

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Einschlußkriterien

Diese Neuromonitoring-Studie wurde in der Klinik für Anästhesiologie im Universitätsklinikum Charité, Campus Mitte, der Humboldt-Universität Berlin durchgeführt.

Nach Zustimmung der Ethikkommission und schriftlicher Einwilligung wurden 39 Patientinnen der Klinik für Gynäkologie in die Studie einbezogen. Als Einschlusskriterien für die Aufnahme der Patientinnen in die Studie galten die Zugehörigkeit zur Gruppe I - II nach der Klassifikation der „American Society of Anesthesiologists“ und die Durchführung eines elektiven Eingriffs in Vollnarkose. Alle Patientinnen waren volljährig und einwilligungsfähig.

Ausschlußkriterien

Als Ausschlusskriterien galten:

- das Vorliegen einer absoluten oder relativen Kontraindikation für eine Sevoflurannarkose
- ein ASA-Status > II
- Neurologische oder neuro-muskuläre Erkrankungen
- Einnahme von neurogen wirksamen Substanzen, Drogen oder Alkohol
- Kontraindikationen für eine Maskeneinleitung, insbesondere vorhersehbar schwere Intubationsbedingungen, Refluxkrankheit, Adipositas permagna

Patientenaufklärung

Die Patienten wurden im Rahmen der Prämedikationsvisite am Tag vor der Operation über das geplante anästhesiologische Vorgehen und dessen Risiken sowie über den Ablauf und den Sinn der Studie ausführlich durch den Anästhesisten aufgeklärt. Alle gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung für die Durchführung der Vollnarkose und die zusätzliche Ableitung von EEG und F-Wellen.

Untersuchung der Patienten

Von allen Patienten wurden die Basischarakteristika wie Alter, Geschlecht, Größe, sowie die Diagnosen und Medikamente erfasst.

Gruppeneinteilung

1. Testphase: an diesen Patienten wurde zunächst die Methode Ausgetestet und optimiert. (n=16)
2. Gruppe I: diente der Erstellung der Konzentrations-Wirkungs-Kurven für Sevofluran in den unterschiedlichen Effektkompartimenten unter Ruhebedingungen (n=20)
3. Gruppe II: diente ebenfalls der Erstellung von Konzentrations-Wirkungskurven, zusätzlich erfolgte die wiederholte Tetanus-Stimulation als Simulation intraoperativer Reize wie dem Hautschnitt (n=7)

2.2. F-Wellen

Definition

Die F-Welle ist ein bei elektrischer Stimulation eines peripheren Nerven auftretendes Muskelantwortpotential infolge antidromer Erregung der Alphanotoneurone mit nachfolgender Impulsaussendung.

F-Wellen sind variabel in Latenz, Amplitude, Konfiguration und Persistenz.

(Persistenz = Anzahl der messbaren F-Wellen / Anzahl der Stimuli) (99)

Meßmethode

Zur Auslösung der F-Wellen diente ein Neuropack „Four mini“ Gerät der Firma Nihon Kohden (Nihon Kohden Corporation, Tokio, Japan). Dieses Gerät verfügt über ein werksseitig installiertes Programm zur Auslösung und Aufzeichnung der F-Wellen. Die Stimulation erfolgte mit Rechteckimpulsen von 0,2 ms Dauer und einer Frequenz von 0,2 Hz. Gleichzeitig wurden die Daten des Neuropack bis 100 ms nach dem Stimulus getriggert an ein Notebook gesandt, welches kontinuierlich alle 5 Sekunden die Messwerte mittels der DASyLab[®] Software (Firma Datalog, Mönchengladbach, Deutschland) registrierte.

Die Ableitung der F-Wellen erfolgte als Muskelsummapotential des M. abductor hallucis nach supramaximaler Stimulation des N. tibialis posterior. An den Ableit- und Stimulationspunkten wurden die Haut mit einer Abrasivpaste (Omni-Prep[®] Paste, Weaver & Company, Aurora CO, USA) entfettet und aufgeraut. Als Oberflächenelektroden für die Stimulation und Ableitung dienten Ag/AgCl-Selbstklebeelektroden („blue sensor“ Medicotest S/A, Istrykke, Dänemark).

Für die Ableitung des Elektromyogramms wurde eine Messelektrode über dem Muskelbauch des M. abductor hallucis und eine weitere über der Sehne desselben Muskels angebracht. Der Übergangswiderstand war stets kleiner als 5 kOhm. Die Erdungselektrode wurde auf dem Fußrücken aufgeklebt.

Zum Aufsuchen der Stimulationspunkte wurde zunächst mit einer bipolaren Handelektrode der N. tibialis posterior hinter dem medialen Malleolus aufgesucht. Bei konstanter Auslösung der F-Wellen wurde der Stimulationsort markiert und dort in einem Abstand von 4 cm zwei Stimulationselektroden über dem N. tibialis posterior platziert. Die Kathode wurde dabei proximal der Anode aufgeklebt, um einen anodalen Block zu vermeiden.

Die Patientin wurde aufgefordert, sich zu entspannen und sich nicht mehr zu bewegen. Anschließend wurde die Reizstärke erhöht. Die Stimulation wurde als supramaximal gewertet, wenn sich die Amplitude der direkten Muskelantwort (M-Welle) nicht weiter vergrößerte. Die so ermittelte supramaximale Stimulationsstärke wurde nochmals um mindestens 20% gesteigert und dann während der gesamten Messung beibehalten.

Die Ableitung der Signale erfolgte über dem M. abductor hallucis mit einer Empfindlichkeit von 100 mV/DIV.

Zur Abgrenzung der F-Wellen vom Hintergrundrauschen wurden nur in einem Zeitrahmen von 40-80 ms nach Stimulus auftretende, 0.05 mV überschreitende Erhebungen von der Grundlinie gewertet, denen eine M-Welle vorausging.

Persistenz

Die Persistenzen der F-Wellen wurde nach der Messung anhand der folgenden Formel errechnet:

$$\text{Persistenz} = \frac{\text{Anzahl der F-Wellen}}{\text{Anzahl der Stimuli}}$$

Dabei wurde jeweils über 8 Stimuli gemittelt. (siehe auch Abb. 4+5)

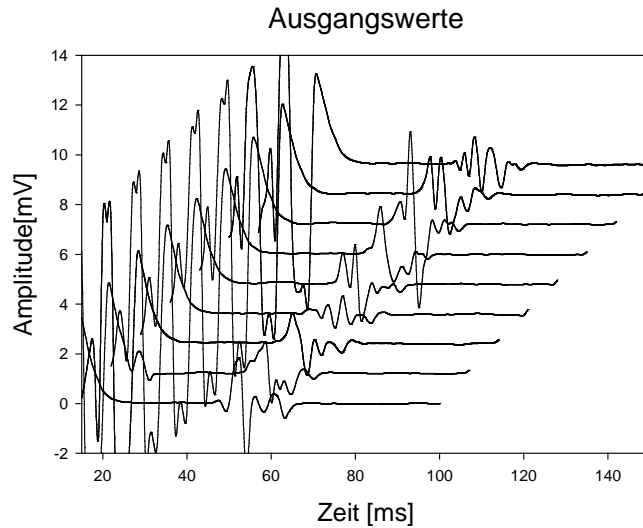


Abbildung 4:

F-Wellen am Anfang der Messung ohne Sevofluran. Die Wellen sind in Form und Amplitude schon intraindividuell sehr unterschiedlich.

Die Persistenz beträgt am Anfang der Messung 100%, auf jeden Stimulus folgt eine F-Welle.

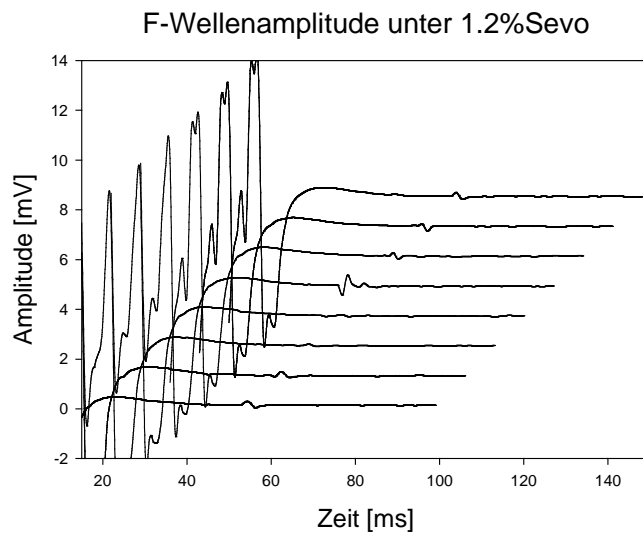


Abbildung 5:

F-Wellen bei 1,2 Vol% Sevofluran. Nicht auf jeden Reiz folgt eine F-Welle. Die Persistenz beträgt 0,75. Die F-Wellen Amplituden sind kleiner als die Ausgangswerte.

2.3. EEG

Meßmethode

Zur Auslösung und Ableitung der EEG-Parameter diente ein A-1000™ EEG Monitor der Firma Aspect Medical Systems, Inc. (Framingham MA, USA). Der BIS-Monitor verfügt über eine Software, welche die Roh-EEG-Daten direkt auswertet und über ein Display konstant den BIS (Version B31v02) und die SEF₉₅ (in Hz) anzeigt.

Die EEG-Ableitung erfolgte frontopolar mittels Klebeelektroden auf der Stirn. Die Stirnhaut der Patientinnen wurde mittels Abrasiv-Paste entfettet und aufgeraut. Als Elektroden dienten Ag/AgCl-Selbstklebeelektroden („blue sensor“ Medicotest S/A, Istrykke, Dänemark). Die Ableitung erfolgte, wie von der Herstellerfirma beschrieben, mittels einer Oberflächen-elektrode jeweils in der linken und rechten seitlichen Stirnregion (FpzA1, FpzA2), einer Referenzelektrode in der Medianlinie der Stirn und einer Erdungselektrode seitlich der Referenzelektrode. Anhand des Impedanztests am Aspect-Monitor wurde die korrekte Funktion der Elektroden überprüft.

2.4. Narkosegerät

Das transportable Narkosesystem Ohmeda Modulus® CD (Madison WI, USA) verfügt über Messverfahren und Anzeigen für die endexpiratorische Konzentration von Narkosegasen, Herzfrequenz, Blutdruck, Pulsoxymetrie, Kapnometrie und Beatmungsparameter.

Die Konzentrationsmessung von Sevofluran erfolgte über ein eingebautes Spektrophotometer (Messgenauigkeit 0,1 – 0,2 Vol%). Die Sevoflurankonzentration wurde mittels eines Verdampfers manuell reguliert. Über ein integriertes Diskettenlaufwerk wurden alle Daten des Narkosegerätes kontinuierlich alle 20 Sekunden aufgezeichnet.

2.5. Narkosegas Sevofluran

Als Narkosegas diente Sevofluran (Sevorane®, Abott GmbH Wiesbaden, Deutschland). Sevofluran [Fluormethyl-2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)äthyl-Äther] ist ein im Jahr 1995 in Deutschland zugelassenes Narkosegas. Chemisch ist Sevofluran ein mit sieben, „sevo“, Fluor-Atomen halogenerter Methyl-Äther. Durch seinen niedrigen Blut/Gas- und Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten lässt sich mit Sevofluran die alveoläre Narkosegaskonzentration gut kontrollieren (15). Bei Einleitung der Narkose erfolgt ein schneller Anstieg der Narkosegaskonzentration im Blut und ZNS/Rückenmark, also den Effektkompartimenten, welches für die Studie ein wichtiges Kriterium ist. Gleichzeitig sorgen die niedrigen Blut/Gas- und Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten für ein zügiges Erwachen nach Beendigung der Narkosegaszufuhr (97).

Sevofluran ist eine stabile Reinsubstanz und somit frei von Stabilisatoren und Konservierungsstoffen und lässt sich über herkömmliche Narkosegasverdampfer applizieren. Im Vergleich zu anderen volatilen Anästhetika, wie Enfluran, sind die hämodynamischen Veränderungen geringer ausgeprägt (44). Aufgrund seines angenehmeren Geruchs und seiner geringen Schleimhautirritation wird Sevofluran gerne in der Kinderanästhesie eingesetzt.

2.6. Versuchsablauf

Vorbereitung der Patienten

Alle Patienten wurden routinemäßig vom Stationspersonal auf die Operation vorbereitet. Die Patienten konnten auf eigenen Wunsch bis 22:00 Uhr des Vortages zur Beruhigung 1mg Flunitrazepam (Rohypnol®, Hoffmann-LA Roche AG, Granzach-Whylen, Deutschland) bekommen. Eine weitere Prämedikation erfolgte nicht.

Die wachen, orientierten und nüchternen Patienten wurden auf dem Rücken liegend in den OP-Vorbereitungsraum der Anästhesie gebracht. Dort wurden sie an das transportable Narkosesystem Ohmeda Modulus® CD angeschlossen. So konnten EKG, Blutgaswerte und Blutdruck kontinuierlich überwacht werden. Eine Venenverweilkanüle wurde in eine periphere Armvene gelegt und darüber eine kristalloide Lösung verabreicht. Die Messelektroden für die F-Wellen und das EEG wurden angebracht und überprüft. Reizstärke, Frequenz und Position der Elektroden wurden eingestellt und während der gesamten Messung nicht mehr verändert. Die Vitalparameter - einschließlich der Körpertemperatur – wurden während der Messung in engen Grenzen konstant gehalten.

Durchführung der Messungen

Gruppe I: 20 Patienten

Alle Messungen fanden vor Operationsbeginn statt, um unkontrollierte Reize auf die Patientinnen zu vermeiden. Durch die Wahl einer Sevofluran-Mononarkose konnte auf den Einsatz anderer Medikamente und Anästhetika verzichtet werden. Alle Messungen erfolgten nach einem festen Protokoll.

Die Patientinnen wurden aufgefordert, sich zu entspannen und sich nicht mehr zu bewegen, während die Ruhewerte der F-Wellen und des EEGs registriert wurden. Nach dreiminütiger Präoxygenierung über eine Beatmungsmaske wurde die Narkose mit Sevofluran eingeleitet und rasch vertieft. Nach der Exzitationsphase und bei Erreichen einer endexpiratorischen Konzentration von etwa 4,5 Vol% wurde den Patientinnen eine Larynxmaske eingesetzt. Zu diesem Zeitpunkt waren die F-Wellen in der Regel nicht mehr messbar.

In den wenigen Ausnahmefällen, in denen die Wellen noch vorhanden waren, wurde die Sevoflurankonzentration beibehalten oder bei Weiterbestehen der F-Wellen vertieft. Nach vollständiger Unterdrückung der F-Wellen wurde die Narkose bis zum Wiederauftreten der F-Wellen abgeflacht und anschließend erneut vertieft und nach Abschluss der Messung bei Bedarf intubiert.

Durch das Durchlaufen aller Sevoflurankonzentrationen (sowohl auf- als auch absteigend) war es möglich, für jeden Patienten eine komplette Konzentrations-Wirkungs-Kurve zu erstellen (s. Abb.6).

Versuchsablauf Gruppe I

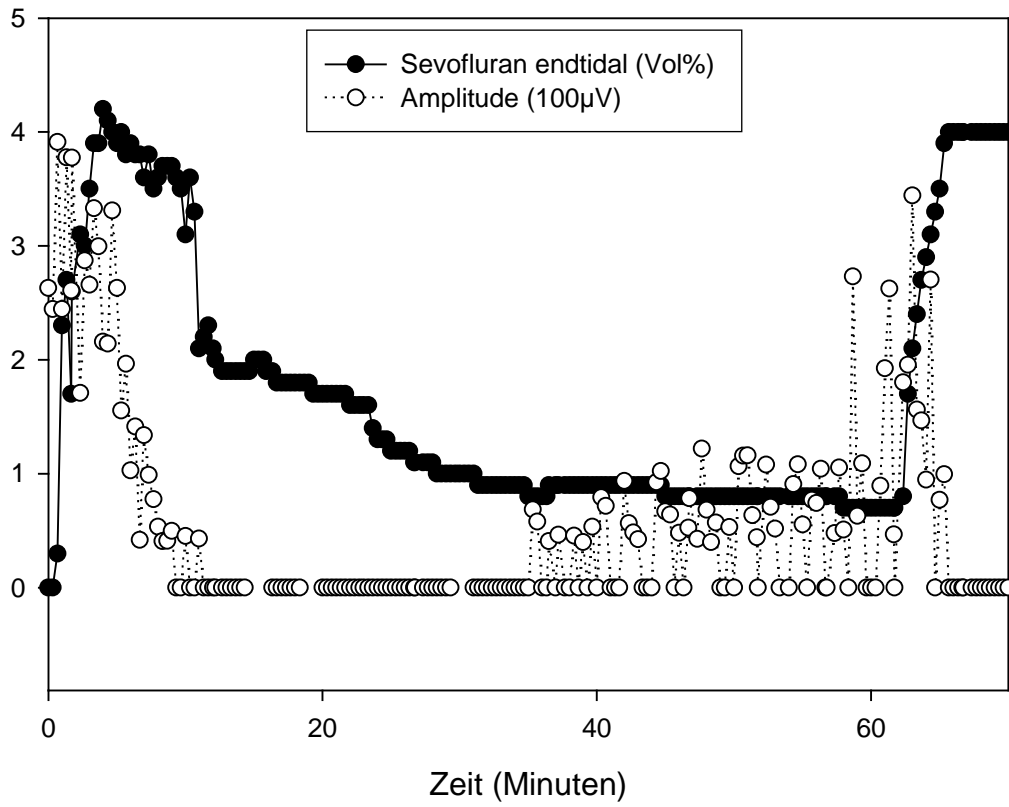


Abb.6: Exemplarischer Versuchsablauf eines Patienten der Gruppe I
Sevofluran endtidal: schwarze Punkte, F-Wellen-Amplitude: weiße Punkte

Gruppe II: 7 Patienten

Bei der 2. Gruppe wurden zusätzlich beim Abflachen der Narkose in 0,2 Vol%-Schritten Schmerzreize in Form eines elektrisch ausgelösten tetanischen Reizes gesetzt. Der Vorgang wurde so lange wiederholt, bis es zu einer positiven motorischen Reaktion kam (Abb.7). Die Auslösung des Tetanusreizes erfolgte manuell durch einen peripheren Nervenstimulator (Innervator, Fisher&Paykel Electronics Ltd., Auckland, Neuseeland): An der volaren Ulnarseite des distalen Unterarms wurden zwei Oberflächenelektroden im Abstand von 5 cm aufgeklebt, über die 5 Sekunden lang mit 60mA und 50 Hz stimuliert wurde.(3)

Die Reaktion auf den Reiz wurde nach dem „Alles-oder-Nichts“-Prinzip gewertet. Dabei richtete sich die Beurteilung nach den von Eger aufgestellten Kriterien zur Ermittlung der MAC (24). Als positive motorische Reaktion galten grobe, gezielte Muskelbewegungen der Extremitäten. Stimulationsbedingte Kontraktionen des ipsilateralen Arms sowie Zucken und Drehen im Kopfbereich wurden als negative motorische Reaktionen gewertet. Bei Weckreaktionen wurde die Narkose kurzzeitig vertieft, dann bis zum Auftreten der F-Wellen abgeflacht und wieder vertieft. Nach der letzten Vertiefung der Narkose wurde die Studie beendet und die Patientin an das Operationsteam übergeben.

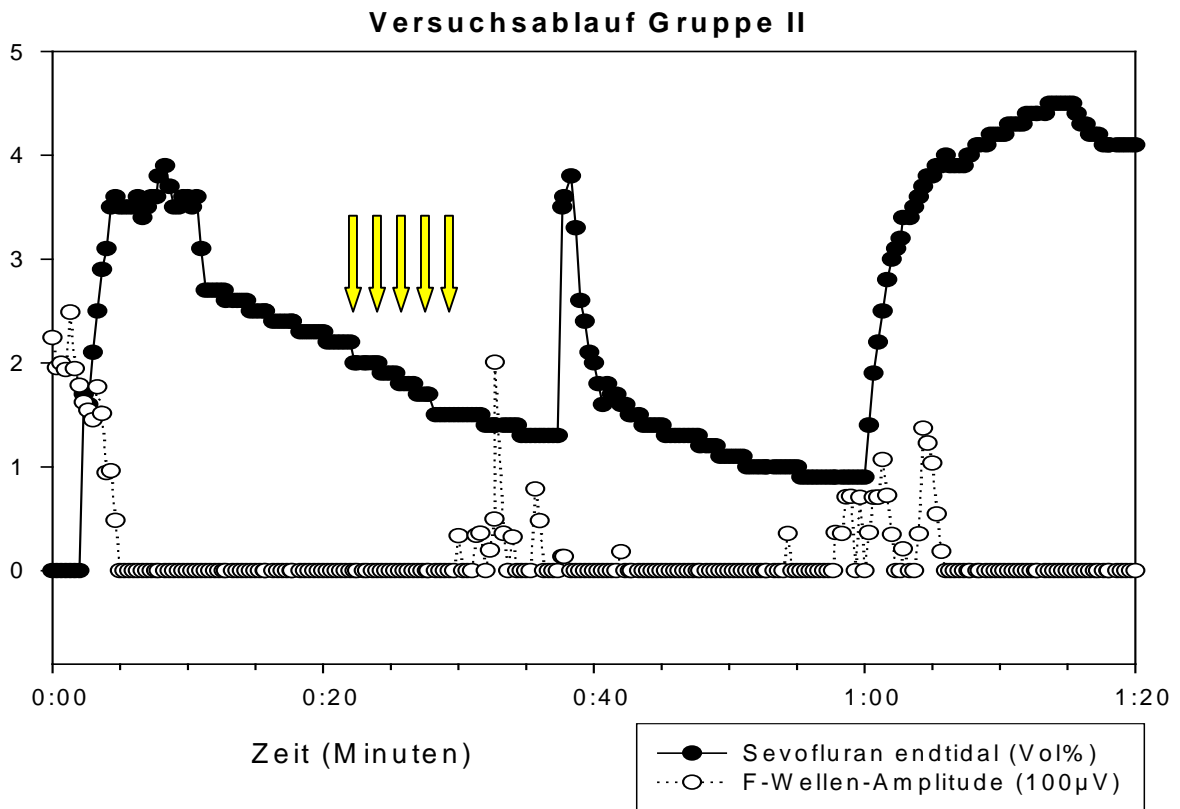


Abbildung 7: Dargestellt ist exemplarisch der Versuchsablauf eines Patienten der Gruppe 2.

Die Pfeile symbolisieren die an diesen Zeitpunkten gesetzten tetanischen Reize, die schwarzen Punkte die endtidale Sevoflurankonzentration, die weißen Punkte die F-Wellen-Amplitude

2.7. Statistik

Die aufgezeichneten Daten wurden nach der Messung ausgewertet. Ausgeschlossen wurden dabei Daten der Exzitationsphase und Daten, die eindeutig durch äußere Manipulationen beeinflusst waren. Des Weiteren konnten die EEG-Werte während der burst-suppression-Phasen nicht verwendet werden.

Sevofluranbestimmung

Die Sevoflurankonzentration wurde alle 20 Sekunden in- und expiratorisch von einem Modulus-Gerät gemessen, dessen Kalibrierung automatisch erfolgte. Die Auswertung der Amplituden der evozierten Potentiale (spinal wie kortikal) und der Persistenzen der F-Wellen erfolgte manuell offline. Hierbei wurde eine visuelle Artefakterkennung durchgeführt. Als Artefakte wurden alle burst-suppression-Phasen sowie durch äußere Reize erzeugte Potentialschwankungen gewertet. Die Parameter der evozierten Potentiale wurden dann zeitlich den Anästhetikakonzentrationen zugeordnet.

Pharmakokinetisch-pharmakodynamisches Modell

Ke0 – die Äquilibrationskonstante

Für volatile Anästhetika reduziert sich die pharmakokinetische Analyse auf den sog. „link“-Parameter ke_0 , der die Äquilibration zwischen alveolären Konzentrationen und Konzentration im jeweiligen Effektkompartiment beschreibt und der zusammen mit den pharmakokinetischen Parametern bestimmt wird (81).

Aus dem ke_0 -Wert kann dann die Halbwertszeit bestimmt werden: $t_{1/2} = \ln(2) / ke_0$.

Das sigmoidale Emax-Modell

Als pharmakodynamisches Modell wird ein fraktionelles Emax-Modell (89) verwendet, das durch die Parameter Ausgangseffekt (E_0), Maximaleffekt (E_{max}) und Steigungsfaktor (λ) charakterisiert ist (Abb.8).

$$E = E_0 - (E_{\max} * C^\lambda / (EC_{50}^\lambda + C^\lambda))$$

Bei diesem Modell werden die Effekte gegen die an- und absteigenden Konzentrationen aufgetragen. Die dadurch entstandene Hysterese-Schleife wurde mittels Microsoft Excel-Solver-Software (Microsoft, Redmond WA, USA) kollabiert und so für jede Patientin eine individuelle Konzentrations-Wirkungs-Beziehung ermittelt.

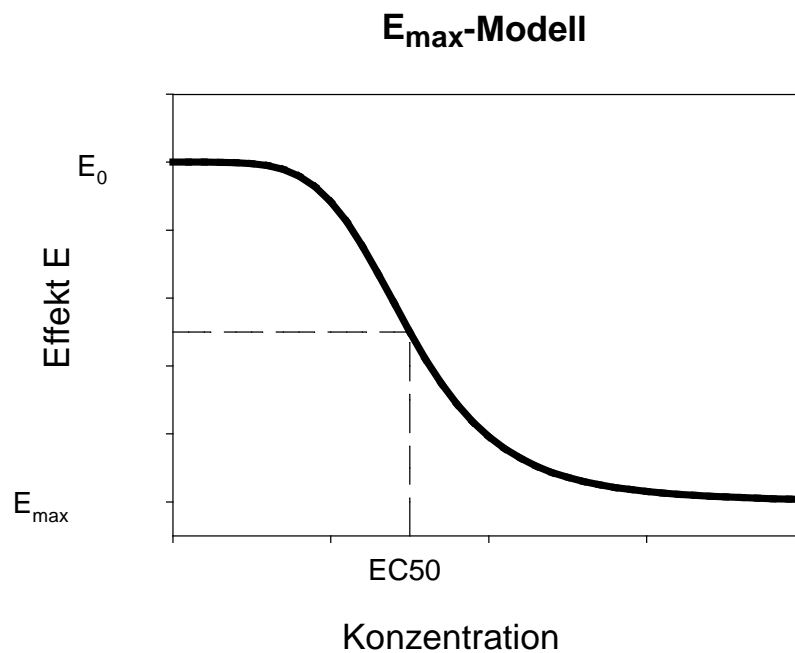


Abbildung 8: Das E_{max}-Modell

Dargestellt ist die durch Kollabieren der Hystereseschleife entstandene Konzentrations-Wirkungs-Beziehung, aus der man beim halbmaximalen Effekt die EC 50 ablesen kann.

MAC_{tetanus}-Bestimmung

In dieser Studie wurden sowohl die individuellen MAC-Werte als auch der Gesamt-MAC für Gruppe II berechnet.

Die Berechnung der individuellen MAC-Werte erfolgte als Mittelwert der letzten Konzentration ohne motorische Reaktion und der ersten Konzentration mit motorischer Reaktion auf den tetanischen Reiz.

Die Berechnung des Gesamt-MAC-Wertes erfolgte mittels logistischer Regression (32).

Prediction Probability

Um die Vorhersagbarkeit von motorischen Reaktionen auf Schmerzreize anhand der gemessenen Parameter vergleichen zu können, wurde die von Smith et. al. entwickelte „Prediction Probability“ (P_K -Wert) angewandt (92). Die „Prediction Probability“ ist ein Maß für die Assoziation zwischen einer stetigen und einer ordinalen Variablen und leitet sich von der durch Kim beschriebenen Methode zur Messung ordinaler Assoziation ab. Die Einteilung in eine Ordinalskala ist wichtig, da „Narkosetiefe“ keinen messbaren linearen Wert besitzt, sondern meistens eine positive oder negative Reaktion auf einen Reiz darstellt, wie die Reaktion auf Ansprache, Hautschnitt oder Tetanus-Reiz. Der P_K -Wert nimmt einen Wert zwischen 0 und 1 ein. Ein Wert von $P_K = 0,5$ bedeutet, der Indikator sagt nur in 50 Prozent der Fälle die „Narkosetiefe“ richtig vorher, also rein zufällig. Ein Wert von $P_K = 0$ oder $P_K = 1$ bedeutet, dass der Indikator in 100 Prozent der Fälle die „Narkosetiefe“ richtig darstellt. Die „Prediction Probability“ lässt neben der Berechnung des P_K -Wertes auch die Berechnung des Standardfehlers mittels Jackknife-Methode zu. Um zu testen, ob sich die ermittelten P_K -Werte unterscheiden, wurde eine Jackknife-Analyse für paarige Stichproben durchgeführt. Zur Berechnung des P_K -Wertes und des Standardfehlers diente ein von Smith et al. entwickeltes Makro (PKMACRO) für Microsoft Excel 4.0 (Microsoft, Redmond, WA).

Prätetanische vs posttetanische Werte

Die prätetanischen Werte von F-Wellen-Amplitude, BIS, SEF₉₅, frontalem EMG und Herzfrequenz wurden mit den posttetanischen Werten anhand des Friedmann-Tests verglichen.

Um eine Reaktion der einzelnen Messparameter auf den schmerzhaften Stimulus zu erfassen, wurden die Messparameter zum Zeitpunkt 10 Sekunden vor dem Tetanus jeweils mit denen zu den Zeitpunkten 5, 10 und 15 Sekunden nach dem Tetanus mittels Friedman-Test verglichen. Ein signifikanter Unterschied bestand bei $p < 0,05$. Bei signifikantem Friedman-Test wurde weiterhin ein Post-hoc-Dunn's-Test durchgeführt, um die Werte der einzelnen posttetanischen Zeitpunkte mit dem Wert 2 Minuten vor dem Tetanus zu vergleichen. Es wurde auch geprüft, ob sich die Werte der Patientinnen, welche sich auf den Reiz bewegten zu denen die sich nicht bewegten, unterscheiden.

Zur Auswertung diente das Statistik-Programm SPSS.