

**Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

Einfluss von Sevofluran und schmerzhafter Stimuli auf spinale und zerebrale Parameter

**zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae**

(Dr.med.)

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin**

**von
Darja Kalisch
aus Lüneburg**

Gutachter:

1. Priv.-Doz. Dr. B. Rehberg-Klug
2. Priv.-Doz. Dr. H.-Chr. Wartenberg
3. Priv.-Doz. Dr. V. Schmieden

Datum der Promotion: 15.12.2006

Meinen Eltern, meinem Bruder und Axel Becker.

INHALT

Abkürzungen	6
<u>1. EINLEITUNG</u>	<u>7</u>
<u>2. MATERIAL UND METHODEN</u>	<u>16</u>
2.1. Patienten	16
Einschlußkriterien	16
Ausschlußkriterien	16
Patientenaufklärung	17
Untersuchung der Patienten	17
Gruppeneinteilung	17
2.2. F-Wellen	17
Definition	17
Meßmethode	18
Persistenz	19
2.3. EEG	21
Meßmethode	21
2.4. Narkosegerät	21
2.5. Narkosegas Sevofluran	22
2.6. Versuchsablauf	22
Vorbereitung der Patienten	22
Durchführung der Messungen	24
2.7. Statistik	28
Sevofluranbestimmung	28
Pharmakokinetisch-pharmakodynamisches Modell	28
Ke0 – die Äquilibrationskonstante	28
Das sigmoidale Emax-Modell	28
MAC _{tetanus} -Bestimmung	30
Prediction Probability	30
Prätetanische vs posttetanische Werte	31

3. ERGEBNISSE **32**

3.1. Patienten 32

3.2. Die Parameter im Verlauf 34

3.3. Die Konzentrations-Wirkungs-Kurven 35

Das pharmakokinetisch-pharmakodynamische Modell 35
Patientenkurven 37

3.4. Die MAC_{Tetanus} -Werte 40

3.5. Beeinflussung der Parameter durch tetanische Reize 41

3.6. Bewegung auf Schmerzreize: Vorhersagbar? 43

4. DISKUSSION **44**

Reaktionen des Patienten auf Schmerzreize führen bei spinalen Parametern zu stärkeren Änderungen als bei zerebralen. 48

5. ZUSAMMENFASSUNG **53**

Einleitung 53

Methodik 53

Ergebnisse 54

Schlussfolgerungen 54

6. LITERATUR **55**

7. LEBENS LAUF **66**

8. DANKSAGUNG **67**

9. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG **68**

10. TEILPUBLIKATIONEN **69**

Abkürzungen

ASA	Risikoeinstufung der American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispectralindex
C	Konzentration
EC ₅₀	Konzentration bei halbmaximalem Effekt
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Echokardiogramm
Ke0	Äquilibrationskonstante
MAC	minimale alveoläre Konzentration
λ	Steigungskonstante des sigmoidalen E _{max} -Modells
p	p-Wert; Wahrscheinlichkeit, fälschlich einen Unterschied anzunehmen
P _k	prediction probability
r ²	Bestimmtheitsmaß der Regression
SD	Standardabweichung
SEF ₉₅	spektrale Eckfrequenz bei 95%
Vol%	Volumenprozent
ZNS	zentrales Nervensystem

5. Zusammenfassung

Einleitung

Die Messung, Überwachung und Steuerung der Narkose ist ein zentrales Thema in der modernen Anästhesiologie. Es sind vermehrt Anstrengungen unternommen worden, Meßmethoden zu entwickeln, welche die einzelnen Komponenten der Narkose, .d.h. die Tiefe der Bewusstlosigkeit, die Immobilität des Patienten und andere Parameter objektivieren. Zu diesem Zweck wurden neben hämodynamischen und vegetativen Parametern bislang hauptsächlich Signale der Großhirnrinde wie das Electroencephalogramm (EEG) und akustisch evozierte Potentiale (AEP) verwendet. Studien weisen darauf hin, dass EEG-Parameter, wie der bispektrale Index BIS, mit dem Grad der Sedierung korrelieren und die Bewusstseinsausschaltung vorhersagen können. Eine Vorhersage über Bewegungen auf einen Schmerzreiz, wie den Hautschnitt, scheinen kortikale Parameter hingegen nicht treffen zu können. Die Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte weisen darauf hin, dass die Unterdrückung von Bewegungen auf Schmerzreize nicht auf der Ebene des Großhirns, sondern auf spinaler Ebene hervorgerufen wird.

Ein Parameter, der die spinale Erregbarkeit widerspiegelt, ist die F-Welle. Sie wird durch halogenierte Ether konzentrationsabhängig unterdrückt. Vergleichend zu den F-Wellen wurden zerebrale Parameter (BIS und SEF) untersucht. Für alle Parameter wurden Konzentrations-Wirkungs-Kurven ermittelt, die Veränderungen der Parameter durch den Schmerzreiz untersucht und schließlich die Vorhersagbarkeit der motorische Reaktionen auf einen Schmerzreiz durch die Messparameter bestimmt.

Methodik

Nach Zustimmung der Ethikkommission und schriftlicher Einwilligung wurde bei 27 Patienten präoperativ eine Sevofluranmononarkose durchgeführt. Die Narkose wurde zunächst bis zum Tolerieren einer Larynxmaske vertieft. Zu diesem Zeitpunkt waren die F-Wellen komplett unterdrückt. Die Narkose wurde bis zu Wiederauftreten der F-Wellen abgeflacht, dann für die bevorstehende Operation wieder vertieft. Aus den so erlangten Daten wurden mit Hilfe eines pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Modells die Konzentrations-Wirkungs-Kurven errechnet.

Bei sieben der Patientinnen wurden zusätzlich beim Abflachen der Narkose (in 0,2 Vol%-Schritten) so lange tetanische Reize gesetzt, bis es zu einer eindeutig positiven motorischen Reaktion kam. Mittels der logistischen Regression wurde dann die Konzentration ermittelt, bei der 50% der Patienten auf den Reiz motorisch reagierten ($MAC_{Tetanus}$).

Die Vorhersagbarkeit von motorischen Reaktionen anhand der Messparameter wurde mittels der prediction probability überprüft.

Ergebnisse

Bei allen 27 Patienten konnte die F-Welle kontinuierlich über die gesamte Messperiode ausgelöst werden. Die Wachwerte betragen für die F-Wellen-Amplituden $356 (\pm 185 \text{ SD}) \mu\text{V}$. Sevofluran unterdrückt die F-Wellen konzentrationsabhängig. Die Unterdrückung konnte gut durch das sigmoidale Modell mit dargestellt werden. ($r^2_{\text{Amplitude}} = 0,87$, $r^2_{\text{Persistenz}} = 0,91$).

Die Unterdrückung der F-Welle unterliegt einer signifikant steileren Konzentrations-Wirkungs-Beziehung als die der EEG-Parameter spektrale Eckfrequenz 95 (SEF₉₅) und bispektraler Index (BIS).

Dabei lag die EC₅₀ der F-Wellen-Amplitude mit 0,78 Vol% deutlich niedriger als die MAC_{Tetanus} (1,41 Vol%). Der EC₅₀-Wert der F-Wellen-Persistenz (1,4 Vol%) nähert sich der MAC weitgehend an.

Durch die tetanischen Reize kam es zu einem signifikanten Anstieg von F-Wellen-Amplitude und -Persistenz, während die EEG-Parameter BIS und SEF keine signifikanten Änderungen zeigten.

Die Vorhersagewahrscheinlichkeiten für die motorische Reaktion waren bei allen Parametern besser als der Zufall, zeigten jedoch keine wesentlichen Unterschiede zwischen zerebralen und spinalen Parametern.

Schlussfolgerungen

In dieser Studie wurde die konzentrationsabhängige Unterdrückung spinaler und zerebraler Parameter durch Sevofluran untersucht. Während jedoch die F-Wellen sowohl den Grad der Unterdrückung durch Sevofluran als auch den Grad der Aktivierung durch schmerzhafte Stimuli gut darstellen, kam es bei den zerebralen Parametern zu keiner Änderung durch schmerzhafte Stimuli. Der Wirkort der Unterdrückung schmerzhafter Stimuli durch Narkotika scheint somit weiter peripher und nicht im Zerebrum zu liegen.

In dieser Studie konnte anhand der F-Welle keine bessere Vorhersage über den Grad der Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize durch Sevofluran getroffen werden als durch bereits untersuchte Parameter wie EEG und vegetative Funktionen. Die F-Wellen sind daher kein geeigneter Parameter zur Messung der narkoseinduzierten Immobilität.

Weitere Studien sind erforderlich, auch im Vergleich zu bisher angewandten Methoden zur Bestimmung der „Narkosetiefe“, um neue Einsichten in die Mechanismen der Anästhetika zu erlangen. Könnten diese Fragen geklärt werden, würde dies zu einer deutlichen Vereinfachung des Narkoseregimes, zu einem effizienteren Einsatz der verwendeten Pharmaka und damit möglicherweise zu mehr Sicherheit und weniger Nebenwirkungen in der Anästhesie führen.

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

8. Danksagung

Danksagung

An dieser Stelle sei es mir gestattet, allen herzlich Dank zu sagen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD. Dr.med. Benno Rehberg-Klug für die Überlassung des Themas und die sehr gute Betreuung. Seine stets unkomplizierte und freundliche Beratung sowie seine konstruktive Kritik haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein außerordentlicher Dank gilt den Patientinnen, welche freiwillig und unentgeltlich an den Untersuchungen teilgenommen haben. Ich danke allen beteiligten Ärztinnen und Ärzten, Schwestern und Pflegern der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtsmedizin sowie der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin der Charité Campus Mitte für die Unterstützung dieser Arbeit.

Besonderer Dank gilt Frau Katja Fügener, für die gute Zusammenarbeit bei der Aufklärung der Patientinnen und Durchführung der Narkosen.

Mein weiterer Dank gilt Dr.med. J. Baars und Dr.med. M.Gruenewald.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, meinem Bruder, sowie allen Freunden und Verwandten für ihren Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit während der letzten Jahre. Ich danke M.Martinez für seine Hilfe vor allem bei der Wiederherstellung meiner durch einen Computerdefekt verlorengegangenen Daten.

Mein Dank geht auch an A.Becker, der mich vor allem in der letzten und schwierigsten Phase sehr unterstützte.

Vielen herzlichen Dank!!!

9. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Darja Kalisch, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Einfluss von Sevofluran und schmerzhafter Stimuli auf spinale und zerebrale Parameter“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 19.04.2006

D.Kalisch

10. Teilpublikationen

Publikation:

Baars JH; Kalisch D; Herold KF; Hadzidiakos DA; Rehberg B

Concentration-dependent suppression of F-waves by sevoflurane does not predict immobility to painful stimuli in humans.

Br J Anaesth 2005 Dec;95(6):789-97

Poster:

1. D. Kalisch, B. Rehberg-Klug, K. Fügner, W.J. Kox
Korreliert die Unterdrückung der F-Wellen unter Narkose mit der Immobilität auf Schmerzreize?
Hauptstadtkongress der Anästhesiologie und Intensivtherapie 2002
2. J. Baars, K. Fügner, B. Rehberg, M. Grünwald, D. Kalisch, W. Kox
Vergleich spinaler und zerebraler elektrophysiologischer Effekte von Sevofluran
Deutscher Anästhesiekongress 2002
Abstraktband DAK 2002 S.163