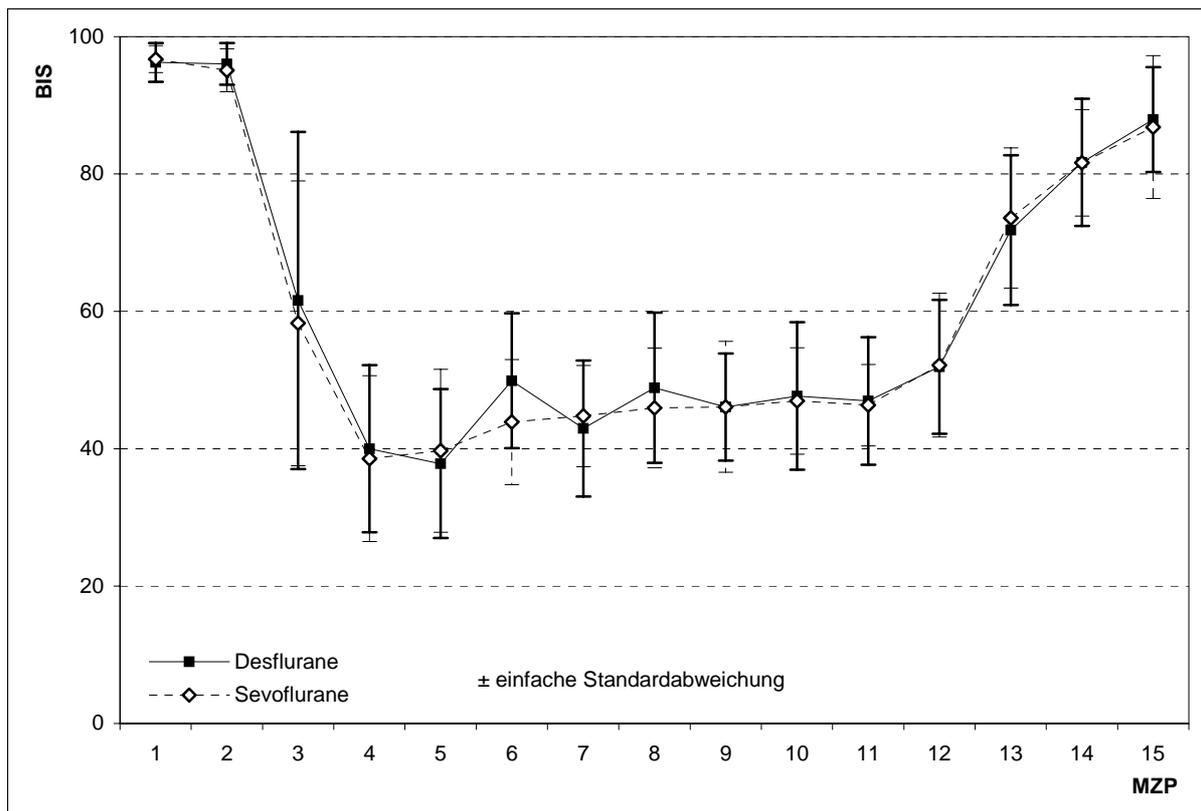


Abbildung 7:

Mittelwertplot mit den Standardabweichungen des Bispektralen Index (BIS) zu den jeweiligen Messzeitpunkten (MZP 1 bis 15) unter Anwendung von Desflurane und Sevoflurane (40 Probanden)

Für den MZP 6 ergibt sich jedoch im Kolmogorov-Smirnov-Z-Test ein signifikanter Unterschied der beiden Mittelwerte. Dieser wird in den Standardabweichungen genauer betrachtet, wobei sich zeigen lässt, dass der Mittelwert der Messreihe des Narkotikums Desflurane innerhalb der einfachen Standardabweichung des Mittelwerts der Messreihe des Narkotikums Sevoflurane liegt.

Beim abschließenden Vergleich werden beide Mittelwertverläufe betrachtet (Abb. 7), hierzu wird ein χ^2 -Test durchgeführt. Für diesen Test ergibt sich für den Vergleich des BIS bei der Anwendung der Narkotika Sevoflurane und Desflurane ein Korrelationskoeffizient von 0,999. Daraus ergibt sich insgesamt das Fehlen eines signifikanten Unterschiedes zwischen den beiden Versuchsreihen.

3.3.1.2. Vergleich der Indices der AEP bei Anwendung der beiden Gase Sevoflurane-Desflurane

In Abbildung 8 wird deutlich, dass die Mittelwertverläufe der AEPi für die beiden Narkosegase Sevoflurane und Desflurane nur geringfügige Abweichungen zeigen. Dies wird auch durch den Kolmogorov-Smirnov-Z-Test belegt.

Bei einer genaueren Betrachtung ergeben sich für die MZP 1- 6 sich keine signifikanten Unterschiede. Dies gilt ebenfalls für die MZP 12- 14.

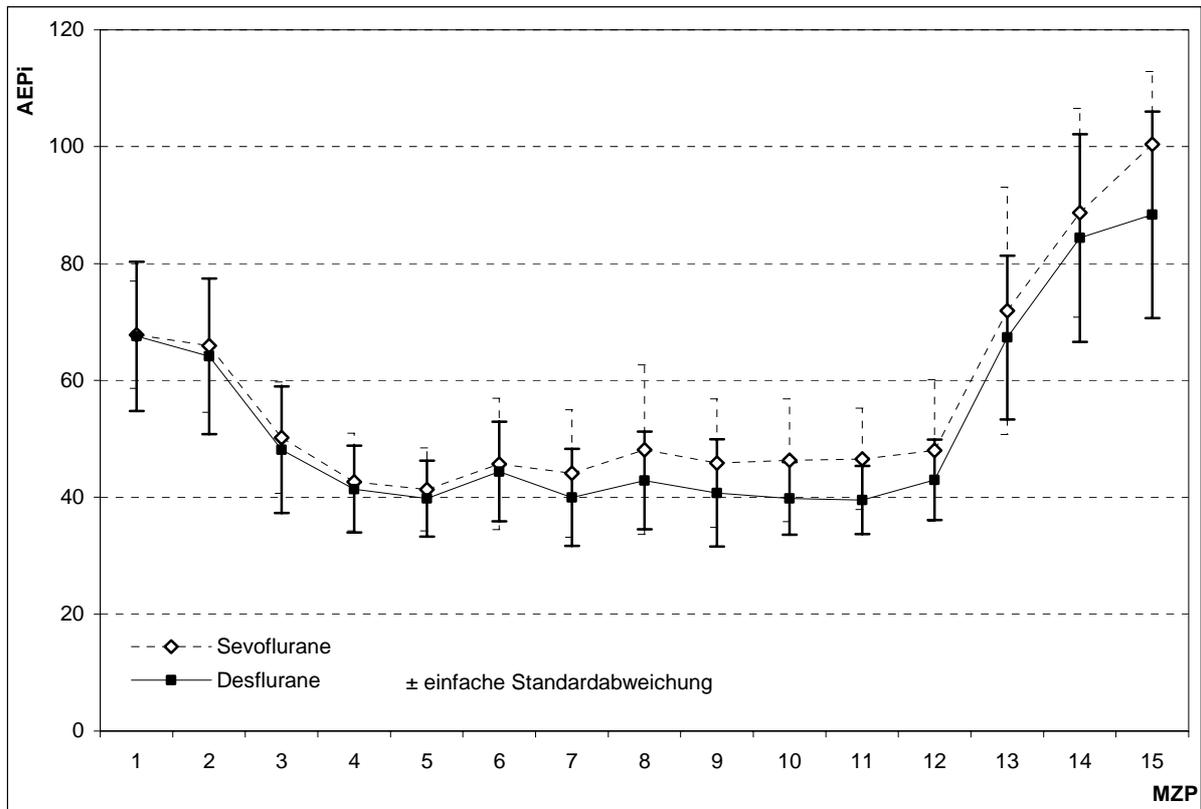


Abbildung 8:

Mittelwertplot mit den Standardabweichungen des Index der Akustisch Evozierten Potentiale (AEPi) zu den jeweiligen Messzeitpunkten (MZP 1 bis 15) unter Anwendung von Desflurane und Sevoflurane (40 Probanden)

Für den MZP 15 ergibt sich ein signifikanter Unterschied. Dieser zeigt sich sowohl im Kolmogorov-Smirnov-Z-Test wie auch in der graphischen Darstellung. Es ist jedoch auch zu erkennen, dass der Mittelwert der Messreihe des Narkotikums Desflurane innerhalb der einfachen Standardabweichung der Mittelwerte der Messreihe des Narkotikums Sevoflurane liegt.

Um eine Aussage über die Bedeutung des einen abweichenden Messzeitpunktes (MZP 15) zu treffen, werden die beiden Mittelwertverläufe (Abb. 8) gegenübergestellt und auf ihre Korrelation geprüft. Hierfür wird ein χ^2 -Test durchgeführt. Dabei ergibt sich für den Vergleich des AEPi bei der Anwendung der Narkotika Sevoflurane und Desflurane ein Wert von 0,9545. Daraus ergibt sich insgesamt das Fehlen eines signifikanten Unterschiedes zwischen den beiden Versuchsreihen.

3.3.1.3. Vergleich der Werte des systolischen Blutdrucks bei Anwendung der beiden Gase Sevoflurane- Desflurane

Beim Vergleich der in Abbildung 9 dargestellten Mittelwertverläufe des systolischen Blutdrucks bei Anwendung der beiden Narkosegase Sevoflurane und Desflurane ist erkennbar, dass nur minimale Abweichungen bestehen. Aus der Grafik ist ersichtlich, dass die Mittelwerte der einzelnen Messzeitpunkte von Sevoflurane innerhalb der einfachen Standardabweichung der Mittelwerte der einzelnen Messzeitpunkte von Desflurane und umgekehrt liegen. Auch durch den Kolmogorov-Smirnov-Z-Test, ist dieser Sachverhalt zu belegen. So ergeben sich für die MZP 1- 6 und 12-15 keine signifikanten Unterschiede

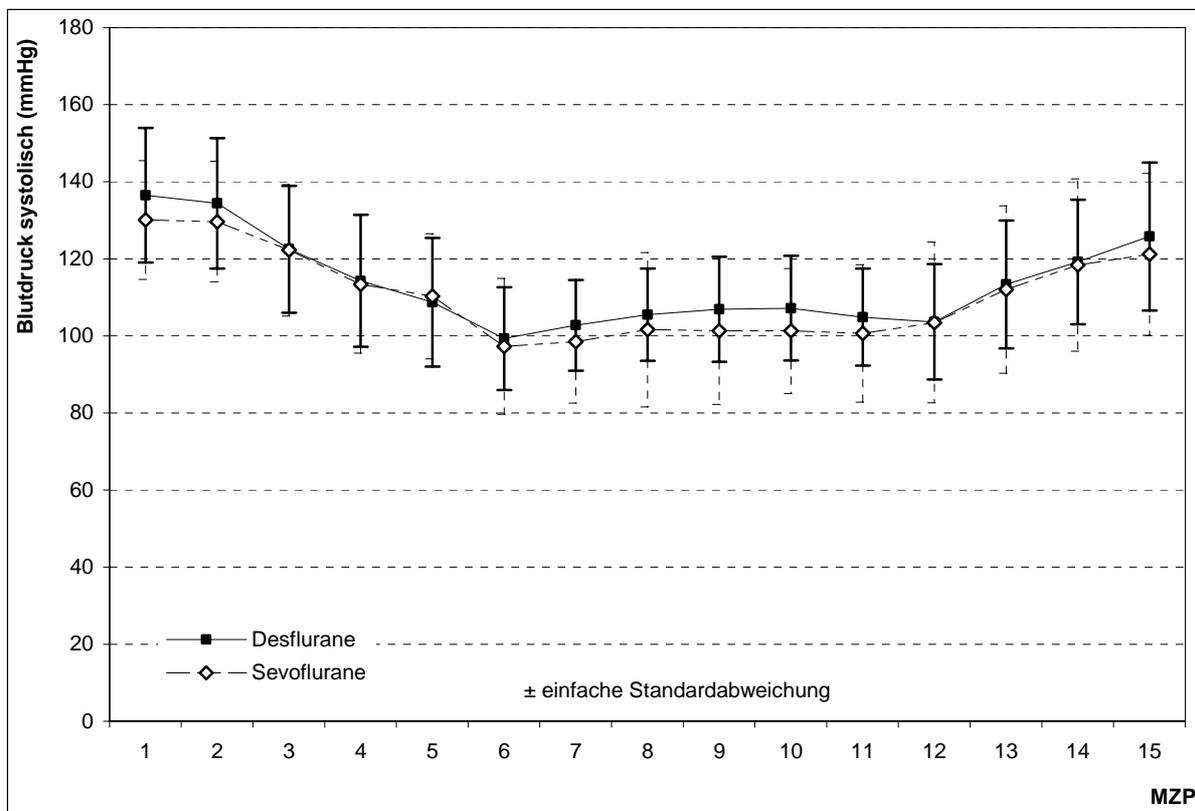


Abbildung 9:

Mittelwertplot mit den Standardabweichungen des systolischen Blutdrucks zu den jeweiligen Messzeitpunkten (MZP 1 bis 15) unter Anwendung von Desflurane und Sevoflurane (40 Probanden)

Auch hier wird für einen abschließenden Vergleich der beiden Mittelwertverläufe (Abb. 9) ein χ^2 -Test verwendet. Dabei ergibt sich für den Vergleich des systolischen Blutdrucks bei der Anwendung der Narkotika Sevoflurane und Desflurane ein Wert von 0,999. Damit ist das Fehlen eines signifikanten Unterschiedes der beiden Versuchsreihen belegt.

3.3.1.4. Vergleich der Herzfrequenzen bei Anwendung der beiden Gase Sevoflurane-Desflurane

Wie in der Abbildung 10 zu erkennen ist, weichen die Mittelwertverläufe der Herzfrequenzen bei Anwendung der beiden Narkosegase Sevoflurane und Desflurane nur geringfügig voneinander ab. In einem Kolmogorov-Smirnov-Z-Test lässt sich ebenfalls die Ähnlichkeit der Mittelwertverläufe zeigen, wobei dieses Testverfahren die Grafik bestätigt. So ergeben sich für die MZP 1- 6 und für die MZP 12- 15 keine signifikanten Unterschiede.

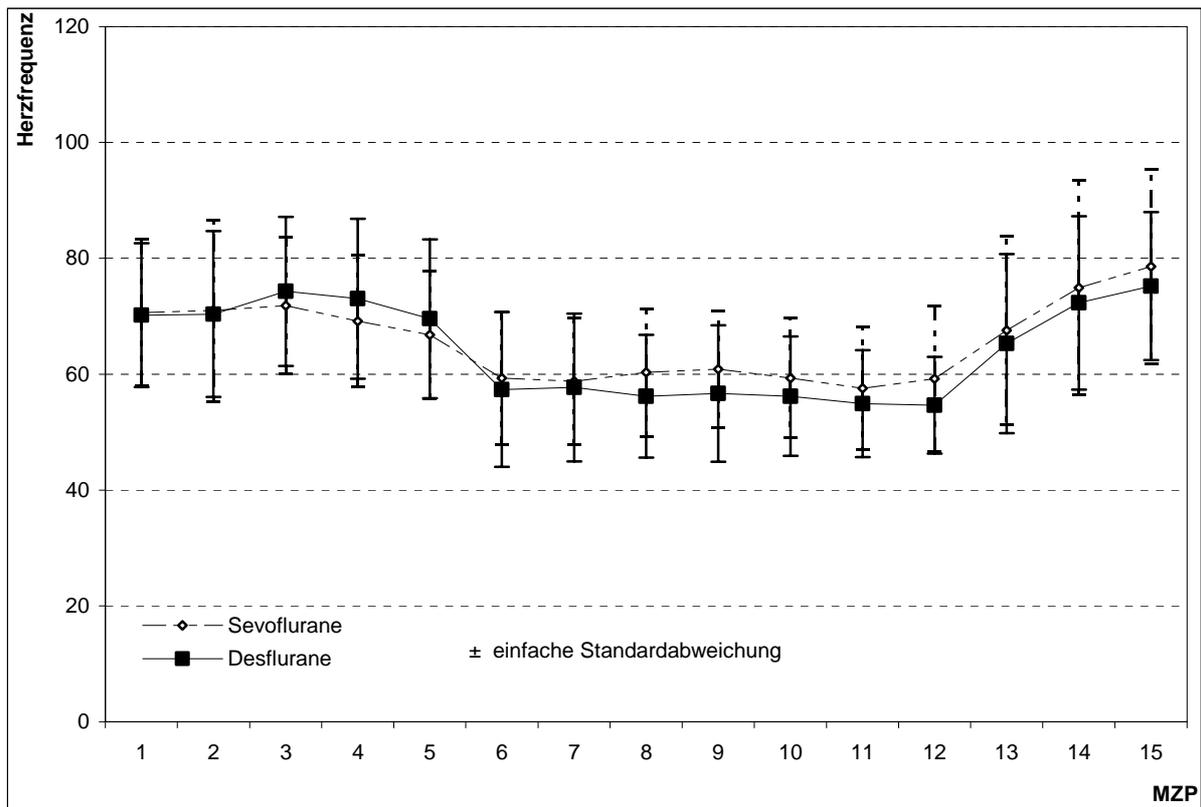


Abbildung 10:

Mittelwertplot mit den Standardabweichungen der Herzfrequenz zu den jeweiligen Messzeitpunkten (MZP 1 bis 15) unter Anwendung von Desflurane und Sevoflurane (40 Probanden)

Um die beiden Mittelwertverläufe (Abb. 10) einem abschließenden Vergleich zuzuführen, wird an dieser Stelle ein χ^2 -Test benutzt. Für diesen Test resultiert für den Vergleich der Herzfrequenz bei der Anwendung der Narkotika Sevoflurane und Desflurane ein Wert von 0,999, ein Beleg für das Fehlen eines signifikanten Unterschiedes der beiden Versuchsreihen.

3.3.2. Parametervergleich

In diesem Abschnitt werden Parameter BIS, AEPi, systolischer Blutdruck und die Herzfrequenz während der Narkoseverläufe mit Desflurane und Sevoflurane jeweils innerhalb einer Gasgruppe gegenübergestellt und der Analyse zugeführt, um zu ermitteln, ob die erhobenen Daten der Messreihen einen signifikanten Unterschied zwischen den Verläufen ausschließen lassen. Die Tabellen 6 und 7 zeigen übersichtlich, wie welche Messparameter gegenübergestellt werden.

Tabelle 6:

Vorgenommene Vergleiche in der Sevoflurane- Gruppe

Sevoflurane

AEPi	BIS
BIS	syst. Blutdruck
AEPi	syst. Blutdruck
BIS	Herzfrequenz
AEPi	Herzfrequenz

Tabelle 7:

Vorgenommene Vergleiche in der Desflurane- Gruppe

Desflurane

AEPi	BIS
BIS	syst. Blutdruck
AEPi	syst. Blutdruck
BIS	Herzfrequenz
AEPi	Herzfrequenz

3.3.2.1. Vergleich des Indexes der akustisch evozierten Potentiale (AEPi) mit dem Bispektralen Index (BIS) getrennt nach den beiden Narkosegruppen

3.3.2.1.1. Vergleich von AEPi und BIS unter der Anwendung von Sevoflurane

In einer einfachen graphischen Gegenüberstellung der Mittelwertverläufe des AEPi und BIS unter der Anwendung von Sevoflurane (Abb. 11) fällt auf, dass die Kurven einen ähnlichen Trend aufweisen. Beide Trends haben ihr Minimum in der intraoperativen Phase. Sie fallen in der Narkoseeinleitungsphase und steigen in der Narkoseausleitungsphase. Die Steigungen fallen unterschiedlich aus, sind in der Tendenz jedoch ähnlich. Trotzdem ist eine Korrelation zwischen den Mittelwertverläufen nicht eindeutig vorhanden. Dies wird durch den χ^2 -Test mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,094 bestätigt.

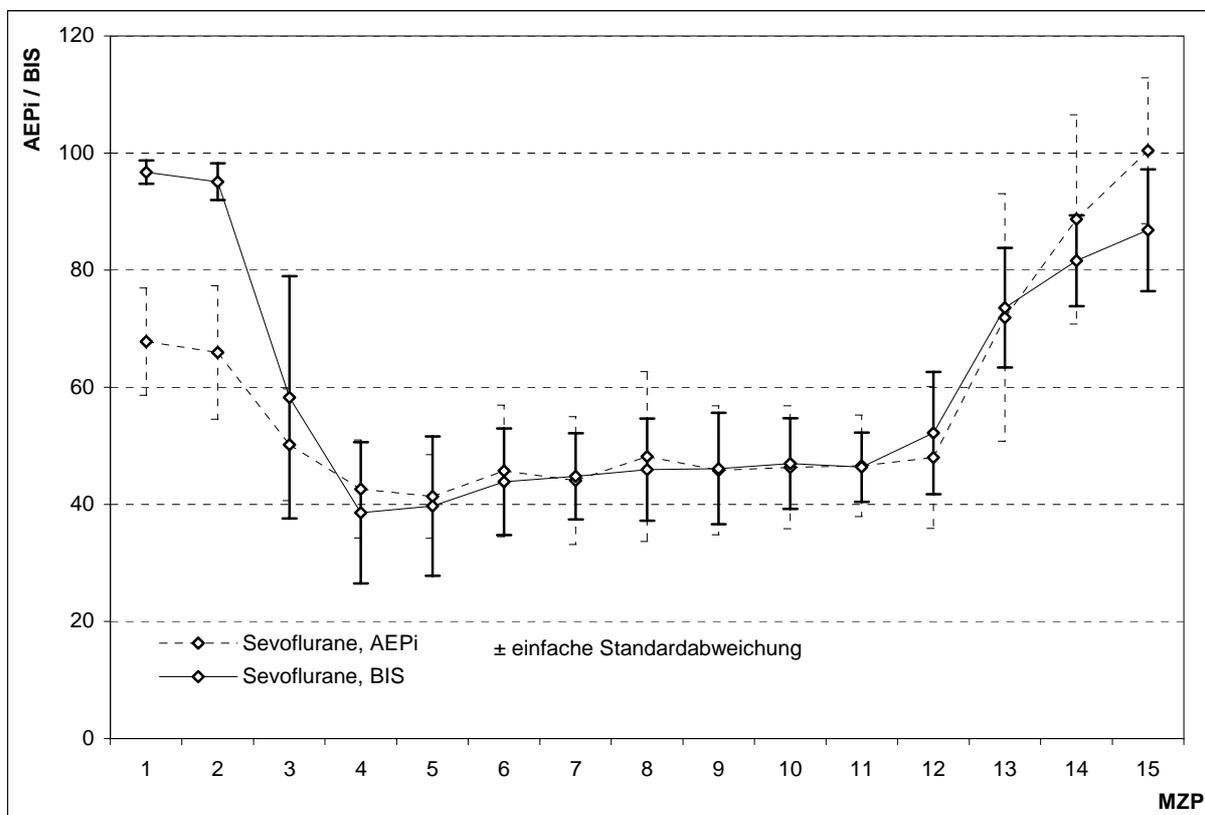


Abbildung 11:

Mittelwertplot mit den Standardabweichungen des Index der Akustisch Evozierten Potentiale (AEPi) und des Bispektralen Index (BIS) zu den jeweiligen Messzeitpunkten (MZP 1 bis 15) unter Anwendung von Sevoflurane (40 Probanden)

An 5 der 15 Messzeitpunkte zeigen sich im Kolmogorov-Smirnov-Z-Test signifikante Unterschiede, sie lassen sich für die Messzeitpunkte 1 - 4 und 15 aufzeigen.

Besonderes Interesse wird den MZP 13 bis 15 gewidmet, da sie die Aufwachphase beschreiben. Während sich für die MZP 13 und 14 im Kolmogorov-Smirnov-Z-Test kein signifikanter Unterschied ergibt, zeigt sich am MZP 15 ein signifikanter Unterschied.

3.3.2.1.2. Vergleich von AEPi und BIS unter der Anwendung von Desflurane

Die Grafik der Mittelwertverläufe (Abb. 12) zeigt, dass zwischen den Messreihen des AEPi und BIS bei den Desflurane- Narkosen ein ähnlicher Trend besteht. Beiden Trends gemein ist ihr Minimum in der intraoperativen Phase, wobei ein Abfall in der Narkoseeinleitungsphase und Anstieg in der Narkoseausleitungsphase zu erkennen ist. Die Steigungen fallen unterschiedlich aus, sind in der Tendenz jedoch ähnlich. Dennoch ist eine Korrelation der Mittelwertverläufe nicht eindeutig gegeben. Dies wird durch den χ^2 -Test mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,011 bestätigt.

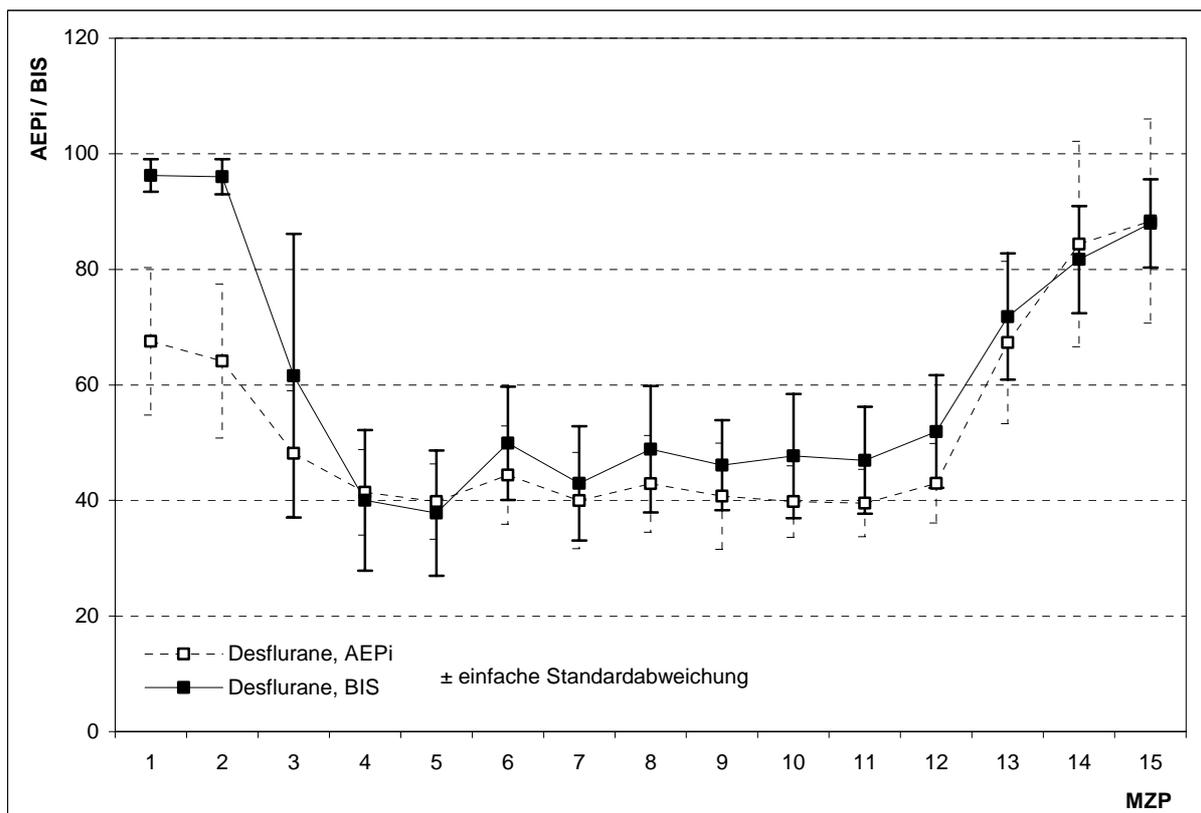


Abbildung 12:

Mittelwertplot mit den Standardabweichungen des Index der Akustisch Evozierten Potentiale (AEPi) und des Bispektralen Index (BIS) zu den jeweiligen Messzeitpunkten (MZP 1 bis 15) unter Anwendung von Desflurane (40 Probanden)

Auch im Kolmogorov-Smirnov-Z-Test, der sowohl auf den Mittelwert als auch auf die Varianz Bezug nimmt, enthalten 8 der 15 Messzeitpunkte signifikante Unterschiede, diese lassen sich für die Messzeitpunkte 1 bis 3 und 8 bis 12 aufzeigen.

Auch hier wird besonderes Interesse den MZP 13 bis 15 gewidmet, da sie die Aufwachphase beschreiben. Für die MZP 13 bis 15 ergibt sich im Kolmogorov-Smirnov-Z-Test kein signifikanter Unterschied, dies spiegelt jedoch nicht den Gesamtverlauf der Kurve wieder. Insbesondere die MZP 1 bis 3, die Einleitungsphase weisen im Kolmogorov-Smirnov-Z-Test signifikante Unterschiede auf.

3.3.2.2. Vergleich des Bispektralen Index (BIS) mit den Werten des systolischen Blutdrucks

3.3.2.2.1. Vergleich des Bispektralen Index (BIS) mit den Werten des systolischen Blutdrucks unter der Anwendung des Gases Sevoflurane

Wie aus der unten eingefügten graphischen Gegenüberstellung der Mittelwertverläufe des BIS und systolischer Blutdruck unter der Anwendung von Sevoflurane (Abb. 13) zu entnehmen ist, weisen die Kurvenverläufe einen ähnlichen Trend auf. Beide Trends haben ihr Minimum im Verlauf der intraoperativen Phase. Sie fallen während der Narkoseeinleitungsphase und steigen in der Narkoseausleitungsphase. Die Steigungen fallen unterschiedlich aus, sind in der Tendenz dennoch ähnlich. Eine Korrelation der Mittelwertverläufe ist aber nicht gegeben, dies wird im χ^2 -Test bestätigt.

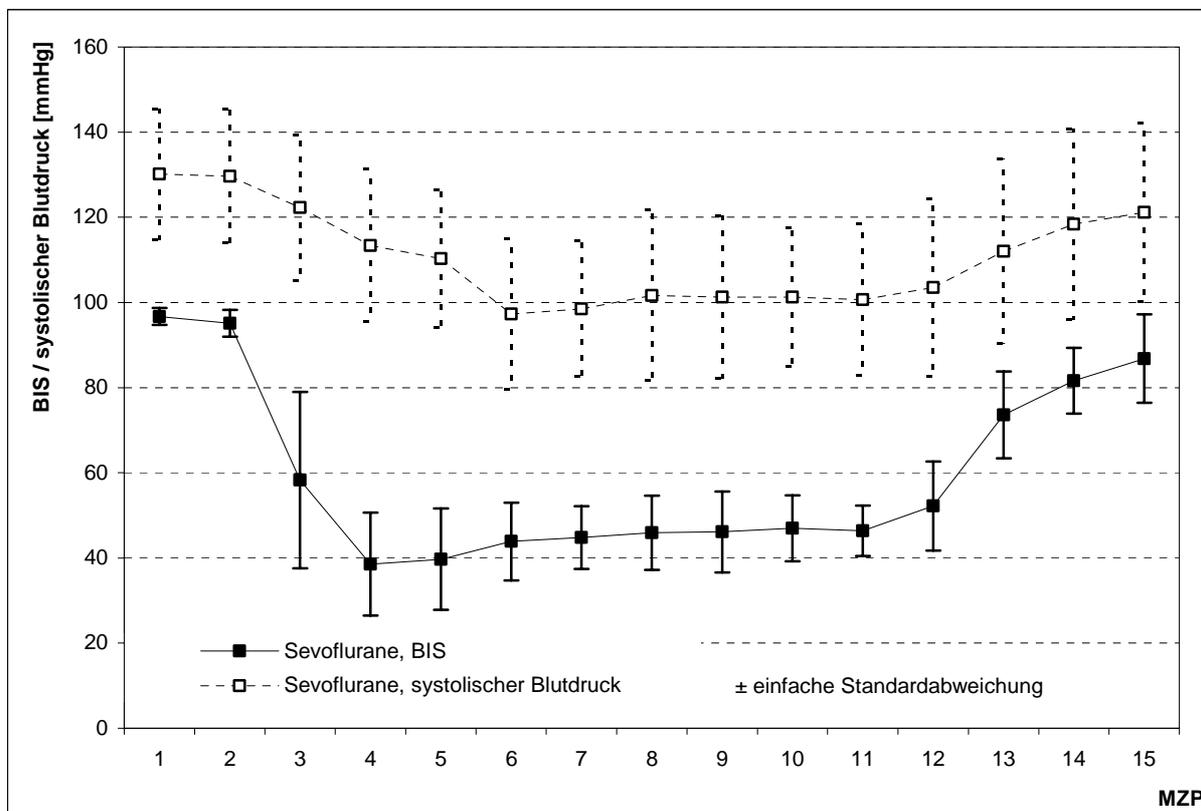


Abbildung 13:

Mittelwertplot mit den Standardabweichungen des Bispektralen Index (BIS) und des systolischen Blutdrucks zu den jeweiligen Messzeitpunkten (MZP 1 bis 15) unter Anwendung von Sevoflurane (40 Probanden)

Nach Ausführung des Kolmogorov-Smirnov-Z-Test sind für 13 der 15 Messzeitpunkte signifikante Unterschiede nachweisbar, dies betrifft die Messzeitpunkte 1 bis 13.

3.3.2.2. Vergleich des Bispektralen Index (BIS) mit den Werten des systolischen Blutdrucks unter der Anwendung des Gases Desflurane

Die für die Messreihen BIS und systolischer Blutdruck unter der Anwendung von Desflurane dargestellten Mittelwertverläufe (Abb. 14) veranschaulichen, dass grundsätzlich ein ähnlicher Trend besteht. Es ist zu erkennen, dass das Minimum beider in der intraoperativen Phase liegt, wobei ein Abfall in der Narkoseeinleitungsphase und Anstieg in der Narkoseausleitungsphase stattfindet. Die Steigungen sind unterschiedlich stark, in der Tendenz jedoch ähnlich. Dennoch ist eine Korrelation der Mittelwertverläufe nicht gegeben, eine Aussage, die sich durch den χ^2 -Test bestätigen lässt.

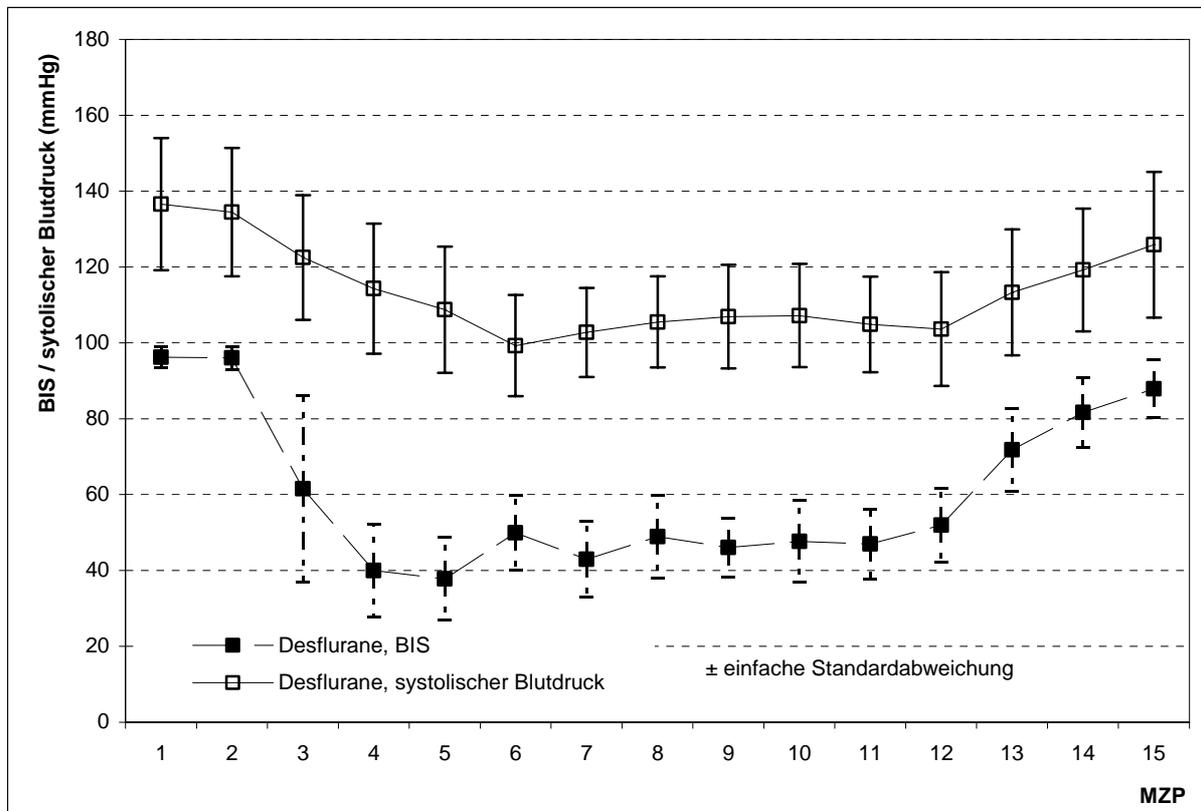


Abbildung 14:

Mittelwertplot mit den Standardabweichungen zwischen dem Bispektralen Index (BIS) und dem systolischen Blutdruck unter Anwendung von Desflurane (40 Probanden)

In der Detailanalyse sind im Kolmogorov-Smirnov-Z-Test signifikante Unterschiede für 12 der 15 Messzeitpunkte nachweisbar und sie lassen sich für die Messzeitpunkte 1 bis 12 aufzeigen.

3.3.2.3. Vergleich des Indexes der akustisch evozierten Potentiale (AEPi) mit den Werten des systolischen Blutdrucks, getrennt nach den beiden Narkosegruppen

3.3.2.3.1. Vergleich des AEPi mit den Werten des systolischen Blutdrucks unter der Anwendung des Gases Sevoflurane

Die Grafik der Mittelwertverläufe (Abb. 15) zeigt, dass zwischen den Messreihen des AEPi und systolischer Blutdruck bei den Sevoflurane - Narkosen ein ähnlicher Trend der Kurven besteht. Beiden Trends gemein ist ihr Minimum in der intraoperativen Phase, wobei wiederum ein Abfall in der Narkoseeinleitungsphase und Anstieg in der Narkoseausleitungsphase zu erkennen ist. Die Steigungen fallen unterschiedlich aus, sind in der Tendenz jedoch ähnlich. Dennoch ist keine Korrelation der Mittelwertverläufe gegeben, ein Faktum, das sich durch einen χ^2 -Test darstellen lässt.

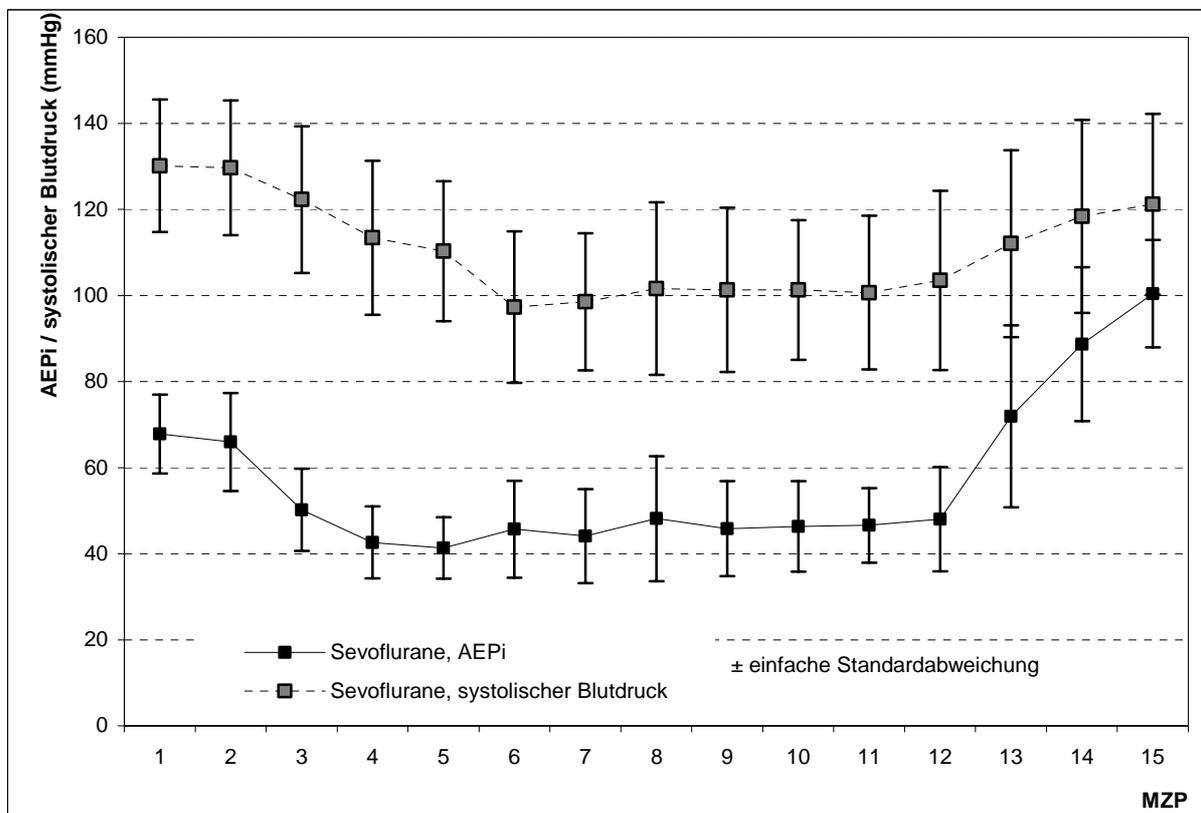


Abbildung 15:

Mittelwertplot mit den Standardabweichungen des Index der Akustisch Evozierten Potentiale (AEPi) und des systolischen Blutdrucks zu den jeweiligen Messzeitpunkten (MZP 1 bis 15) unter Anwendung von Sevoflurane (40 Probanden)

Im Kolmogorov-Smirnov-Z-Test sind in 13 der 15 Messzeitpunkte signifikante Unterschiede enthalten, diese lassen sich für die Messzeitpunkte 3 bis 15 nachweisen.

3.3.2.3.2. Vergleich des AEPi mit den Werten des systolischen Blutdrucks unter der Anwendung des Gases Desflurane

In der graphischen Gegenüberstellung der Mittelwertverläufe des AEPi und des systolischen Blutdrucks unter der Anwendung von Desflurane (Abb. 16) ist zu entnehmen, dass ein ähnlicher Trend der beiden Kurvenverläufe vorliegt. Das Minimum beider Trends liegt im Verlauf der intraoperativen Phase, wobei ein Abfall während der Narkoseeinleitungsphase und ein Anstieg in der Narkoseausleitungsphase besteht. Die Steigungen fallen unterschiedlich aus, sind in der Tendenz jedoch ähnlich. Eine Korrelation der Mittelwertverläufe ist auch hier- nachgewiesen im χ^2 -Test- nicht gegeben.

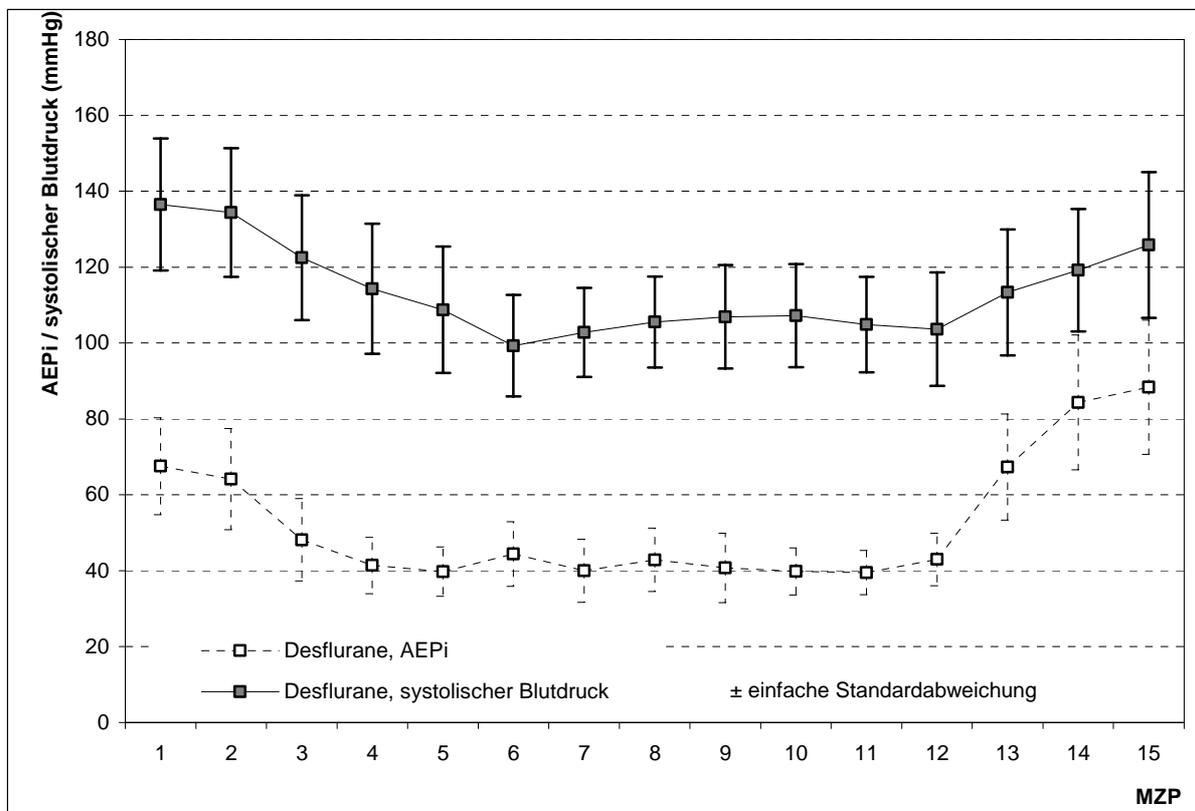


Abbildung 16:

Mittelwertplot mit den Standardabweichungen des Index der Akustisch Evozierten Potentiale (AEPi) und des systolischen Blutdrucks zu den jeweiligen Messzeitpunkten (MZP 1 bis 15) unter Anwendung von Desflurane (40 Probanden)

Alle 15 Messzeitpunkte zeigen im Kolmogorov-Smirnov-Z-Test signifikante Unterschiede.

3.3.2.4. Vergleich des Bispektralen Index (BIS) mit der Herzfrequenz, getrennt nach den beiden Narkosegruppen

3.3.2.4.1. Vergleich des Bispektralen Index (BIS) mit der Herzfrequenz unter der Anwendung des Gases Sevoflurane

In der unten eingefügten graphischen Gegenüberstellung der Mittelwertverläufe des BIS und Herzfrequenz unter der Anwendung von Sevoflurane (Abb. 17) ist zu erkennen, dass ein ähnlicher Trend der Kurvenverläufe vorliegt. Das Minimum beider Trends befindet sich im Verlauf der intraoperativen Phase. Die Trends fallen während der Narkoseeinleitungsphase und steigen in der Narkoseausleitungsphase. Die Steigungen sind unterschiedlich steil, ähneln sich dabei aber in der Tendenz. Eine Korrelation der Mittelwertverläufe ist jedoch nicht gegeben, dies wird im χ^2 -Test bestätigt.

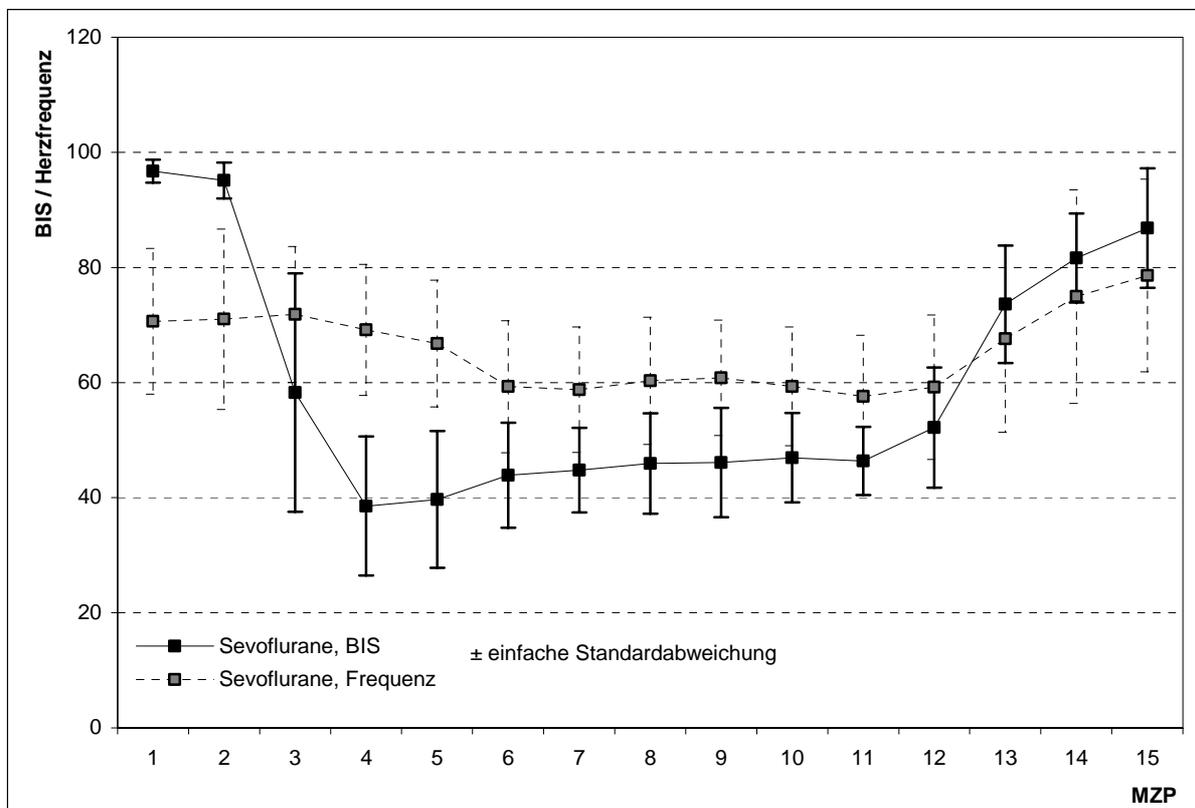


Abbildung 17:

Mittelwertplot mit den Standardabweichungen des Bispektralen Index (BIS) und der Herzfrequenz zu den jeweiligen Messzeitpunkten (MZP 1 bis 15) unter Anwendung von Sevoflurane (40 Probanden)

Werden die Daten einem Kolmogorov-Smirnov-Z-Test zugeführt, sind wiederum für alle Messzeitpunkte signifikante Unterschiede nachweisbar.

3.3.2.4.2. Vergleich des Bispektralen Index (BIS) mit der Herzfrequenz unter der Anwendung des Gases Desflurane

Die Grafik der Mittelwertverläufe (Abb. 18) zeigt, dass zwischen den Messreihen BIS und der Herzfrequenz bei den Desflurane- Narkosen ein ähnlicher Trend besteht. Beiden Trends gemein ist ihr Minimum in der intraoperativen Phase, wobei ein Abfall in der Narkoseeinleitungsphase und Anstieg in der Narkoseausleitungsphase zu erkennen ist. Die Steigungen fallen unterschiedlich steil aus, sind in der Tendenz aber ähnlich. Wie durch einen χ^2 -Test nachweisbar ist, ist keine Korrelation der Mittelwertverläufe existent.

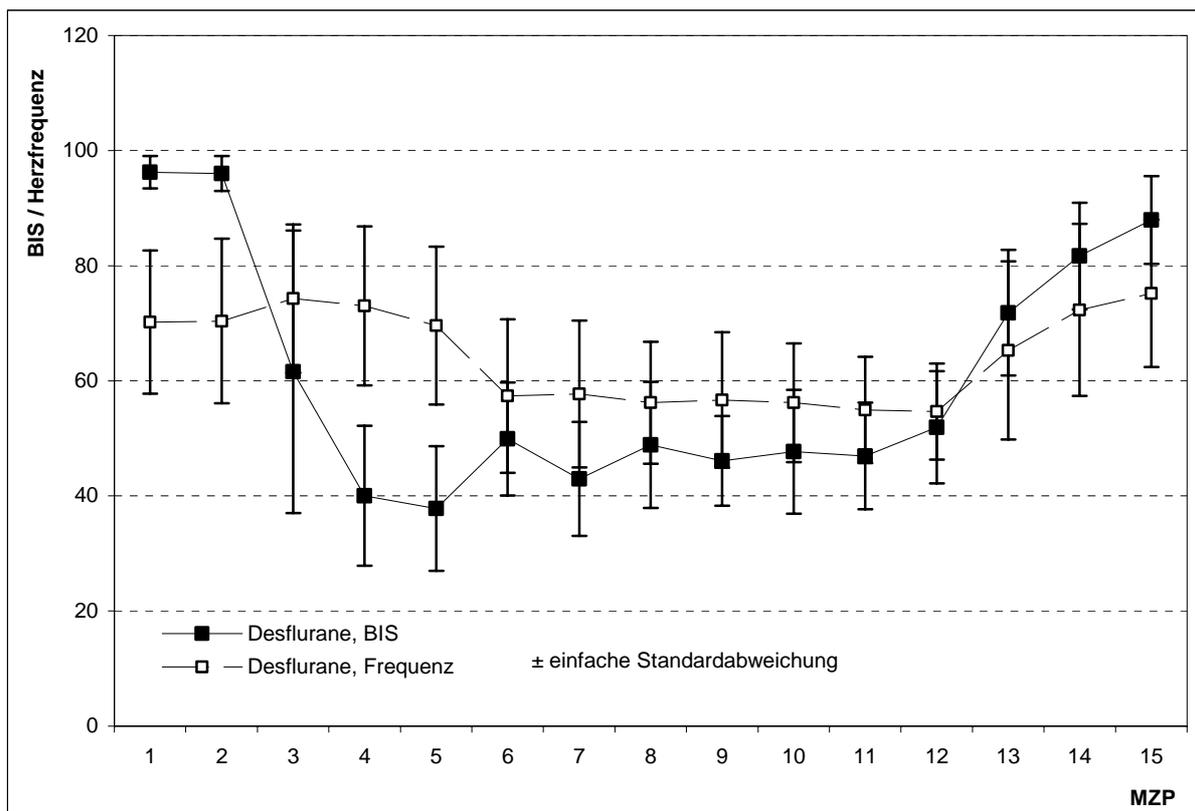


Abbildung 18:

Mittelwertplot mit den Standardabweichungen des Bispektralen Index (BIS) und der Herzfrequenz zu den jeweiligen Messzeitpunkten (MZP 1 bis 15) unter Anwendung von Desflurane (40 Probanden)

Nach einer sich anschließenden Durchführung eines Kolmogorov-Smirnov-Z-Tests sind wiederum für alle Messzeitpunkte signifikante Unterschiede belegbar.

3.3.2.5. Vergleich des Indexes der akustisch evozierten Potentiale (AEPi) mit der Herzfrequenz, getrennt nach den beiden Narkosegruppen

3.3.2.5.1. Vergleich des Indexes der akustisch evozierten Potentiale (AEPi) mit der Herzfrequenz bei Anwendung von Sevoflurane

Wie sich aus der folgenden Grafik der Mittelwertverläufe (Abb. 19) entnehmen lässt, ähneln sich die Trends der Messreihen AEPi und Herzfrequenz unter der Anwendung von Sevoflurane, wobei ihnen das Minimum in der intraoperativen Phase gemein ist. Auch ist ersichtlich, dass bei zwar unterschiedlichen Steigungen bei beiden tendenziell ein Abfall in der Narkoseeinleitungsphase und Anstieg in der Narkoseausleitungsphase stattfindet. Dennoch kann von keiner Korrelation der Mittelwertverläufe ausgegangen werden, dies lässt sich durch einen χ^2 -Test darstellen.

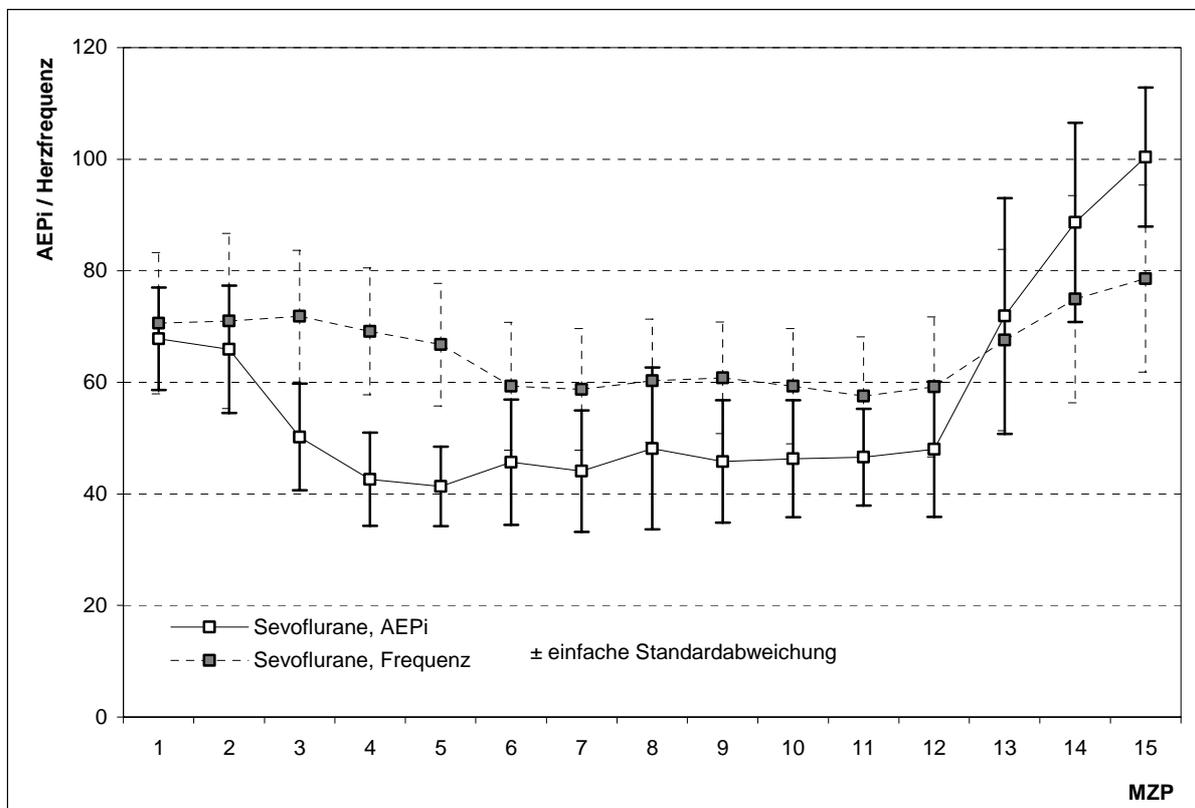


Abbildung 19:

Mittelwertplot mit den Standardabweichungen des Index der Akustisch Evozierten Potentiale (AEPi) und der Herzfrequenz zu den jeweiligen Messzeitpunkten (MZP 1 bis 15) unter Anwendung von Sevoflurane (40 Probanden)

An 12 der 15 Messzeitpunkte zeigen sich im Kolmogorov-Smirnov-Z-Test signifikante Unterschiede. Als grundlegende Hypothese wird angenommen, dass die Mittel der Messreihen nicht signifikant differieren. So lassen sich signifikante Unterschiede für die Messzeitpunkte 3 bis 12, 14 und 15 aufzeigen.

3.3.2.5.2. Vergleich des Index der akustisch evozierten Potentiale (AEPi) mit der Herzfrequenz bei Anwendung von Desflurane

Die für die Messreihen AEPi und Herzfrequenz unter der Anwendung von Desflurane dargestellten Mittelwertverläufe (Abb. 14) lassen erkennen, dass ein ähnlicher Trend zu Grunde liegt. Bei beiden ist das Minimum in der intraoperativen Phase, ein Abfall in der Narkoseeinleitungsphase und Anstieg in der Narkoseausleitungsphase erkennbar. Die Steigungen sind unterschiedlich stark, in der Tendenz jedoch ähnlich. Eine Korrelation der Mittelwertverläufe ist nicht gegeben, dies ist durch den χ^2 -Test nachweisbar.

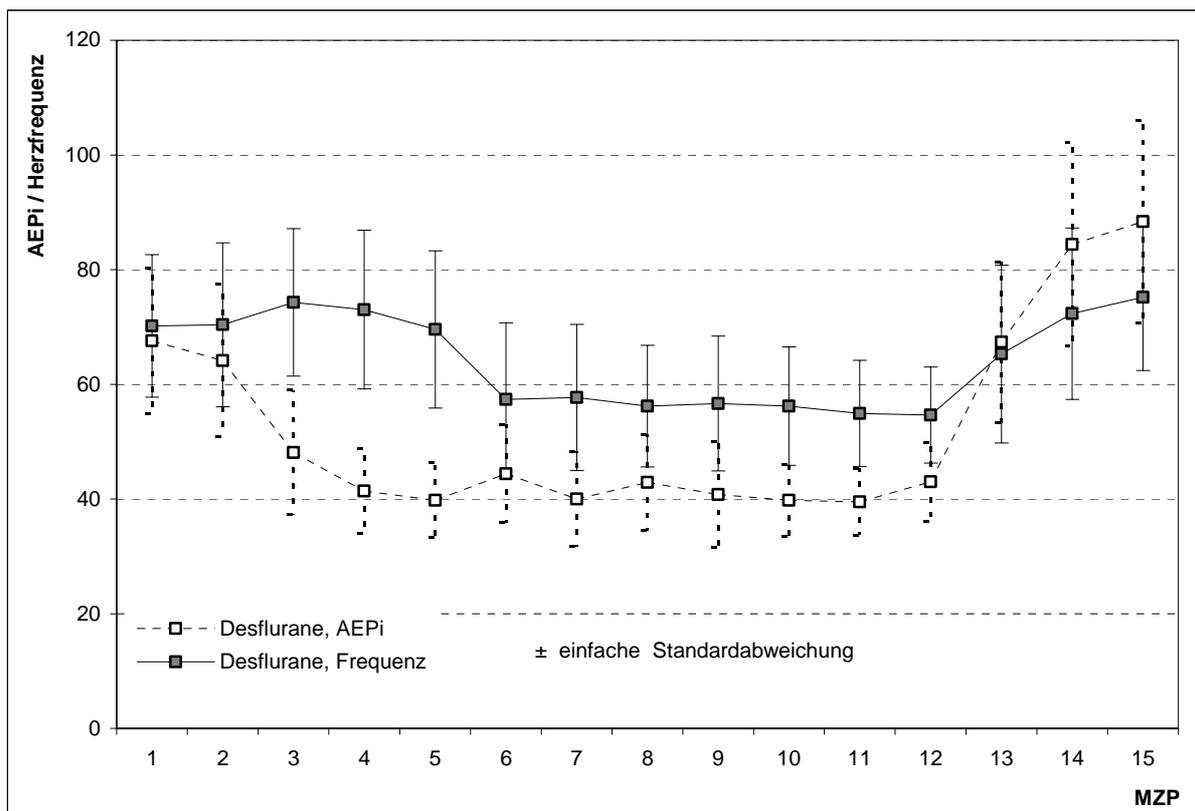


Abbildung 20:

Mittelwertplot mit den Standardabweichungen des Index der Akustisch Evozierten Potentiale (AEPi) und der Herzfrequenz zu den jeweiligen Messzeitpunkten (MZP 1 bis 15) unter Anwendung von Desflurane (40 Probanden)

Auch im Kolmogorov-Smirnov-Z-Test enthalten 12 der 15 Messzeitpunkte signifikante Unterschiede, die sich für die Messzeitpunkte 3 bis 12, 14 und 15 aufzeigen lassen.

Bei der vergleichenden Betrachtung der Mittelwerte der Messreihen BIS und systolischer Blutdruck einerseits unter Sevoflurane und andererseits unter Desflurane zeigt sich das Problem, dass sich die Messreihen jeweils in einem sehr unterschiedlichen Wertebereich befinden. Um auszuschließen, dass eine Korrelation nur aus diesem Grunde verneint wird, wurden die Reihen parallel verschoben und die Reihenmittelwerte zur Deckung gebracht. Auch diese Betrachtung lieferte keine anderen Ergebnisse, weshalb auf sie verzichtet wurde.

3.4. Korrelationen

Zu einer globalen Betrachtung der Zusammenhänge werden sowohl die Narkosegase untereinander in Beziehung gesetzt wie auch die klassischen Parameter gegen die neuen Parameter für die beiden Gase auf ihre Korrelation geprüft und grafisch aufgearbeitet.

3.4.1. Korrelationen der verwendeten Narkosegase

In einem ersten Schritt werden die neuen Parameter gegenüber den klassischen Parametern, getrennt nach Narkosegasen, betrachtet. Um die Beziehung der Parameter näher zu untersuchen, werden die einzelnen Messdaten zueinander in Beziehung gesetzt, welche durch den jeweiligen Patienten eindeutig bestimmt werden. Hier werden im Gegensatz zu den Untersuchungen in 3.4.2. alle Werte herangezogen, um eine zuverlässigere Aussage treffen zu können.

Deutlich zeigt sich bereits in den Abbildungen 21 bis 24, dass von den Korrelationen zwischen den Parametern unter Sevoflurane einerseits und Desflurane andererseits nicht ausgegangen werden kann. Dies wird auch durch die Pearsonschen Korrelationskoeffizienten (r) deutlich, die sich wie aus der Tabelle 8 ersehen lassen. Dabei ist von einer Korrelation auszugehen, wenn der Korrelationskoeffizient einen Wert von $\pm 0,95$ übersteigt.

Tabelle 8:

Tabellarische Übersicht der Pearsonschen Korrelationskoeffizienten bei den Korrelationen der verwendeten Narkosegase

Korrelation zwischen	Pearsonscher Korrelationskoeffizient
AEPi und systolischem Blutdruck unter Sevoflurane	$r = 0,2105$
BIS und systolischem Blutdruck unter Sevoflurane	$r = 0,4001$
AEPi und Herzfrequenz unter Sevoflurane	$r = 0,3746$
BIS und Herzfrequenz unter Sevoflurane	$r = 0,3066$
AEPi und systolischem Blutdruck unter Desflurane	$r = 0,3168$
BIS und systolischem Blutdruck unter Desflurane	$r = 0,4997$
AEPi und Herzfrequenz unter Desflurane	$r = 0,2967$
BIS und Herzfrequenz unter Desflurane	$r = 0,3010$

Ergänzend wird jeweils eine lineare Funktion gesucht, die diesen Zusammenhang darstellt und deren Bestimmtheitsmaß über das Zutreffen der Funktion Auskunft gibt. Sowohl diese Funktion wie auch die Bestimmtheitsmaße (R^2) sind aus den jeweiligen Abbildungen (Abb. 21-24) zu entnehmen und bestätigen die Ergebnisse der Pearsonschen Korrelationskoeffizienten.

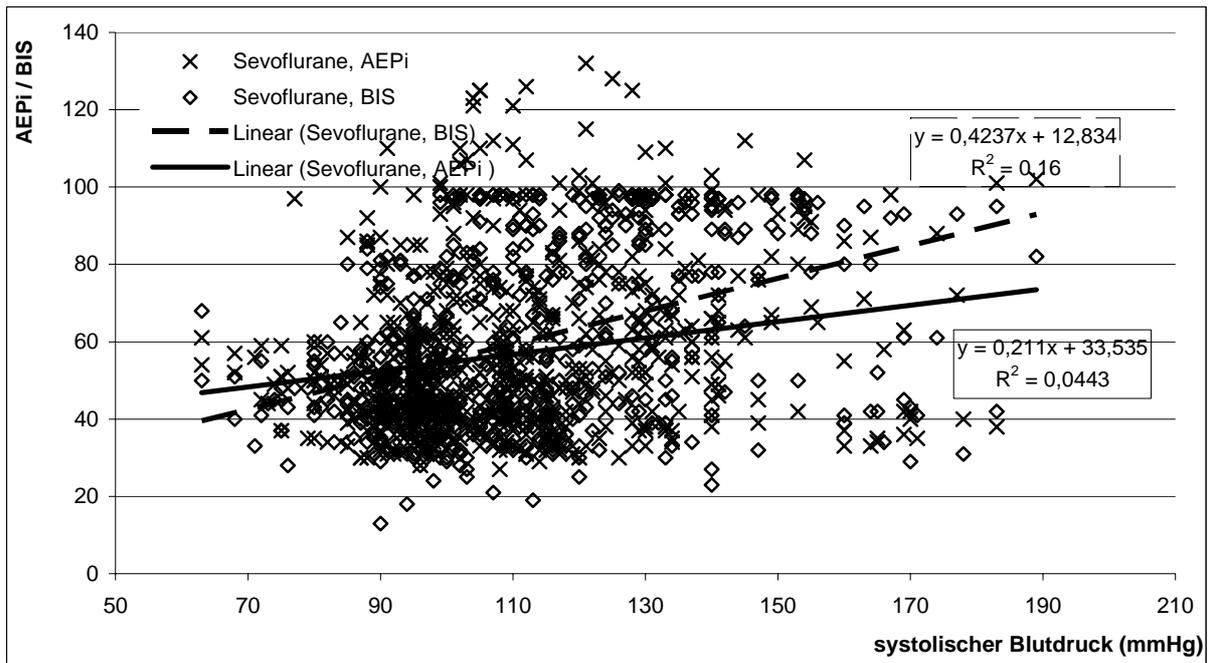


Abbildung 21:

Korrelationspunktewolke zwischen dem Index der Akustisch Evozierten Potentiale (AEPi) und dem Bispektralen Index (BIS) einerseits und dem systolischen Blutdruck andererseits unter Anwendung von Sevoflurane (40 Probanden)

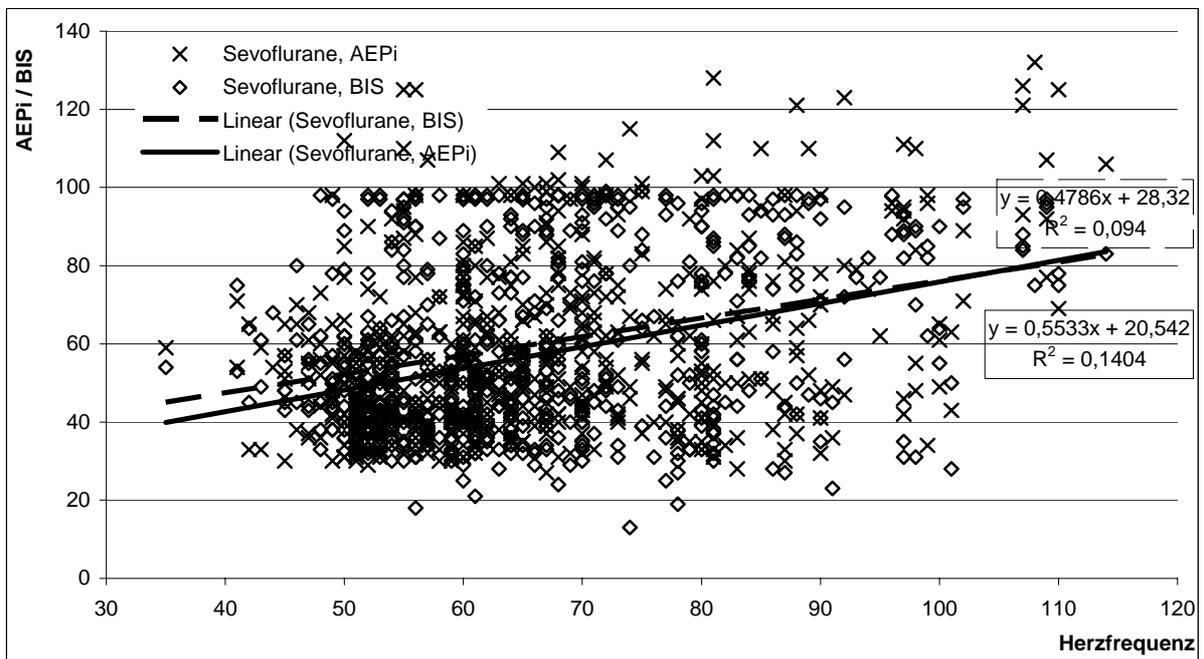


Abbildung 22:

Korrelationspunktewolke zwischen dem Index der Akustisch Evozierten Potentiale (AEPi) und dem Bispektralen Index (BIS) einerseits und der Herzfrequenz andererseits unter Anwendung von Sevoflurane (40 Probanden)

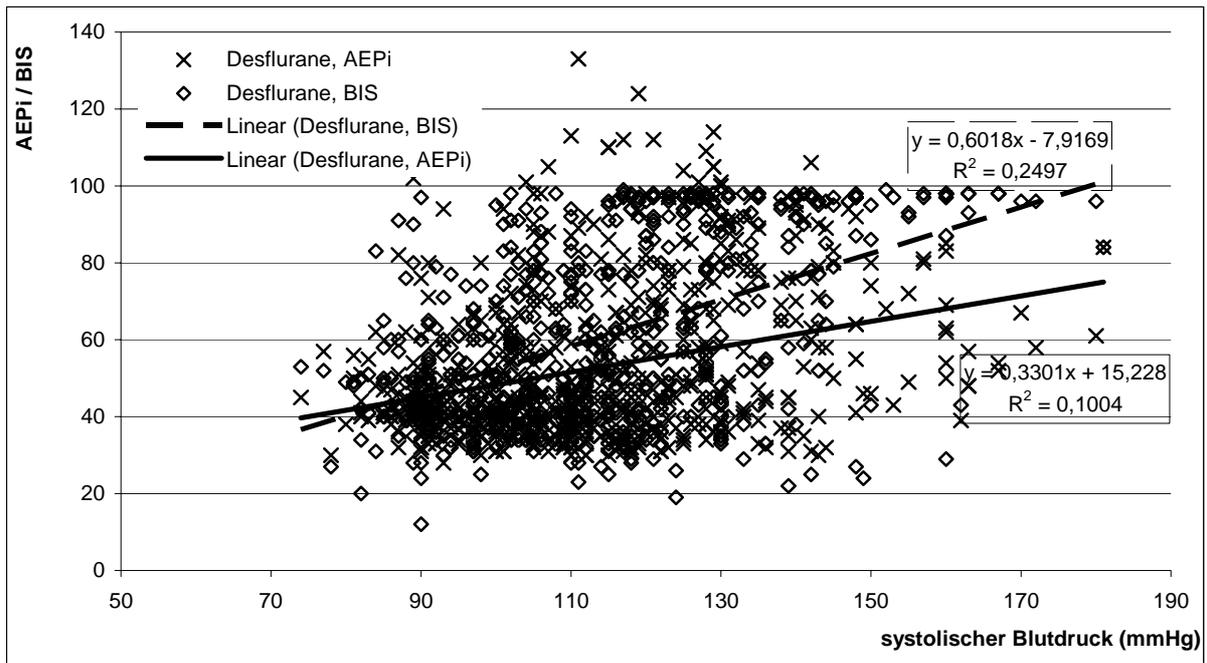


Abbildung 23:

Korrelationspunktewolke zwischen dem Index der Akustisch Evozierten Potentiale (AEPi) und dem Bispektralen Index (BIS) einerseits und dem systolischen Blutdruck andererseits unter Anwendung von Desflurane (40 Probanden)

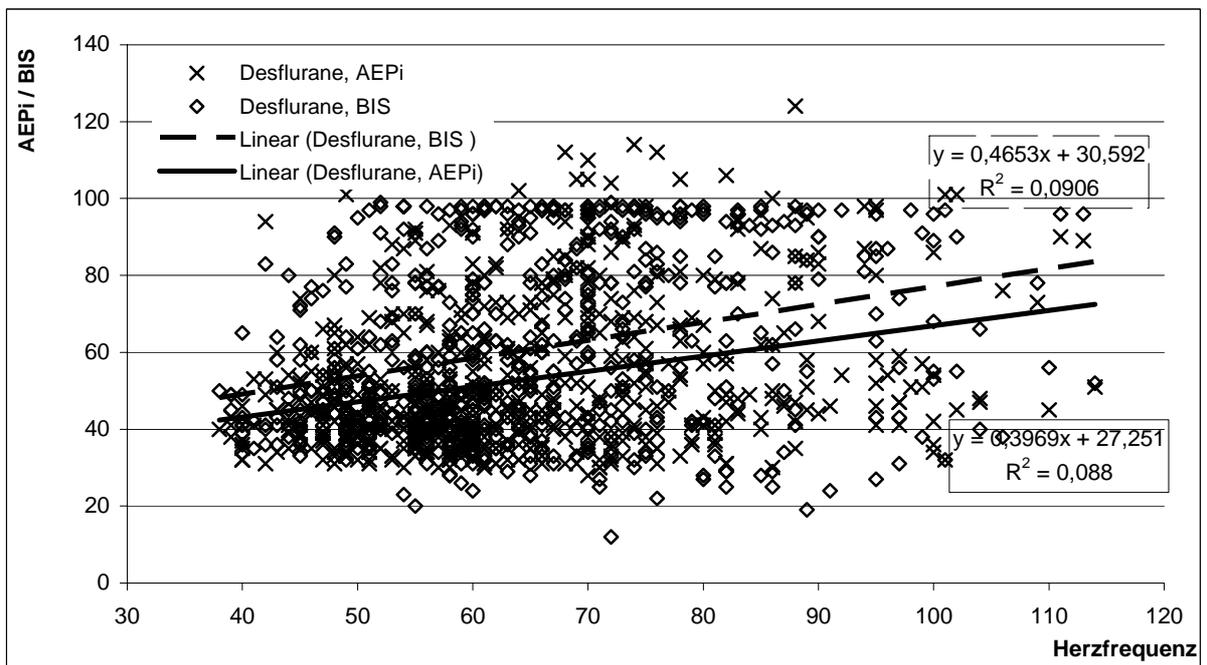


Abbildung 24:

Korrelationspunktewolke zwischen dem Index der Akustisch Evozierten Potentiale (AEPi) und dem Bispektralen Index (BIS) einerseits und der Herzfrequenz andererseits unter Anwendung von Desflurane (40 Probanden)

3.4.2. Korrelationen der gemessenen Parameter

Um die Parameter der unterschiedlichen Messreihen für Sevoflurane und Desflurane gegenüberstellen zu können, ist es nicht möglich, die einzelnen Messdaten zu verwenden, da keine eindeutige Bezugnahme zwischen den Daten der einzelnen Messreihen bei Sevoflurane und Desflurane hergestellt werden kann. Um sie dennoch in Beziehung setzen zu können, werden die Scharmittel der einzelnen Messzeitpunkte der Messreihen gebildet und in Beziehung gesetzt. Dadurch reduziert sich zwar die Anzahl der Wertepaare, aber die Beziehungsbasis wird über den Messzeitpunkt hergestellt.

In der Betrachtung der einzelnen Parameter unter den verschiedenen Gasen ergibt sich ein gänzlich anderes Bild. Hier zeigen bereits die Grafiken deutlich, dass für alle vier Parameter von einer weitestgehenden Korrelation auszugehen ist.

Deutlich wird hierbei auch, dass die Korrelationen von BIS und AEPi (Abb. 25 und 26) einen höheren Korrelationskoeffizienten (r) nach Pearson erreichen als die Korrelationen von systolischem Blutdruck und Herzfrequenz (Abb. 27 und 28). Diese Koeffizienten sind aus Tabelle 9 ersichtlich.

Tabelle 9:

Tabellarische Übersicht der Pearsonschen Korrelationskoeffizienten bei den Korrelationen der gemessenen Parameter

Korrelation zwischen	Pearsonscher Korrelationskoeffizient
BIS unter Sevoflurane und Desflurane	$r = 0,9948$
AEPi unter Sevoflurane und Desflurane	$r = 0,9872$
Systolischer Blutdruck unter Sevoflurane und Desflurane	$r = 0,9770$
Herzfrequenz unter Sevoflurane und Desflurane	$r = 0,9521$

Auch hier werden lineare Funktionen gesucht, die die jeweiligen Zusammenhänge beschreiben und deren Bestimmtheitsmaße (R^2) über das jeweilige Zutreffen dieser Funktionen Auskunft geben. Dabei bestätigen diese Bestimmtheitsmaße (R^2) den durch die Korrelationskoeffizienten entstandenen Eindruck, dass die Korrelationen zwischen den Versuchsgasen bei Messung von BIS bzw. AEPi höher sind als die bei Messung von systolischem Blutdruck bzw. Herzfrequenz.

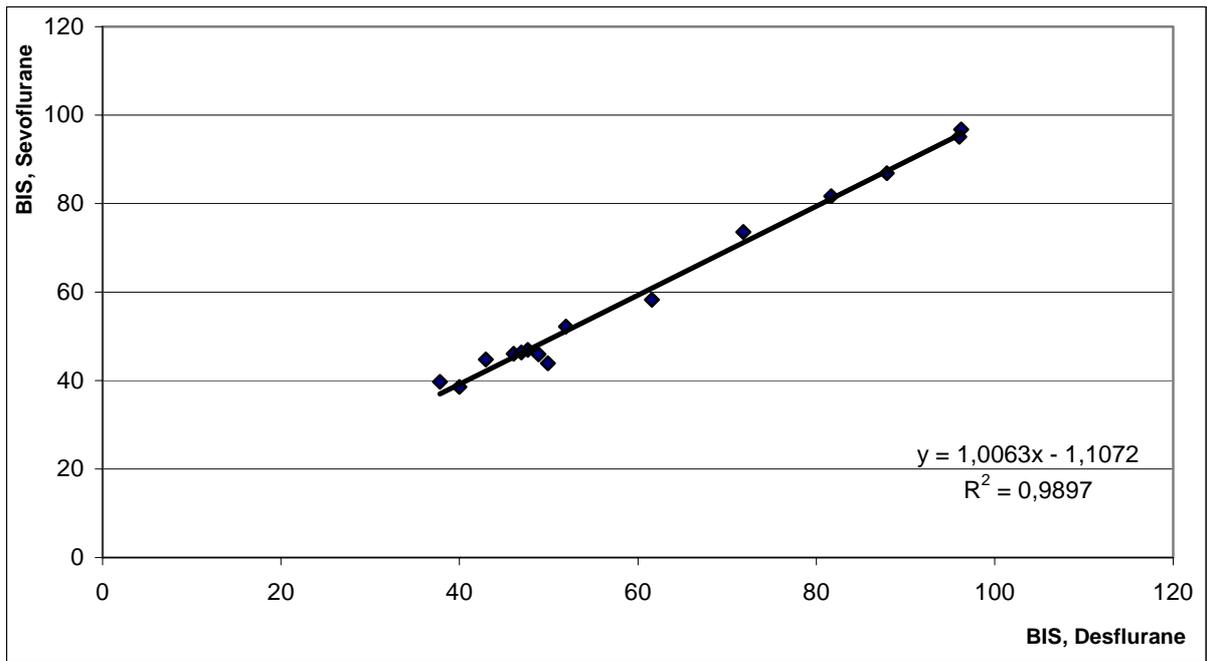


Abbildung 25:

Korrelationspunktwolke zwischen dem Bispektralen Index (BIS) unter Anwendung von Sevoflurane und dem Bispektralen Index (BIS) unter Anwendung von Desflurane (40 Probanden)

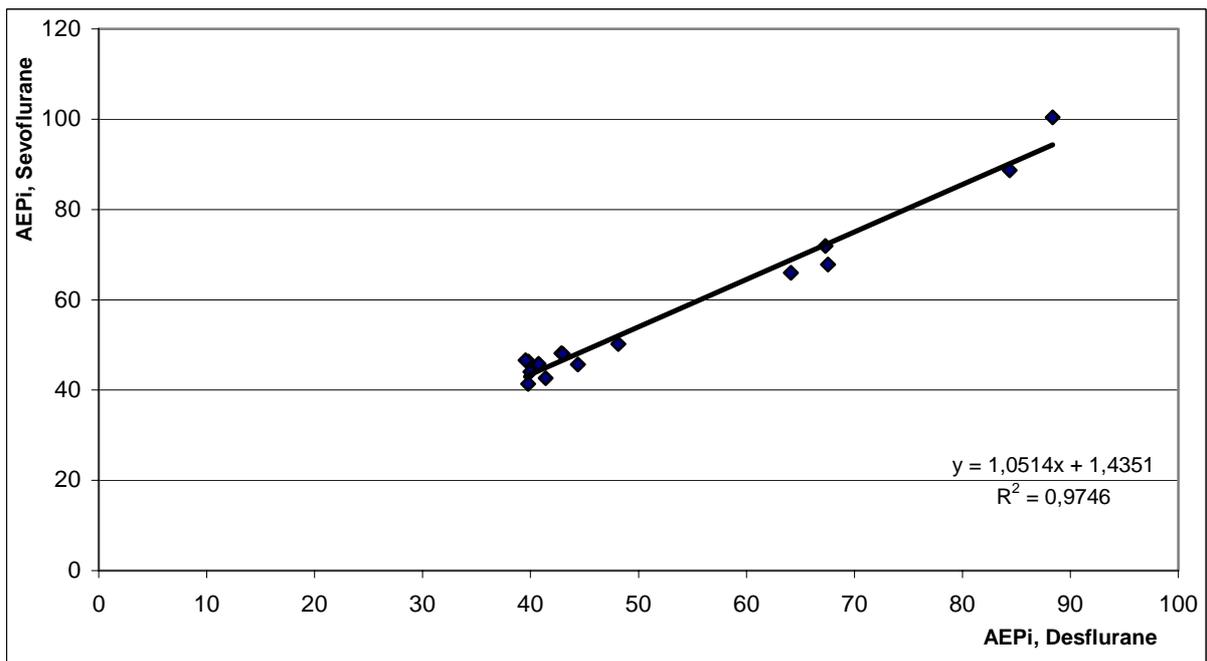


Abbildung 26:

Korrelationspunktwolke zwischen dem Index der Akustisch Evozierten Potentiale (AEPi) unter Anwendung von Sevoflurane und dem Index der Akustisch Evozierten Potentiale (AEPi) unter Anwendung von Desflurane (40 Probanden)

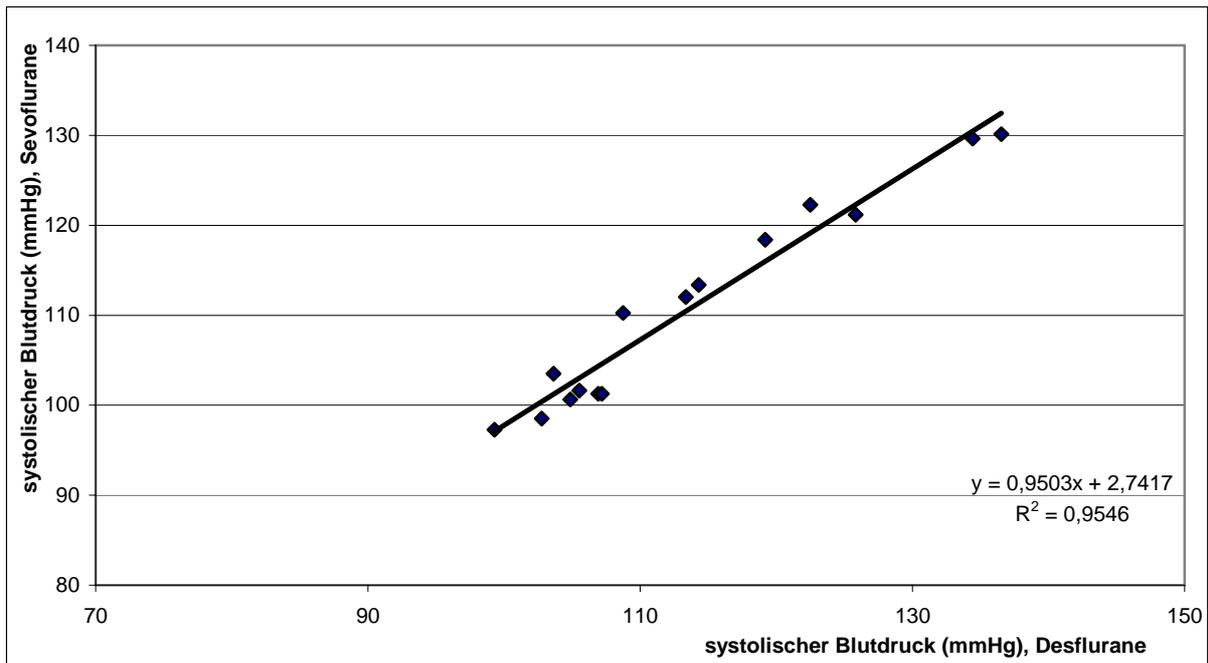


Abbildung 27:

Korrelationspunktewolke zwischen dem systolischen Blutdruck unter Anwendung von Sevoflurane und dem systolischen Blutdruck unter Anwendung von Desflurane (40 Probanden)

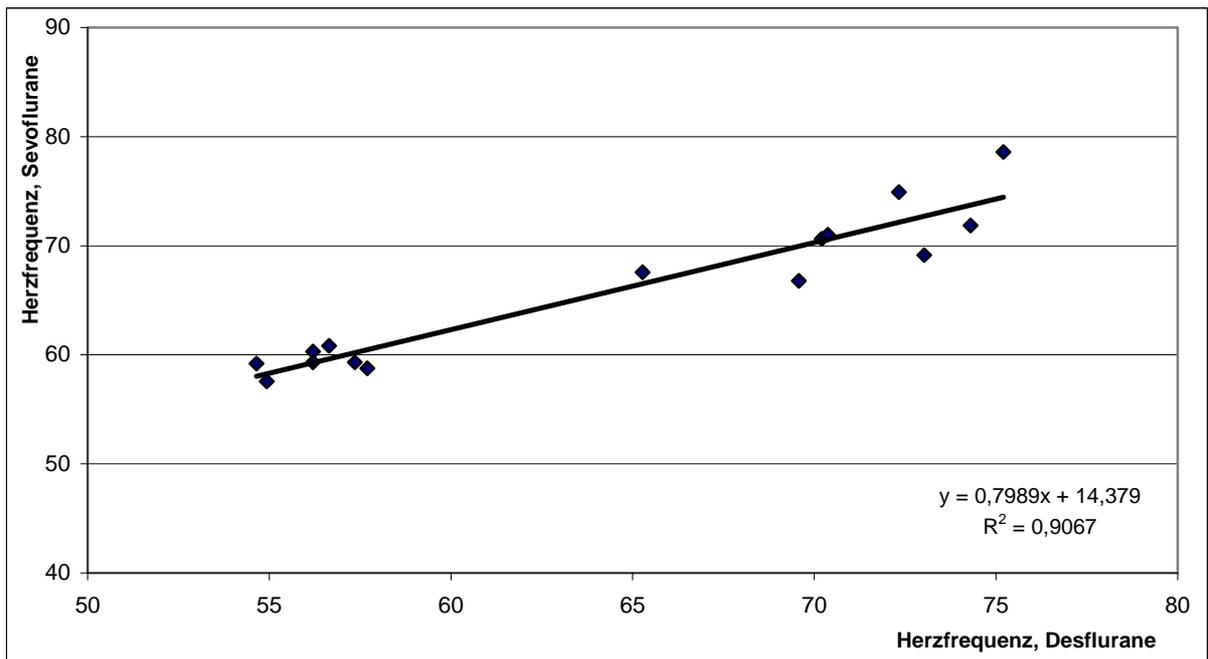


Abbildung 28:

Korrelationspunktewolke zwischen der Herzfrequenz unter Anwendung von Sevoflurane und der Herzfrequenz unter Anwendung von Desflurane (40 Probanden)

4. Diskussion

4.1. Studiendesign

Als klassischer Parameter zur Abschätzung der Narkosetiefe dient zumeist der hämodynamische Verlauf. Diese Studie versucht die Überwachung der Narkosetiefe mittels Bispektralem Index (BIS) und Index der Akustisch Evozierten Potentiale (AEPi) in Abhängigkeit des verwendeten volatilen Anästhetikums (Sevoflurane vs. Desflurane) zu evaluieren und etwaige Korrelationen mit dem hämodynamischen Verlauf darzustellen. Um vergleichbare Daten zu erhalten, wurde im Rahmen der Datenerhebung die Narkosetiefe in beiden Versuchsgruppen (Sevoflurane- und Desfluranegruppe) anhand des BIS stellvertretend für den Grad der Narkosetiefe titriert und der korrespondierende AEPi sowie die hämodynamischen Parameter zeitgleich an den beschriebenen Messzeitpunkten erfasst. Durch diese Methodik können etwaige signifikante Unterschiede aufgezeigt werden.

In den Vereinigten Staaten ist der Bispektrale Index Scale (BIS) als erstes Verfahren zur intraoperativen Überwachung der Narkosetiefe zugelassen. Er spiegelt jedoch sowohl den Grad der Hypnose als auch die Plasma- Konzentration der Hypnotika wieder [16, 25]. Diese Mischung der erfassten Parameter lässt damit keine sichere Aussage über die für die Steuerung der Anästhesie wichtige Hypnosetiefe zu.

Die in dieser Studie zum BIS vergleichend ausgewertete Ableitung akustisch evozierter Potentiale (AEP) stellt unter den Verfahren, die objektiv die Bestimmung der Narkosetiefe ermöglichen sollen, das momentan Vielversprechendste dar [11, 15, 20, 29, 43, 51, 55, 60, 66, 69]. Der AEPi reflektiert, wie von *Brunner* et al. [5] für Propofol und Midazolam nachgewiesen, eher die Narkosetiefe als die Plasma- Konzentration der Anästhetika.

Um der bei frühen Verfahren der AEP-Auswertung fehlenden Möglichkeit einer intraoperativen Überwachung zu begegnen und diese Methode einem späteren Einsatz als standardisiertes Narkosemonitoring zugänglich zu machen, wurde von *Mantzariadis* et al. [35] der AEP-Index (AEPi) entwickelt. Dieser bietet im Gegensatz zu früheren Verfahren, die nur postoperativ ausgewertet werden konnten, den Vorteil einer intraoperativen Online-Auswertung und Online-Interpretation akustisch evozierter Potentiale.

Dabei ist für die Praxis der Narkosesteuerung von entscheidender Relevanz, dass beiden Methoden, dem BIS und dem AEPi, ein Zeitverschub zwischen der Aufnahme der Werte und deren Ausgabe als Index gemein ist, der auf den geräteseitig in verschiedener Länge benötigten Zeiten für die verschiedenen Mittelungsschritte beruht und damit eine Ausgabe von „Echtzeit“-Werten verhindert.

Bei der gleichzeitigen Anwendung beider Verfahren ist es wichtig, dass mögliche Interaktionen der beiden Methoden wie eine Veränderung der BIS-Werte durch die für die Erfassung des AEPi benötigten auditiven Stimuli ausgeschlossen sind, ein Nachweis, den *Absalom et al.* [1] führen konnte.

Aufgrund der Vergleichbarkeit der beiden volatilen Anästhetika in Bezug auf Organverträglichkeit und Metabolisierungsrate [26, 38, 40, 63, 70, 71] erübrigt sich eine Berücksichtigung des Alters der Patienten und der ASA-Klassifikation im Patientengut.

Durch die alters- und gewichtsadaptierte und damit standardisierte Prämedikation mittels Dikaliumchlorazepat kann diese als Störgröße eliminiert werden, da für alle Probanden gleiche Grundbedingungen hergestellt wurden und damit ein etwaiger Einfluss der Prämedikation keine oder immer die jeweilig gleichgerichtete Konsequenz zeigt. Interindividuelle Abweichungen der Startwerte des AEPi bleiben somit erhalten.

Diese Argumentationskette trifft auch für die Aquirierung der Werte des BIS zu. Zusätzlich trägt die vorgenommene Randomisierung des Patientengutes zur gleichmäßigen Verteilung bei.

Akustisch evozierte Potentiale haben den Vorteil, dass sie, im Gegensatz zu den durch intraoperative Analgetika- oder Muskelrelaxantiengabe beeinflussbaren visuell- oder somatisch- evozierten Potentialen, lediglich dem Einfluss des Allgemeinanästhetikums unterliegen [69]. Dies gilt jedoch nur in dem Rahmen, in dem Störfaktoren wie Hypotension, zerebrale Perfusionsstörungen [58], neurologische Erkrankungen [13] oder Hörminderung [12] ausgeschlossen sind.

Deshalb wurde innerhalb dieser Studie der Blutdruck kontinuierlich bestimmt und normotensive Druckwerte angestrebt. Patienten mit bekannter Hörminderung oder hirnrnorganischen Erkrankungen wurden aus oben aufgeführten Gründen ausgeschlossen.

Diese Aussagen von Thornton [69] relativieren sich jedoch durch die Studie von *Crabb et al.* [9], der für eine mit Isoflurane geführte Anästhesie lineare Auswirkungen auf die AEP im Rahmen einer intraoperativen Gabe des Analgetikums Remifentanil nachweisen kann. In dieser Studie wurde durch eine möglichst minimale Dosierung von Remifentanil versucht, den Einfluss des Analgetikums als Störgröße möglichst gering zu halten, um damit die erwünschten Verlaufskurven des BIS und des AEPi ausreichend genau erfassen zu können.

Neben den patientenabhängigen Störmöglichkeiten spielen auch die Ableitbedingungen eine wesentliche Rolle [69], weshalb die Qualität der Ableitung – Sensor Quality Index und die Impedanz - für alle Patienten konstant gehalten wurde.

4.2. Ergebnisse

4.2.1. Vergleiche von BIS, AEPi und Hämodynamik zwischen den Gasgruppen

Im ersten Abschnitt werden die jeweils gleichen Messparameter unter Anwendung der beiden volatilen Anästhetika einander gegenübergestellt.

Im Vergleich der hier erhobenen Daten zwischen Sevoflurane und Desflurane ist kein signifikanter Unterschied zu erkennen. Das lässt den Schluss zu, dass eine Überwachung der Narkosetiefe durch BIS oder AEPi bei Anwendung von Desflurane mit derselben Zuverlässigkeit durchführbar ist wie bei Sevoflurane.

Die Tatsache, dass die nachgewiesene Anwendbarkeit von BIS oder AEPi unter der Anwendung eines volatilen Anästhetikums nicht selbstverständlich auf ein anderes volatiles Anästhetikum übertragen werden kann, belegen *Rampil et al.* [48], *Goto et al.* [23] und *Coste et al.* [8] in ihren Studien und zeigen damit die Notwendigkeit des Nachweises der klinischen Prüfung auf.

Analog den Ergebnissen anderer Studien [6, 52, 57] führte die Applikation der volatilen Anästhetika Sevoflurane und Desflurane zu einer signifikanten Abnahme der Werte des BIS während der Einleitungsphase. Im Verlauf der Narkoseführung und in der Aufwachphase sind bis auf den MZP 6 keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Kurvenverläufen zu finden. Dieser signifikante Unterschied zum Zeitpunkt des Hautschnittes (MZP6) lässt sich eventuell durch die geringfügig höhere analgetische Wirkung von Sevoflurane begründen.

Das bereits vorbeschriebene Absinken der AEPi-Werte während der Narkose durch das rezeptorunabhängige Anästhetikum Sevoflurane [30] und die in dieser Studie erstmalig erhobene nahezu identische Reaktion des AEPi unter Desflurane lässt darauf schließen, dass die Verarbeitung akustischer Informationen auf der primären kortikalen Ebene durch beide volatile Anästhetika ähnlich wirkungsvoll blockiert ist. Dies entspricht auch den Aussagen von *Gajraj et al.* [20], der zeigen konnte, dass sich die Veränderungen der Narkosetiefe unter Anwendung von Propofol sowohl auf die akustisch evozierten Potentiale als auch auf das

EEG auswirken. Er vermutete dabei, dass die Veränderungen der AEP einheitlich sind und die Änderungen der spektralen Eckfrequenz vom jeweiligen Anästhetikum abhängen.

Die intraoperative Kortexaktivität, gemessen durch den BIS, ist für beide Anästhetika bei entsprechender Narkosetiefe mit Werten zwischen 40 und 50 zu finden. Hierbei fällt auf, dass für das Gas Sevoflurane fortlaufend höhere AEPi-Werte gemessen werden als unter der Anwendung von Desflurane. In wie weit eine durch Anästhetika induzierte Hyperakusis, wie sie für Trapanal bereits diskutiert wurde, dafür verantwortlich sein könnte, kann nicht beantwortet werden.

Das Aufwachverhalten - gemessen an subjektiven Einschätzungsscores erstmalig 15 min. nach kurzzeitiger Anästhesie - führt nach Desflurane-Narkosen zu rascherer Erholung [17]. Interessanterweise zeigt sich zum Zeitpunkt der vollständigen Orientiertheit der Patienten (MZP 15) im BIS kein Unterschied zwischen den Anästhetika, wohingegen der AEPi signifikant bessere Werte für Sevoflurane aufzeigt.

Diese könnte beispielsweise durch die im Vergleich zu Desflurane verlängerte Abflutungszeit von Sevoflurane bedingt sein. Eine andere Möglichkeit der Erklärung könnte die im klinischen Bild bekannte Diskrepanz zwischen der bei Sevoflurane zwar zeitgleich, aber insgesamt später eintretenden Ansprechbarkeit und schnelleren völligen Orientierung der Patienten und der bei Desflurane schneller eintretenden Ansprechbarkeit und erst protrahierten Orientierungsphase sein.

Weitere Studien müssen hier zeigen, wie sich der AEPi ab MZP 15 in der Erholungsphase im Vergleich zu den von *Eger et al.* [17] verwendeten Digit Symbol Substitution Test (DSST) und P-Deletion-Test als Indikator für die kognitive Funktion der Patienten entwickelt.

4.2.2. Vergleiche von BIS, AEPi und Hämodynamik innerhalb der Gasgruppen

In dieser Studie werden in einem zweiten Schritt die innerhalb der jeweiligen Narkosegas-Gruppen erhobenen Parameter verglichen.

Unter der Anwendung von Sevoflurane stellt sich heraus, dass analog zu anderen Studien [27, 30] zwar der AEPi, der BIS und die Narkosetiefe prinzipiell miteinander korrelieren, dies aber nicht für intraoperative Ereignisse und deren Vorhersagbarkeit gilt. So werden kurz dauernde Schmerzreize wie die Hautinzision im AEPi, nicht jedoch im BIS erfasst.

Diese Faktoren sind auch in der Auswertung der hier erfassten Daten zu erkennen, da im Rahmen der vorliegenden Studie nur eine TCI mit minimaler Gabe von Remifentanyl zum

Einsatz kam und Schmerzreize zwar ausreichend aber nicht vollständig unterdrückt wurden. Daraus können die erhobenen Differenzen der Verlaufskurve des BIS und der des AEPi abgeleitet werden. Somit besteht keine unmittelbare Vergleichbarkeit zwischen den beiden verwendeten Indizes bei der Anwendung von Sevoflurane. Es ergibt sich ebenfalls die Folgerung, dass der AEPi deutlich sensibler als der BIS auf intraoperative Ereignisse reagiert, während der BIS eher der Medikamentenkonzentration entspricht. *Doi et al.* [16] zeigte diesen Zusammenhang für die Anwendung von Propofol auf, wobei er eine Korrelation zwischen der Blutkonzentration von Propofol und dem AEPi verneint, diese Korrelation jedoch für Propofol und BIS beschreibt. Diesen Zusammenhang bestätigt *Kurita et al.* [30] für die Anwendung des volatilen Anästhetikums Sevoflurane. *Gajraj et al.* [20, 21] weist bei Verwendung von Propofol als Hypnotikum den beiden Indizes verschiedene Aufgabenschwerpunkte - BIS zur langsamen Überwachung der Aufwachphase und AEPi zur Unterscheidung von Bewusstsein und Bewusstlosigkeit - zu. Dies wird in der vorliegenden Studie bestätigt, da die Parameter AEPi und BIS quantitativ nicht in Relation gesetzt werden können. Dennoch zeigen die Daten deutlich, dass beide Messverfahren hinreichend genau für die intraoperative Titration der Narkosetiefe sind, aber andere Qualitäten bestimmen.

Diese Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studien unter Verwendung von Sevoflurane - trotz des zu *Kurita et al.* [30] unterschiedlichen Studiendesigns - lassen eine Übertragbarkeit der Systematik der vorliegenden Studie für eine Prüfung der Unterschiede zwischen BIS und AEPi unter Verwendung des volatilen Anästhetikums Desflurane und damit auch der Relevanz der erhaltenen Ergebnisse zu.

Wie von *Määttänen et al.* [34] nachgewiesen werden konnte, wird bei der Steuerung einer Allgemeinanästhesie mit Hilfe von AEPi unter Anwendung von Desflurane sowohl der Verbrauch des Anästhetikums wie auch die postoperativ benötigte Zeitspanne der Aufwachreaktion und der Zeitspanne bis zur vollständig wiedererlangten Orientierung des Patienten vermindert. Diese Verkürzung der Aufwachzeit konnte für eine Narkosesteuerung unter Zuhilfenahme des BIS-Monitorings nur teilweise nachgewiesen werden [2, 22, 24, 62, 72]. Dennoch bleibt die Frage offen, ob ein Vergleich der beiden Messverfahren - BIS und AEPi - unter Anwendung von Desflurane möglich ist und ob aus den gewonnenen Werten zwischen den beiden Indizes übertragbare Ergebnisse für die praktische Durchführung der Anästhesie unter Verwendung von Desflurane gewonnen werden können.

In der hier vorliegenden Studie kann gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen BIS-Werten und den Werten des AEPi während der Durchführung einer Allgemeinanästhesie nicht gegeben ist und diese Divergenz gegen Ende der Narkose sogar zunimmt. Somit ist eine austauschbare Anwendung der Werte unter dem volatilen Anästhetikum Desflurane - analog zu Sevoflurane - nicht möglich.

Ob aber, wie bei Sevoflurane erwähnt und dort in mehreren Studien beschrieben [27, 30, 65], der AEPi einen sensibleren Parameter als der BIS bei der Feststellung der Narkosetiefe darstellt, bleibt für Desflurane in weiteren Studien zu klären.

4.2.3. Korrelationen zwischen hämodynamischen Parametern und den Werten des BIS und AEPi

In einem letzten Schritt der Betrachtung wird versucht, eine Korrelation der erfassten hämodynamischen Parameter wie Blutdruck und Herzfrequenz mit dem BIS und dem AEPi zu finden.

Die Einschätzung der Narkosetiefe ist seit der Einführung des Guedel-Schemas, das allerdings nur bei Anwendung der Äthernarkosen gilt, von der Interpretation hämodynamischer Veränderungen und des klinischen Bildes abhängig [61].

Doch diese Interpretationen der Hämodynamik werden mit der fortschreitenden Entwicklung der Anästhetika zunehmend ungenau, da abhängig vom eingesetzten Anästhetikum eine signifikante oder eine zu vernachlässigende Wirkung auf das vegetative Nervensystem ausgeht. Den Nachweis hierfür tritt *Ciofolo* et al. [7] in seiner Studie an, in der er zeigen kann, dass sowohl dosisbedingte wie auch anästhetikaabhängige Abweichungen der Hämodynamik bestehen. Diese Ansicht teilt auch *Picker* et al. [45], der zum einen die Verbindung zur kardialen Vagusaktivität herstellt und zum anderen den bei Desflurane stärker als bei Sevoflurane auftretenden Herzfrequenzanstieg belegt. Aufgrund der Tatsache, dass ein zunehmender Anteil des Patientenkontingents gemäß den Empfehlungen der American Society of Anaesthesiologists (ASA) unter perioperativer β -Blockade steht, ist die Wertigkeit der klassischen Parameter der Hämodynamik zur Abschätzung der Narkosetiefe sicherlich eingeschränkt.

Diese zu beobachtenden Veränderungen der Hämodynamik deuten somit hauptsächlich indirekte Anästhetikawirkungen auf den kardio- vaskulären Regelmechanismus [4] an und spiegeln nicht die kortikale und subkortikale Aktivität wieder.

So konnte *Baumgartner* et al. [3] nachweisen, dass es bei intraoperativen Schmerzreizen unter der Anwendung von Sevoflurane zwar zu einer deutlichen Veränderung der hämodynamischen Parameter kommt, im Gegensatz dazu aber beinahe keine Modulation des zerebralen Funktionszustandes erkennbar ist. Er schließt daraus, dass eine vegetative Antwort- wie die einer Veränderung hämodynamischer Parameter - auf einen Schmerzreiz nicht mit einer Veränderung der Narkosetiefe einhergehen muss. Des Weiteren kann *Nakayama* et al. [42] belegen, dass es sowohl bei Applikation von Fentanyl als auch ohne diese bei nahezu konstantem BIS zu hämodynamischen Veränderungen kommen kann, die in der Gruppe ohne Fentanyl jedoch deutlicher hervortreten.

Auf Grundlage dieser Überlegung sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie ein auf dieser Basis weitergehender Beweis für die Thesen von *Baumgartner* et al. [3] und *Nakayama* et al. [42]. So kann hier belegt werden, dass weder zwischen den hämodynamischen Parametern systolischer Blutdruck und Herzfrequenz und dem BIS, noch zwischen den hämodynamischen Parametern systolischer Blutdruck und Herzfrequenz und dem AEPi eine Korrelation zu finden ist.

Dies gilt sowohl für Anwendung von Sevoflurane als auch für die Anwendung von Desflurane.

Ein wichtiger Abhängigkeitsfaktor für die diesbezügliche Verwertbarkeit der Daten scheint dabei wiederum die im Rahmen der hier vorliegenden Studie nur minimale Gabe von Remifentanyl mittels einer TCI zu sein. Dadurch wird die kortikale Aktivität nur geringfügig unterdrückt und es sind deutlichere Veränderungen des BIS und des AEPi messbar [9, 61].

Rampil et al. [49] untersuchte unter Anwendung von Thiopental die Spektrale Eckfrequenz (SEF) und den systolischen Blutdruck und beobachtete eine gleichzeitige Erhöhung von SEF und systolischem Blutdruck bei Beendigung der Anästhesie. Er kam zu dem Schluss, dass es einen generellen Zusammenhang zwischen Narkosetiefe, die er mit den dafür traditionellen hämodynamischen Parametern gleichsetzt, und dem EEG geben müsse. Somit gehen die Folgerungen aus den Daten dieser Studie weit über die ursprüngliche Vermutung von *Rampil* et al. [49] hinaus und widersprechen ihr sogar in Teilen, da in den Kurvenverläufen zwar die beschriebenen Veränderungen sichtbar sind, es aber bei statistischer Auswertung zu keiner Korrelation kommt.

Daraus ergibt sich, dass die hämodynamischen Variablen nur schlechte Indikatoren der Qualität der hypnotischen Komponente sein können und sich eine Funktion als Prädiktor einer folgenden Aufwachreaktion als Antwort auf einen Stimulus nicht bestätigen lässt. Diese

Folgerung entspricht den Ergebnissen von *Struys et al.* [64], der diesen Zusammenhang für die Anwendung von Propofol belegen konnte.

Die vorliegenden Daten dieser Studie zeigen, dass eine zeitliche Abfolge der Antwort-Zeiten auf ein intraoperatives Schmerzereignis besteht, da diese augenscheinlich zuerst im AEPi, dann im BIS und erst zuletzt in den hämodynamischen Parametern zum Ausdruck kommen. Eine erste Untersuchung diesbezüglich hat bereits *Kazama et al.* [28] mit dem Vergleich der zeitlichen Abfolge hämodynamischer Parameter und des BIS unternommen. Er kommt zum Ergebnis einer im Vergleich zum BIS protrahierten und gleichsinnigen Werteveränderung der hämodynamischen Parameter. Er definiert jedoch keinen festen, zeitlichen Abstand und stellt keine Korrelationen her. Für den AEPi wird dies in weitergehenden Studien zu klären sein.

4.3. Limitationen

Um noch aussagekräftigere Daten zu erhalten, müsste die Studie analgetikafrei durchgeführt werden [9, 61], dies entspricht allerdings nicht den Ansprüchen moderner Narkoseverfahren. Aufgrund der möglichen Verfälschung der Ergebnisse ist daher auch eine Anwendung von Analgetika jeglicher Genese in Bezug auf die Verwertbarkeit der Daten als fraglich zu bewerten, wodurch die verlässliche klinische Anwendung beschränkt wird. Dies spiegelt sich auch im hier verwandten Studiendesign wieder, in dem die Intensität des Schmerzreizes durch die Art des operativen Eingriffes bestimmt ist, ein Faktor, der bei schmerzhafteren visceralen Operationen die Qualität der Daten verändern und die Verwertbarkeit der Ergebnisse beeinflussen könnte.

Ein anderer, die klinische Anwendbarkeit einschränkender Gesichtspunkt lässt sich global mit patientenseitigen zentralen Nervenschäden umschreiben. Kann das für den BIS und den AEPi benötigte Datensignal des EEGs nicht oder nur verfälscht erfasst werden, ist eine korrekte geräteseitige Auswertung nicht möglich. Es käme bei einer Narkoseführung über den BIS oder die AEPi zu einer durch den Anästhesisten verursachten, aber ungewollten Fehlsteuerungen im Narkoseverlauf. Gleiches gilt für periphere Gehörstörungen, die eine Aufnahme des Stimulus für die Entstehung des AEPi verhindern.

Damit stellt die Definition der Ablesezeitpunkte eine weitere, die Datenqualität dieser Studie beschränkende Komponente dar. Da im klinischen Alltag eine erhebliche individuelle Empfindlichkeit auf Anästhetika und damit der Narkosetiefe insbesondere im Rahmen der Narkoseeinleitung und Narkoseausleitung besteht, ist die Wertigkeit von Messzeitpunkten kritisch zu hinterfragen, die wie in der hier vorliegenden Studie vom Anästhesisten nach seiner klinischen Erfahrung definiert und schließlich manuell erfasst werden müssen.

4.4. Fazit

Der Antwort auf die Frage, ob sich der AEPi zu dem in der Anästhesie gesuchten Instrument mit prädiktiven Aussagewert für intraoperative Wachreaktionen entwickeln kann, bleibt weiter offen. Auch die Studie von *Thornton* et al. [68] beschreibt einen Anstieg der Werte oft erst direkt zum Zeitpunkt des intraoperativen Ereignisses. Aufgrund der in der hier vorliegenden Studie erhobenen Daten bleibt nun der Schluss, den *Lehmann* et al. [31] in ähnlicher Weise zieht, dass anscheinend keines der verglichenen Verfahren in der Lage ist, die Narkosetiefe für einen folgenden Schmerzreiz ausreichend vorherzubestimmen.

Es besteht eine Korrelation zwischen Schmerzreiz und dem Anstieg des AEPi- allerdings erst mit einer zeitlichen Verzögerung. Daher ist eine Abschätzung einer ausreichenden Narkosetiefe für den zu erwartenden Schmerzreiz zurzeit noch nicht möglich.

5. Zusammenfassung

Bei den aktuell angewandten Formen der Kombinationsanästhesien besteht die Gemeinsamkeit, dass eine Beurteilung der Anästhesietiefe, vor allem der suffizienten Ausschaltung des Bewusstseins bei ausreichender Analgesie anhand von klinischen Zeichen erschwert ist. Dies begünstigt eine erhöhte Inzidenz unerwünschter, intraoperativer Wachepisoden. Neben diesen rein klinischen Zeichen dienen meist hämodynamische Parameter der Orientierung bei der Steuerung der Anästhesie. Aufgrund der zentralen Wirkung der Anästhetika besteht die Möglichkeit, mit Hilfe von Neuromonitoring- Verfahren die Anästhetikadosierung besser an den individuellen Bedarf anzupassen. Zwei nicht invasive Methoden, denen die Potenz diese Größen widerzuspiegeln zugeschrieben wird, sind das spontane und das reizevozierte, gemittelte Elektroenzephalogramm.

Untersucht wurden insgesamt 80 Patienten in zwei Gruppen zu je 40 Patienten, die sich einem elektiven unfallchirurgischen Eingriff mit geringem zu erwartendem Analgesie- Bedarf unterziehen mussten. Je nach randomisierter Zuteilung zu einer Untersuchungsgruppe kamen bei den Probanden neben dem standardisiert mittels Target- Controlled- Infusion applizierten Analgetikums die volatilen Anästhetika Sevoflurane und Desflurane zur Anwendung. Bei allen Patienten wurden im Wachzustand und während der Allgemeinanästhesie kontinuierlich der Bispektrale Index, der Index der Akustisch Evozierten Potentiale und hämodynamische Parameter wie systolischer und diastolischer Blutdruck wie auch die Herzfrequenz erfasst.

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit den Fragen, ob einerseits zwischen der beiden verwendeten gasförmigen Anästhetika Sevoflurane und Desflurane Unterschiede in der Erfassung durch den Bispektralen Index oder den Index der Akustisch Evozierten Potentiale erkennbar sind und andererseits, ob Unterschiede zwischen den für das Monitoring verwendeten Verfahren bestehen.

Von besonderem Interesse war, ob zwischen den erfassten hämodynamischen Parametern und den Werten des Bispektralen Index oder des Index der Akustisch Evozierten Potentiale ein Zusammenhang nachweisbar ist.

Es zeigten sich bei der Anwendung zwischen den verwendeten volatilen Anästhetika Sevoflurane und Desflurane keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Erfassung durch den Bispektralen Index und den Index der Akustisch Evozierten Potentiale.

Beim Vergleich der für das Monitoring verwendeten Verfahren konnten signifikante Unterschiede beschrieben werden. So gelang es zwar, eine gleichsinnige Änderung der Werte aufzuzeigen, doch es ergaben sich nahezu keinerlei Korrelationen der Verläufe der erfassten Parameter Bispektraler Index, Index der Akustisch Evozierten Potentiale und hämodynamischer Parameter wie systolischer und diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz bei Anwendung des jeweiligen volatilen Anästhetikums.

Es lässt sich schließlich festhalten, dass eine Überwachung der Narkosetiefe durch BIS oder AEPi bei Anwendung von Desflurane mit derselben Zuverlässigkeit durchführbar ist wie bei Sevoflurane. Des weitern kann nicht von einer Korrelation erfasster Werte der Hämodynamik auf die eines spontanen und eines reizevozierten, gemittelten Elektroenzephalogramm ausgegangen werden. Dies bedeutet in letzter Konsequenz auch, dass mittels der hämodynamischen Parameter unter einer Kombinationsanästhesie der Grad der Narkosetiefe nicht sicher ermittelbar ist. Daher ist ein intraoperatives Neuro-Monitoring- sei es durch den Bispektralen Index oder den Index der Akustisch Evozierten Potentiale- durch die leichte Interpretierbarkeit der Werte und die einfache technische Durchführung im Sinne eines anästhesiologischen, pharmakologischen Monitorings sinnvoll und wünschenswert.

6. Literaturverzeichnis

1. Absalom AR, Sutcliffe N, Kenny GN: Effects of the auditory stimuli of an auditory evoked potential system on levels of consciousness, and on the bispectral index; *Br J Anaesth* 87: 778-780 (2001)
2. Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS: The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with Sevoflurane in nitous oxide; *Anesth Analg* 92: 805-807 (2001)
3. Baumgartner A, Voit- Augustin H, Schwarz G, Kulier A, Fuchs G, Kaltenböck F: Bispektrale EEG- Analyse (BIS) im Vergleich zu hämodynamischen Parametern während Sevoflurananästhesie; *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 34: S. 140 (1999)
4. Beaussier M, Paugam C, Deriaz H, Mestari M, Chandon M, Sautet A, Lienhart A: Haemodynamic stability during moderate hypotensive anaesthesia for spinal surgery. A comparison between desflurane and isoflurane; *Acta Anaesthesiol Scand.* 44: 1154-1159 (2000)
5. Brunner MD, Nel MR, Fernandes R, Thornton C, Newton DE: Auditory evoked response during propofol anaesthesia after pre-induction with midazolam; *Br J Anaesth* 89: 325-327 (2002)
6. Chan MTV, Chin T: What does the bispectral EEG index monitor? *Eu J Anaesth*; 17: 146-148 (2000)
7. Ciofolo MJ, Reiz S: Circulatory effects of volatile anesthetic agents; *Minerva Anesthesiol.* 65: 232-238 (1999)
8. Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M.: Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value; *Anesth Analg* 91: 130-135 (2000)
9. Crabb I, Thornton C, Konieczko KM, Chan A, Aquilina R, Frazer N, Dore CJ, Newton DE: Remifentanil reduces auditory and somatosensory evoked responses during isoflurane anaesthesia in a dose-dependent manner; *Br J Anaesth* 76: 795-801 (1996)
10. Daunderer M, Schwender D: Messung der Narkosetiefe, Awareness und EEG; *Anaesthesist* 50: 231-241 (2001)
11. Davies FW, Mantzaridis H, Kenny GNC, Fischer AC: Middle latency auditory evoked potentials during repeated transitions from consciousness to unconsciousness; *Anaesthesia* 51: 107-113 (1996)

12. Debruyne F: Influence of age and hearing loss on the latency shifts of the auditory brainstem response as a result of increased stimulus rate. *Audiology* 25: 101-106 (1986)
13. Delalande I, Thomas D, Forzy G, Hautecoeur P, Gallois P: Diagnostic importance of middle latency auditory evoked potentials (MLAEP) in multiple sclerosis. *Neurophysiol Clin* 27: 293-299 (1997)
14. Detsch O: Intraoperative Wachheit: Monitoring und Vermeidung; *Anästhesiol Intensivmed* 42: 354 (2001)
15. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN: Prediction of movement at laryngeal mask airway insertion: comparison of auditory evoked potential index, bispectral index, spectral edge frequency and median frequency; *Br J Anaesth* 82: 203-207 (1999)
16. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN: 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 (1997)
17. Eger EI II, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Weiskopf RB: The effect of anesthetic duration on kinetic and recovery characteristics of desflurane versus Sevoflurane, and on kinetic characteristics of compound A, in volunteers. *Anesth Analg* 86: 414-421 (1998)
18. Evans JM: Clinical signs and autonomic responses. In: Rosen M, Lunn JM (eds); *Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia*; Butterworth, London, S 18-34 (1987)
19. Evans JM: Pain and awareness during general anaesthesia. *Lancet* 31: 1033 (1987)
20. Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN: Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Br J Anaesth* 80: 46-52 (1998)
21. Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN: Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia; *Br J Anaesth* 82: 672-678 (1999)
22. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel PS, Manberg P: Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group; *Anesthesiology* 87: 808-815 (1997)

23. Goto T, Nakata Y, Saito H, Ishiguro Y, Niimi Y, Morita S.: The midlatency auditory evoked potentials predict responsiveness to verbal commands in patients emerging from anesthesia with xenon, isoflurane, and sevoflurane but not with nitrous oxide; *Anesthesiology* 94: 782-789 (2001)
24. Guignard B, Coste C, Menigaux C, Chauvin M.: Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring; *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 308-314 (2001)
25. Johansen JW, Sebel PS: Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring; *Anesthesiology* 93: 1336-1344 (2000)
26. Jones RM, Cashman JM, Mant TGK: Clinical Impressions and cardiorespiratory effects of a new fluorinated inhalation anaesthetic, desflurane (I-653) in volunteers. *Br J Anaesth* 64: 11-15 (1990)
27. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K: Electroencephalographic derivatives as a tool for predict the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane; *Anesthesiology* 88: 642-650 (1998)
28. Kazama T, Ikeda K, Morita K, Kikura M, Doi M, Ikeda T, Kurita T, Nakajima Y.: 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 (1999)
29. Kochs E, Stockmanns G, Thornton C, Nahm W, Kalkman CJ: Wavelet analysis of middle latency auditory evoked responses: calculation of an index for detection of awareness during propofol administration; *Anesthesiology* 95: 1141-1150 (2001)
30. Kurita T, Doi M, Katoh T, Sano H, Sato S, Mantzaridis H, Kenny GN: Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and movement in response to skin incision during Sevoflurane anesthesia; *Anaesth* 95: 364-370 (2001)
31. Lehmann A, Thaler E, Boldt J: Is measuring the depth of anesthesia sensible? An overview on the currently available monitoring systems; *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*; 36: 683-692 (2001)
32. Leppmeier U: Akustisch evozierte Potentiale und Verlauf hämodynamischer Größen während Herzchirurgischer Eingriffe unter besonderer Berücksichtigung starker akustischer Reize, Flunitrazepam/ Fentanyl und Isofluran/ Fentanyl im Vergleich; Med. Dissertation, Ludwig- Maximilian- Universität zu München (1995)
33. Lowitzsch K, Maurer K, Hopf HC, Tackmann W, Claus D: Evozierte Potentiale bei Erwachsenen und Kindern; Georg Thieme, Stuttgart, S. 1-198 (1993)

34. Määttänen H, Anderson R, Uusijärvi J, Jakobsson J: Auditory evoked potential monitoring with the AAITM- index during spinal surgery: decreased Desflurane consumption; *Acta Anaesthesiol Scand* 46: 882-886 (2002)
35. Mantzaridis H, Kenny GN: Auditory evoked potential index: a quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anaesthesia. *Anaesthesia* 52: 1030- 1036 (1997)
36. Maurer K: Akustisch evozierte Potentiale in der audiologischen und neurologischen Diagnostik. In: Schramm J. (ed) *Evozierte Potentiale in der Praxis*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 213- 250 (1985)
37. Maurizi M: Middle- latency auditory components in response to clicks and low- and middle- frequency tone pips (0,5- 1,0 kHz). *Audiology* 23: 569- 580 (1984)
38. Mazze RI, Callan CM, Galvez ST, Delgado-Herreira I, Mayer DB: The Effects of Sevoflurane on serum creatinine and blood urea nitrogen concentrations: a retrospective, twenty- two center, comparative evaluation of renal function in adult surgical patients, *Anesth Analg* 90: 683-688 (2000)
39. Mertens MJ, Engbers FH, Burm AG, Vuyk J: Predictive performance of computer-controlled infusion of remifentanil during propofol/remifentanil anaesthesia; *Br J Anaesth* 90: 132-141 (2003)
40. Miller RD: *Anesthesia; Volume 1 Fourth Edition*, Churchill Livingstone, New York, S. 163-166 (1994)
41. Moermann N, Bonke B, Oosting J: Awareness and recall during anaesthesia *Anesthesiology* 79: 454-464 (1993)
42. Nakayama M, Ichinose H, Yamamoto S, Kanaya N, Namiki A: The effect of fentanyl on hemodynamic and bispectral index changes during anesthesia induction with Propofol; *J Clin Anesth* 14: 146-149 (2002)
43. Newton DE, Thornton C, Konieczko KM, Jordan C, Webster NR, Luff NP, Frith CD, Dore CJ: Auditory evoked response and awareness: a study in volunteers at sub-MAC concentrations of isoflurane; *Br J Anaesth* 69: 122-129 (1992)
44. Nietgen GW, Honemann CW, Chan CK, Kamatchi GL, Durieux ME: Volatile anaesthetics have differential effects on recombinant m1 and m3 muscarinic acetylcholine receptor function; *Br J Anaesth.* 81: 569-577 (1998)
45. Picker O, Scheeren TW, Arndt JO: Inhalation anaesthetics increase heart rate by decreasing cardiac vagal activity in dogs; *Br J Anaesth.* 87: 748-754 (2001)

46. Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R: Human auditory evoked potentials. 1.:Evaluation of components. *EEG Clin Neurophysiol* 36: 179-190 (1974)
47. Prys- Roberts C: Anästhesia: A practical or impractical construct? *Br J Anaesth* 59: 1341-1345 (1987)
48. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI: Bispectral EEG index during nitrous oxide administration; *Anesthesiology* 89: 671-677 (1998)
49. Rampil IJ, Matteo RS: Changes in EEG spectral edge frequency correlate with the hemodynamic response to laryngoscopy and intubation; *Anesthesiology* 67: 139-142 (1987)
50. Rampil IJ: A Primer for EEG Signal Processing in Anesthesia; *Anesthesiology* 89: 980-1002 (1998)
51. Recart A, Gasanova I, White PF, Thomas T, Ogunnaike B, Hamza M, Wang A: The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: a comparison of the auditory evoked potential and bispectral index devices with standard clinical practice; *Anesth Analg* 97: 1667-1674 (2003)
52. Rehberg B, Bouillon T, Zinserling J, Hoeft A: Comparative pharmacodynamic modeling of the electroencephalography-slowness effect of isoflurane, sevoflurane and desflurane. *Anesthesiology* 91: 397-405 (1999)
53. Rosow C, Manberg PJ: Bispectral Index Monitoring; *Anesthesiol Clin North America* 19: 1084-2098 (1998)
54. Sachs L: *Angewandte Statistik*; 7 Auflage; Springer, Berlin, Heidelberg, S. 56-84 (1992)
55. Schneider G, Sebel PS: Monitoring depth of anaesthesia; *EUR J Anaesthesiol Suppl* 15: 21-28 (1997)
56. Schraag S: Theoretical basis of target controlled anaesthesia: history, concept and clinical perspectives; *Best practise & research clinical anaesthesiology*, 15: 1-17 (2001)
57. Schwender D, Daunderer M, Klasing S, Finsterer U, Peter K: Power spectral analysis of the electroencephalogram during increasing end-expiratory concentrations of isoflurane, desflurane and sevoflurane; *Anaesthesia* 53: 335-342 (1998)
58. Schwender D, Kaiser A, Klasing S, Faber-Zülling E, Golling W, Pöppel E, Peter K: Midlatency auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery; *Anesthesiology* 80: 493-501 (1994)

59. Schwender D: Awareness during general anaesthesia- incidence, clinical relevance and monitoring; *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 111: 313-314 (1997)
60. Sebel PS, Ingram D, Flynn P, Rutherford C, Rogers H: Evoked potentials during isoflurane anaesthesia; *Br J Anaesth* 58: 580-585 (1986)
61. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PS, Manberg P.: A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect; *Anesth Analg* 84: 891-899 (1997)
62. Song D, Joshi GP, White PF: Titration of volatile anesthesia using bispectral index facilities recovery after ambulatory anesthesia; *Anesthesiology* 87: 842-848 (1997)
63. Strum DP, Eger EI: Partition coefficients for sevoflurane in human blood, saline and olive oil; *Anesth Analg* 66: 654-656 (1987)
64. Struys MM, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJ, Mestach C, Mortier EP: Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration; *Anesthesiology* 96: 803-816 (2002)
65. Tatsumi K, Hirai K, Furuya H, Okuda T: Effects of sevoflurane on the middle latency auditory evoked response and the electroencephalographic power spectrum; *Anesth Analg* 80: 940-943 (1995)
66. Thornton C, Konieczko KM, Jones JG, Jordan C, Dore C, Heneghan C: Effects of surgical stimulation on the auditory evoked response; *Br J Anaesth* 60: 372-378 (1988)
67. Thornton C, Konieczko KM, Knight AB, Kaul B, Jones JG, Dore CJ, White DC: Effect of propofol on the auditory evoked response and oesophageal contractility; *Br J Anaesth* 1989; 63:411-417
68. Thornton C, Sharpe RM: Evoked responses in Anaesthesia; *Br J Anaesth* 81: 771-781 (1998)
69. Thornton C: Evoked potentials in anaesthesia; *Eur J Anaesth* 8: 89-107 (1991)
70. Weiskopf RB, Eber EI II, Ionescu P, Yasuda N, Cahalan MK, Freire B, Peterson N, Lockhart SH, Rampil IJ, Laster M: Desflurane does not produce hepatic or renal injury in human volunteers, *Anesth Analg* 74: 570-574 (1992)
71. Yasuda N, Targ AG, Eger EI II: Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane and halothane in human tissues; *Anesth Analg* 69: 370-373 (1989)
72. Yli- Hankala A, Vakkuri A, Annala P, Korttila K: EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery; *Acta Anaesthesiol Scand* 43: 545-549 (1999)