

## 4. Diskussion

Ein wichtiger Aspekt bei der Narkose ist die Immobilität des Patienten (51). Ist diese nicht sicher gewährleistet, kann eine Muskelanspannung des Patienten fatale Folgen für den Ausgang der Operation haben.

Ein geeigneter Parameter zur Bestimmung des Immobilitätsgrades des Patienten unter Narkose existiert bislang nicht. Auch Wirkort und Wirkmechanismus der Narkotika-induzierten Immobilität sind noch nicht gänzlich verstanden.

Es gibt Hinweise darauf, dass die narkoseinduzierte Immobilität auf Rückenmarksebene vermittelt wird (8,23,71,75), jedoch auch einige Hinweise auf eine Korrelation der Immobilität zu zerebralen Parametern (43,87,94) .

Um die Aussagekraft der bislang vorgeschlagenen Parameter zu testen und zu vergleichen, untersuchte die vorliegende Studie unterschiedliche zerebrale und spinale Parameter und verglich deren Änderungen durch eine Sevofluran-Mononarkose sowie durch Schmerzreize. Dazu wurden zunächst die Konzentrations-Wirkungs-Kurven für die jeweiligen Effektkompartimente bestimmt.

Als spinaler Parameter wurde die F-Welle verwendet (64,98,99). Die F-Wellen konnten bei allen Patienten während der gesamten Studiendauer ausgelöst und gemessen werden. Die Stimulationsfrequenz betrug 0,2 Hz.

Die Wachwerte der F-Welle lagen bei  $356 \pm 185 \mu\text{V}$ . Dadurch, dass stets nur wenige Neurone des Pools und diese auch nur mit geringer Wahrscheinlichkeit erregt werden, sind die F-Wellen sowohl in ihrer Amplitude als auch in ihrem Aussehen sehr variabel (64,98).

Ein Parameter mit geringerer Schwankungsbreite bei den Ausgangswerten und somit leichter Zuweisbarkeit von Schwellenwerten ist die Persistenz der F-Wellen. Sie betrug bei allen Patienten im Wachzustand 100%.

Für die Patienten wurden mit Hilfe des Emax-Modells (81,89) die jeweiligen Konzentrations-Wirkungs-Kurven der F-Wellen bestimmt.

Die dabei ermittelten Bestimmtheitsmaße (Amplitude: 0,87, Persistenz: 0,91) implizieren, dass die Konzentrations-Wirkungs-Kurven mittels des hier angewandten Emax-Modells gut dargestellt werden, was die erste Hypothese bestätigt:

### **Der Grad der Unterdrückung spinaler Parameter (F-Welle) korreliert mit der Narkosegaskonzentration im Effektkompartiment**

Während die F-Wellen-Amplitude abhängig von der Größe und Anzahl der Motoneuron-Pools (25) und der Erregbarkeit der Motoneurone (26) ist, zeigt die Persistenz die antidrome Erregbarkeit der Motoneurone an (25,45). Werden wie in dieser Studie F-Wellen-Amplitude und –Persistenz konzentrationsabhängig durch Narkotika unterdrückt, lässt dies auf eine narkoseinduzierte verminderte Erregbarkeit des Motoneuronpools schließen (38,49).

Die Amplitude der M-Welle, sowie die Latenzen von F- und M-Welle blieben während des gesamten Versuchsablaufs weitgehend konstant, so dass davon ausgegangen werden kann, dass Sevofluran keinen Einfluss auf die NLG oder die Übertragung an der motorischen Endplatte hat (63). Der Ort der Unterdrückung motorischer Reaktionen liegt demnach weiter zentral entweder im Rückenmark oder anderen Strukturen des ZNS, wie z.B. dem Großhirn.

Auch für zerebrale Parameter (BIS und SEF) wurden Konzentrations-Wirkungs-Kurven ermittelt. Dabei kam es während der burst-suppression-Phasen trotz der sehr tiefen Narkose zu einem fehlerhaften Anstieg der BIS-Werte wie bei einer Abflachung der Narkose (2). Diese Werte konnten nicht in die Auswertung miteinbezogen werden. Es flossen somit kaum BIS-Werte aus den Bereichen hoher Narkosegaskonzentrationen in die Auswertung ein. Inwieweit dies den Kurvenverlauf und somit die Auswertung beeinflusste kann nur in weiteren Studien mit einem weiterentwickelten EEG-Monitor geklärt werden. Die hohen Bestimmtheitsmasse lassen jedoch darauf schließen, dass die Datenmenge trotz dieser Artefakte zur Berechnung der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung ausreichte.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass sich dasselbe sigmoidale Modell für die Beschreibung der Suppression sowohl von EEG-Parametern als auch der F-Wellen durch Sevofluran anwenden lässt.

Vorangegangene Studien konnten ebenfalls eine konzentrationsabhängige Unterdrückung unterschiedlicher spinaler und zerebraler Parameter nachweisen (4-9,66,76,77,102). In einer kürzlich mit Sevofluran durchgeführten Studie wurde dabei als spinaler Parameter der H-Reflex verwendet. Sowohl der Steigungsparameter ( $n_{F\text{-Welle}} = 4,66$  und  $n_{H\text{-Reflex}} = 4,3$ ) als auch die Halbwertszeit ( $t_{1/2}$  der F-Welle = 5,4 Min. und  $t_{1/2}$  des H-Reflexes = 5,2 Min.) von F-Welle und H-Reflex sind sehr ähnlich. Einzig in der  $EC_{50}$  unterscheiden sich die Kurven deutlich ( $EC_{50}$  der F-Welle = 0,78 Vol%,  $EC_{50}$  des H-Reflexes = 1,5 Vol%). Die F-Welle wird somit bereits durch deutlich niedrigeren Narkosegaskonzentrationen unterdrückt als der H-Reflex.

In einer Arbeit an freiwilligen Probanden zeigten Kammer et al., dass die spinalen Parameter bereits bei subanästhetischen Konzentrationen von Sevofluran deutlich unterdrückt werden. Die SEF95 wurde durch diese Konzentrationen kaum verändert. (39).

Der in der vorliegenden Studie im Vergleich zu den zerebralen Parametern signifikant niedrigere  $EC_{50}$ -Wert für die F-Welle-Amplitude deutet ebenfalls daraufhin, dass die F-Wellen bereits bei niedrigeren Sevofluran-Konzentrationen unterdrückt werden als SEF und BIS. Die Ergebnisse von Kammer et al konnten somit bestätigt werden.

Die Halbwertszeiten waren für die zerebralen Parameter kürzer als für die F-Welle. Insbesondere die  $t_{1/2}$  der SEF. Dies spricht für ein schnelleres Anflutungsverhalten von Sevofluran im Zerebrum.

Dieser Unterschied könnte erklären, warum es nach Maskeneinleitung bei EEG-Werten, die eine tiefe Sedation anzeigen, dennoch zu motorischen Reaktionen auf äußere Reize, z.B. das Legen eines intravenösen Zuganges, kommen kann.

All diese Unterschiede zwischen zerebralen Parametern und spinalen Parametern können als Hinweis darauf gedeutet werden, dass es sich hier um unterschiedliche Effektkompartimente oder unterschiedliche Wirkmechanismen handelt. Sevofluran scheint auf Rückenmarksebene andere pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Eigenschaften aufzuweisen als zerebral, was in dem An- und Abflutungsverhalten von Sevofluran in dem entsprechenden Effektkompartiment (in Abhängigkeit von der Durchblutung, dem Volumen des Effektkompartiments und anderer Parameter) oder in den Eigenschaften der unterschiedlichen Neurone begründet sein könnte.

Die „Narkosetiefe“ stellt eine Balance zwischen Unterdrückung und Aktivierung dar. Ein Parameter, welcher Narkosetiefe messen kann, sollte dieses Gleichgewicht widerspiegeln. Änderungen im Grad der Unterdrückung müsste man demnach an einer Änderung dieses Parameters ablesen können.

Um zu untersuchen, ob die in dieser Studie gemessenen Parameter nicht nur unterdrückende sondern auch aktivierende Einflüsse gut darstellen, sich also z.B. auf einen Schmerzreiz hin verändern, wurden bei der Gruppe II in absteigenden Narkosegaskonzentrationen tetanische Reize appliziert. Die Messwerte nach dem Schmerzreiz wurden mit den vorher gemessenen Werten anhand des Friedmann-Tests verglichen.

Sowohl die Amplitude als auch die Persistenz der F-Welle zeigten signifikante Änderungen durch den tetanischen Reiz. Aktivierung und Unterdrückung während einer Sevoflurannarkose werden demnach durch die F-Wellen gut dargestellt. Die zweite Hypothese

### **Sowohl zerebrale als auch spinale Parameter zeigen Änderungen auf äußere Reize**

erweist sich für die F-Wellen als spinalen Parameter als richtig. Bei BIS und SEF kam es nach dem Schmerzreiz jedoch zu keiner signifikanten Änderung, so dass sich dieser Teil der Hypothese nicht bestätigt.

Da also aktivierende Einflüsse gut durch spinale Parameter, jedoch nicht durch zerebrale Parameter dargestellt werden, gilt auch die dritte Hypothese:

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

Der aktivierende tetanische Reiz diene des weiteren zur Bestimmung der individuellen MAC-Werte der Patienten. Die minimale alveoläre Konzentration (MAC) ist diejenige alveoläre Narkosegaskonzentration, welche bei 50 Prozent der untersuchten Personen eine reflektorische Bewegung nach einem vorher festgelegten Reiz, in der Regel Hautschnitt, verhindert. Sie gilt als das Maß für die Potenz eines Narkosegases (24,70).

Die hier verwendete nichtinvasive Methode zur Ermittlung der MAC durch die Verwendung von tetanischen Reizen, die über Hautelektroden appliziert werden (68,100) bietet den Vorteil, mehrfach einen in der Stärke reproduzierbaren Reiz bei demselben Patienten anwenden zu können.

Die so gemessenen MAC-Werte für elektrische Tetanus-Reize wurden mit den pharmakodynamischen Werten der im Rahmen der Studie untersuchten elektrophysiologischen Parameter verglichen. Gleichzeitig sollte die Eignung des Tetanus-Reizes als Hautschnitt-Äquivalent überprüft werden.

Mit 1,5 Vol.% liegt die  $MAC_{Tetanus}$  in dieser Studie niedriger als die in der Literatur beschriebene  $MAC_{Tetanus}$  von 1,7 Vol.% (78) und 1,83 Vol.% (40). Die MAC für den Hautschnitt differieren in der Literatur zwischen 1,58 Vol.% (48), 1,71 Vol.% (41), beziehungsweise 2,05 Vol.% (79). Ebenfalls in diesem Bereich mit 2,0 Vol.% liegt die  $MAC_{LMI}$  für die Insertion einer Larynxmaske unter "steady-state"-Bedingungen, gemessen bei Kindern (93).

Während Hautschnitt, Larynxmaske und Tetanus etwa in derselben Intensität anzusiedeln sind, stellt die Intubation einen deutlich stärkeren Schmerzreiz dar, was sich in höheren MAC-Werten zeigt. Die  $MAC_{TI}$  werden mit 2,69 (34) beziehungsweise 2,83 (93) angegeben.

Die annähernd identischen Werte für  $MAC_{Tetanus}$ ,  $MAC_{Hautschnitt}$  und  $MAC_{LMI}$  sprechen für die Anwendbarkeit des elektrischen Tetanus-Reizes als wiederholbares Äquivalent für den Hautschnitt. Auch eine Intubation ist ausschließlich mit Sevofluran durchführbar. Sie stellt hingegen einen größeren Reiz dar, für welchen die Konzentration des Narkosegases weiter erhöht werden muss.

Zahlreiche wissenschaftliche Arbeitsgruppen sind auf der Suche nach einem idealen Monitor der „Narkosetiefe“. In den letzten Jahren sind verschiedene Methoden zur Ermittlung der „Narkosetiefe“ vorgeschlagen worden. Da Narkose jedoch nicht skalierbar ist, fällt eine graduelle Einstufung schwer. Um nun Parameter, welche vorgeben, die „Narkosetiefe“ messen zu können, miteinander zu vergleichen, ist es notwendig, sie mit einem „Goldstandard“ zu konfrontieren. Der Standardindikator für ein entsprechendes Niveau der „Narkosetiefe“ ist die Reaktion des Patienten auf einen spezifischen Stimulus, wie Ansprache oder Schmerzreiz (92).

In dieser Studie sollten die F-Wellen-Amplitude, die F-Wellen-Persistenz, die spektrale Eckfrequenz ( $SEF_{95}$ ) und der bispektrale Index (BIS) auf ihre Fähigkeit der Vorhersage einer motorischen Abwehrreaktion auf einen Schmerzreiz untersucht und verglichen werden. Den Schmerzreiz stellte ein bereits in anderen Studien angewandter elektrisch ausgelöster Tetanus-Reiz dar (100,101). Die „Prediction Probability“ ist ein von Smith et al. beschriebenes Maß zur Analyse und zum Vergleich von Indikatoren der „Narkosetiefe“ (92). Für die Berechnung des  $P_K$ -Wertes wurden die Messparameter jeweils direkt vor dem schmerzhaften Stimulus ausgewertet.

Die Reaktion auf den Schmerzreiz wurde durch das Studienteam nach dem Gesichtspunkt einer vorhandenen oder nicht vorhandenen gezielten Abwehrreaktion eingeteilt. Möglicherweise wurde das Ergebnis dadurch beeinflusst, dass diese Einteilung nicht von einer unabhängigen Person erfolgte, welche über Dauer und Niveau der Narkose nicht informiert war. Um diese Einflüsse zu minimieren, erfolgte die Einteilung nach klar definierten Kriterien. Betrachtet man die hier ermittelten Werte auf ihre Vorhersagefähigkeit einer Bewegung auf Schmerzreiz ( $P_K$ -Werte), so stellt man fest, dass keiner der hier ermittelten Parameter eine Bewegung zuverlässig vorhersagen kann.

Vergleicht man weiterhin den hier ermittelten  $P_K$ -Wert für die Sevofluran-Konzentration zur Vorhersage einer Reaktion auf Schmerzreiz mit dem von Katoh et al. ermittelten  $P_K$ -Wert ( $P_K = 0,902$ ) für die Vorhersage einer motorischen Reaktion auf den Hautschnitt, so ist der in der Literatur beschriebene Wert wesentlich höher (42). Auch Kurita et al. ermittelten einen höheren  $P_K$ -Wert ( $P_K = 0,857$ ) für die Sevofluran-Konzentration bei Hautschnitt (56).

Ein Grund für den niedrigen  $P_K$ -Wert in dieser Studie könnte das unterschiedliche Studiendesign (u.a. Hautschnitt statt des hier verwendeten Tetanusreizes) sein, die Hauptursache ist jedoch vermutlich der geringere Konzentrationsbereich für Sevofluran in dieser Studie. Trotz des unterschiedlichen Messprotokolls zeigten auch Katoh et al. anhand der  $P_K$ -Wert-Berechnung, dass der BIS und die  $SEF_{95}$  nicht zur Vorhersage einer motorischen Reaktion auf Hautschnitt geeignet sind  $P_K = 0,656$  (BIS) und  $P_K = 0,571$  ( $SEF_{95}$ ) (42). Auch Kurita et al. kamen zu diesem Ergebnis,  $P_K = 0,537$  (BIS) (56).

Weitere Studien untersuchten vergleichend Indizes des BIS und der  $SEF_{95}$  auf ihre Vorhersagefähigkeit einer Reaktion auf Schmerzreiz, hier Insertion einer Larynxmaske mit dem intravenösen Anästhetikum Propofol. Doi et al. ermittelten einen  $P_K$ -Wert von 0,547 (BIS) und 0,549 ( $SEF_{95}$ ). (18). Auch diese Studie kommt zu der Erkenntnis, dass mittels EEG-Analyse eine Reaktion auf Schmerzreize nicht vorhergesagt werden kann.

In der Literatur sind allerdings auch konträre Ergebnisse beschrieben. Dutton zeigte für die  $SEF_{95}$ , dass unterschiedliche Stimuli Verschiebungen der logistischen Regressions-Kurven bei Isofluran/Opiat-Narkosen aufweisen (21). Vernon beschrieb eine bessere Vorhersagefähigkeit der Bewegung auf Hautschnitt durch den BIS, als für die Konzentrationen von Propofol und Isofluran jeweils in Kombination mit einem Opiat (94).

In der vorliegenden Studie wurde die F-Wellen-Amplitude bereits durch Sevofluran-konzentrationen weit unterhalb der MAC fast vollständig unterdrückt, was die F-Wellen-Amplitude zu einem ungeeigneten Parameter zur Vorhersage von Bewegungen auf Schmerzreize unter Narkose macht. Dies zeigen auch die niedrigen Vorhersagewahrscheinlichkeitswerte für die Amplitude (0.7) und die Persistenz (0,74).

Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu vorangegangenen Studien. So konnten Zhou et al eine Korrelation zwischen F-Wellen-Persistenz und der narkoseinduzierten Immobilität feststellen (101). Ein entsprechender pk-Wert wurde allerdings nicht ermittelt.

Mögliche Gründe für die Diskrepanz zwischen den beiden Studien könnten in dem unterschiedlichen Studiendesign begründet sein. So verwendeten Zhou et al im Vergleich zur vorliegenden Studie eine etwa doppelt so hohe Stimulationsstärke (40-80mA) (54,101), verzichteten auf die Ableitung von Wachwerten, wählten die Rauschgrenze mit 30µV deutlich niedriger, verwendeten steady-state-Bedingungen und Isofluran statt Sevofluran.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dieser Studie die konzentrationsabhängige Unterdrückung spinaler und zerebraler Parameter nachgewiesen werden konnte. 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. Durch die in dieser und in vorangegangenen Studien erlangten Ergebnisse kamen wir zu dem Schluss, dass der Hauptwirkort der narkoseinduzierten Immobilität durch Narkotika auf Rückenmarksebene liegt. Die NLG und die Übertragung an der motorischen Endplatte werden von den Narkotika nicht beeinflusst, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Aktivität der Motoneurone nicht peripher, sondern auf Rückenmarksebene unterdrückt wird.



Insgesamt deuten auch die meisten vorangegangenen Studien darauf hin, dass Reaktionen auf Schmerzreize hauptsächlich auf spinaler Ebene und nur zu einem kleinen Teil auf zerebraler Ebene vermittelt werden (8,14,23,65,72). So konnte Antognini u.a. durch eine getrennte Narkose von Gehirn und Rückenmark die hauptsächlichliche Beeinflussung von schmerzinduzierten Bewegungen auf Rückenmarksebene nachweisen. (8).

Am Rattenmodell beobachtete Rampil, dass sich die benötigten Narkosegaskonzentrationen zur Unterdrückung motorischer Reaktionen durch Dezerebration oder Durchtrennung des oberen Rückenmarks nicht änderten (75). Dies lässt ebenfalls auf einen Wirkort unterhalb des Stammhirns, also z.B. das Rückenmark, schließen.

Ein Parameter zur Messung des Aktivitätsgrades der Motoneurone stellt die F-Welle dar. Wie die Ergebnisse dieser Studie zeigen, kann man anhand dieses Parameters jedoch keine bessere Vorhersagen über den Grad der Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize durch Sevofluran treffen 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.