

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Vergleich von RIII-Reflexschwelle und Bispektralem Index als
Monitore der Vorhersage motorischer Reaktionen auf Schmerzreize
unter Propofolmononarkose**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kirstin Barbara Send
aus Göttingen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. B. Rehberg-Klug
 2. Prof. Dr. Dr. B. Ebeling
 3. Prof. Dr. med. S. Kreuer

Datum der Promotion: 03.06.2012

für Cpt. Schmidt

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	7
1 EINLEITUNG.....	9
1.1 Hintergrund.....	9
1.1.1 Monitoring von Hypnose und Bewusstlosigkeit.....	12
1.1.2 Monitoring von Analgesie und chirurgischer Immobilität.....	15
1.2 Zielsetzung der Arbeit.....	19
2 METHODIK.....	21
2.1 Probanden.....	21
2.2 Propofol.....	22
2.3 Die Messungen.....	24
2.3.1 Aufbau der Messungen.....	24
2.3.2 Ablauf der Messungen.....	24
2.3.3 RIII-Reflexstimulation und -ableitung.....	25
2.3.4 Automatisierte RIII-Schwellenbestimmung (threshold tracking).....	26
2.3.5 Propofolnarkose - Steuerung über Target Controlled Infusion.....	29
2.3.6 Überwachung der Vitalparameter.....	30
2.3.7 BIS-Monitoring.....	30
2.3.8 Kontrolle der Wachheit und des Schmerzempfindens.....	31
2.3.9 Datenaufzeichnung.....	32
2.4 Datenanalyse und statistische Auswertung.....	33
2.4.1 Pharmakokinetische und -dynamische Analyse.....	33
2.4.2 Verhältnis der individuellen Werte von RIII-Reflexschwelle, Bispektralem Index und Propofoleffektkompartimentkonzentration zu stattfindenden und ausbleibenden Reaktionen.....	34
2.4.3 Vorhersagewahrscheinlichkeiten - P_k -Werte individuell.....	35
2.4.4 Normalisierung.....	35
2.4.5 Gesamt- P_k -Werte der RIII-Schwelle, des BIS und der Propofolkonzentration.....	36

3	ERGEBNISSE.....	37
3.1	Allgemeine Ergebnisse.....	37
3.1.1	Probandenkollektiv.....	37
3.1.2	Zeitlicher Verlauf der Messungen.....	38
3.1.3	Einfluss von Propofol auf die Vitalparameter.....	38
3.2	Konzentrationsabhängige Wirkung von Propofol.....	39
3.2.1	Verlust von Bewusstsein und motorischer Reaktion.....	39
3.2.2	PKPD-Korrelation von Propofoleffektkompartimentkonzentration und RIII-Reflexschwelle bzw. Bispektralem Index.....	40
3.3	Verhältnis der RIII-Reflexschwelle, des Bispektralen Indexes und der Propofoleffektkompartimentkonzentration zu stattfindenden und ausbleibenden Reaktionen.....	42
3.3.1	Individuelle Mittelwerte der einzelnen Parameter gegenüber positiven und negativen Reaktionen.....	42
3.3.2	Individuelle Vorhersagewahrscheinlichkeiten der RIII-Reflex- schwelle und des Bispektralen Indexes.....	44
3.3.3	Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeiten für die normalisierte RIII-Reflexschwelle, den Bispektralen Index und die Propofoleffektkompartimentkonzentration.....	45
4	DISKUSSION.....	47
4.1	Konzentrationsabhängige Wirkung von Propofol.....	48
4.2	Pharmakokinetische und -dynamische Analyse des konzentrations- abhängigen Einflusses von Propofol auf die RIII-Reflexschwelle.....	49
4.3	Vorhersagewahrscheinlichkeiten von RIII-Schwelle und BIS für stattfindende und ausbleibende Reaktionen.....	52
4.4	Mögliche Einschränkungen der Anwendbarkeit.....	55
5	FAZIT UND AUSBLICK.....	60
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	61
7	REFERENZEN.....	63

LEBENS LAUF.....	78
DANKSAGUNG.....	80
SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG.....	81
TEILPUBLIKATIONEN.....	82

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektraler Index
C_e	Effektkompartimentkonzentration
C_{iv}	intravenöse Konzentration
Cp_{50}/EC_{50}	Konzentration eines iv-Anästhetikums (im Plasma: Cp ; am Wirkort: EC), die zum Ausbleiben einer Reaktion bei 50% der Patienten führt
E_0	Ausprägung des beobachteten Effekts bei Anästhetikakonzentration = 0
E_{max}	Ausprägung des beobachteten Effekts bei max. Anästhetikakonzentration
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
FFT	Fast Fourier Transformation
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
H-Reflex	Hoffmann-Reflex
HWZ	Halbwertszeit
iv	intravenös
k_{eo}	Konstante 1. Ordnung, die die Konzentrationsäquilibration zwischen den Effektkompartimenten bestimmt
LOC	Loss of Consciousness (Bewusstseinsverlust)
LOR	Loss of Reaction (Reaktionsverlust)
m	männlich
M.	Musculus
MAC	Minimal Alveolar Concentration
N.	Nervus
NFR	Nozizeptiver Flexorenreflex
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NONMEM	NON-linear Mixed Effect Modelling
OAA/S	Observer's Assessment of Alertness/Sedation Score
pEEG	processed EEG
PKPD	Pharmakokinetik und -dynamik
P_k	prediction probability (Vorhersagewahrscheinlichkeit)

SF	Standardfehler
TCI	Target Controlled Infusion
TOF	Train of Four
VNS	Vegetatives Nervensystem
ZNS	Zentrales Nervensystem

Anm.: In der vorliegenden Arbeit werden Standard-SI-Maßeinheiten der Physik sowie die Richtlinien der IUAPC für die Abkürzungen chemischer Substanzen verwendet.

1 EINLEITUNG

1.1 HINTERGRUND

Für die Durchführung eines invasiven Eingriffs werden Patienten vorübergehend in eine Allgemeinanästhesie versetzt. Der umgangssprachlich auch als Vollnarkose bezeichnete Zustand wird erreicht durch den Einsatz verschiedener Anästhetika. Er ist charakterisiert durch das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Komponenten, denen einzelne pharmakologische Wirkungen, vorrangig in Gehirn und Rückenmark, zugrunde liegen. Das Spektrum dieser Anteile reicht von Analgesie über Amnesie und Bewusstlosigkeit bis hin zur Unterdrückung somatomotorischer, kardiovaskulärer und hormoneller Reaktionen auf chirurgische Reize (Kissin 1993).

Die essentiellen Komponenten der Allgemeinanästhesie sind die Abwesenheit von Bewusstsein und Schmerzfreiheit (Bischoff et al. 2008). Um diese Hauptendpunkte zu erreichen, sind zwei Gruppen von Anästhetika entscheidend: Hypnotika, wie das intravenös applizierte Propofol oder inhalative Narkotika, bewirken im Wesentlichen den Verlust des Bewusstseins. Analgetika, in erster Linie Opiate, führen zur Reduzierung bzw. Auslöschung von Schmerz. Da Schmerz per definitionem ein bewusstes Erleben darstellt, kann er vom bewusstlosen Patienten nicht als solcher empfunden werden (Antognini & Carstens 2002). Dennoch bestehen auch unter Narkose die neuronalen Mechanismen fort, die nach Applikation eines schädigenden Reizes beim wachen Menschen zu Schmerzempfinden führen. Diese Vorgänge der Signalkodierung und -prozessierung auf Ebene der neuralen Verschaltung werden als Nozizeption bezeichnet und finden zunächst ohne bewusste Wahrnehmung statt (Loeser & Treede 2008). Nozizeption durch einen Schmerzreiz kann verschiedene physiologische Reaktionen des Körpers auslösen. Dazu gehören im bewusstlosen Zustand besonders Antworten des autonomen vegetativen Nervensystems (VNS) und Bewegungen des Patienten. Im Kontext der Narkose können Analgetika als Antinozizeptiva betrachtet werden, die in erster Linie diese Reaktionen des Körpers auf schmerzhaft stimuli unterdrücken (Shafer & Stanski 2008). Dass besonders das Ausbleiben von Bewegungen als Indikator für adäquate Antinozizeption gewertet wird, spiegelt sich in der „Minimal Alveolar Concentration“ (MAC) wieder, dem Standardmaß der Potenz inhalativer Anästhetika: Der MAC-Wert gibt diejenige Konzentration eines Narkotikums wieder, der es bedarf, um bei 50% der Patienten eine Reaktion zu vermeiden und wird an der Unterdrückung motorischer

Reaktionen auf einen Hautschnitt ermittelt (Eger et al. 1965). Das Korrelat des MAC-Wertes für intravenöse Anästhetika ist der Cp_{50} - bzw. der EC_{50} -Wert (Smith et al. 1994).

In einem als erstes von Glass beschriebenen und später von Shafer und Stanski weiterentwickelten Modell zu den Mechanismen von Allgemeinanästhesie wird eine hierarchische Interaktion von Hypnotika und Analgetika als grundlegend für den Verlust des Bewusstseins und die Unterdrückung körperlicher Reaktionen auf schmerzhaft stimuli angegeben. Als Voraussetzung für den Zustand der Allgemeinanästhesie nennt Glass die durch Hypnotika im Gehirn hervorgerufene Bewusstlosigkeit. Nozizeptive Stimuli sind diesem Modell nach in der Lage, je nach Intensität und in Abhängigkeit der Konzentration der Hypnotika, den Zustand der Bewusstlosigkeit zu beenden, werden sie nicht vor Erreichen der zerebralen Ebene geschwächt. Dies ist Aufgabe der Analgetika: Sie bewirken, dass entweder in der Peripherie durch Lokalanästhetika oder auf Ebene des Rückenmarks und des Thalamus durch Opiate bzw. volatile Anästhetika in MAC-Konzentration die Weiterleitung von Reizen teilweise bis vollständig inhibiert wird (Glass 1998). Werden keine Analgetika eingesetzt, bedarf es einer exzessiv hohen Konzentration des jeweiligen Hypnotikums, um bei 50% der Patienten eine Reaktion auf einen Stimulus, beispielsweise einen Hautschnitt, zu vermeiden (entsprechend MAC für volatile und Cp_{50} für intravenöse Anästhetika). Die jeweilige Konzentration kann deutlich gesenkt werden, wenn zusätzlich ein Opiat verabreicht wird. Dieser Synergieeffekt beider Anästhetikagruppen für die Unterdrückung von Reaktionen ist in mehreren Studien eingehend untersucht worden (Smith et al. 1994; Kazama et al. 1997; Katoh & Ikeda 1998). Die Ergebnisse demonstrieren, dass es zwar möglich ist, allein durch Hypnotika in hohen Konzentrationen Reaktionen auf chirurgische Stimuli zu unterdrücken, jedoch deren Bedarf vermindert und ihre Dosierung optimiert werden kann, wenn zusätzlich Schmerzmittel verabreicht werden. Der Gesamteffekt der Analgetika besteht folglich darin, die Weiterleitung schmerzhafter Empfindungen zum Kortex abzuschwächen und somit die Menge an Hypnotika zu reduzieren, die notwendig ist, die Bewusstlosigkeit aufrecht zu erhalten und Reaktionen zu unterdrücken (Shafer & Stanski 2008).

Die Tiefe der Narkose ist, allgemein gesprochen, abhängig vom Gleichgewicht zweier antagonistischer Faktoren: Der anästhetischen Dosis und dem chirurgischen Stimulus (Kent & Domino 2009). Optimale Narkosetiefe bedarf einer ausreichenden Menge an Anästhetika, um Bewusstlosigkeit aufrecht zu erhalten und awareness, d.h. intraoperative Wachheit mit Erinnerung, zu vermeiden, ohne jedoch durch zu hohe Dosen die Funktion von Organen zu beeinträchtigen oder Nebeneffekte wie verzögertes Aufwachen und postoperative kog-

nitive Dysfunktion zu riskieren (Kent & Domino 2009). Speziell die inadäquate Gabe von Analgetika kann zu Komplikationen führen: Zu niedrige Dosierung birgt die Gefahr des Aufkommens chirurgischer Stressreaktionen (Kehlet & Wilmore 2002) oder der Entwicklung eines Schmerzgedächtnisses (Sentürk et al. 2002), bei zu hohen Dosen hingegen droht die Entstehung von akuter Opiattoleranz mit postoperativer Hyperalgesie (Guignard et al. 2000). Nicht selten entsteht jedoch ein kritisches Ungleichgewicht zwischen dem Bedarf und der Verabreichung der Anästhetika. Dies ist u.a. auf eine sich im Verlauf des Eingriffs verändernde Intensität der operativen Stimuli zurückzuführen (Bruhn et al. 2006). Um die Narkosetiefe den Umständen der Operation kontinuierlich anzupassen, bedarf es einer verlässlichen Beurteilung derselben, genannt Monitoring. Primäres Ziel des Monitorings ist die verbesserte Versorgung des Patienten, daneben sind auch ökonomische Faktoren von zentraler Bedeutung (Pomfrett 1999).

Es ist eine in der Anästhesie zunehmend vertretene Meinung, dass das Monitoring von Narkose jedoch weniger die Gesamtheit anästhetischer Tiefe, als vielmehr einzelne Komponenten erfassen kann (Kissin 1993; Glass et al. 1997; Kissin 2000; Kent & Domino 2009). Da die zentralen Narkoseanteile Bewusstlosigkeit und Analgesie nicht direkt messbar sind (Eger & Sonner 2006), bedient man sich für die Einschätzung der hypnotischen und analgetischen Effekte der Anästhetika indirekter klinischer Merkmale als Surrogatmerkmale der jeweiligen anästhetischen Wirkung. Der Verlust des Bewusstseins bei Induktion der Narkose wird häufig gleichgesetzt mit dem Ausbleiben einer Reaktion auf Ansprache und milde, nicht-schmerzhafte physische Stimuli oder der Unfähigkeit zur Befolgung einfacher Befehle; das gleiche gilt andererseits für die Rückkehr aus der Bewusstlosigkeit bei Beendigung der Anästhesie (Bischoff et al. 2008; Palanca et al. 2009). Als Surrogat von Analgesie gelten fehlende Reaktionen auf Schmerzreize: Zum einen hämodynamische und respiratorische Veränderungen sowie Tränen und Schwitzen, sofern ihr Ausbleiben nicht durch medikamentöse Blockierung des VNS erreicht ist, zum anderen motorische Reaktionen, wenn ihrem Wegfall nicht die Anwendung von Muskelrelaxantien zugrundeliegt. Die klinische Bedeutung besonders der motorischen Reaktionen wurde bereits anhand der Erläuterungen zum MAC-Wert dargestellt. Da die kontinuierliche Testung von Reaktionen auf Stimuli zur Überprüfung von Hypnose und Analgesie jedoch wenig praktikabel ist, bedarf es in der Praxis stellvertretender Messinstrumente, d.h. Surrogatparameter für die klinisch beobachteten Surrogatmerkmale, die widerspiegeln, wie der Patient reagieren *würde*, wenn in diesem Moment die Reaktion auf Ansprache oder einen Schmerzreiz untersucht würde (Shafer & Stanski 2008).

1.1.1 Monitoring von Hypnose und Bewusstlosigkeit

Noch immer ist nicht vollständig aufgeklärt, welche physiologischen Prozesse zur Bewusstlosigkeit führen, wo die für diesen Zustand verantwortlichen anatomischen Strukturen lokalisiert sind und an welchen Stellen Anästhetika hierfür angreifen (Antognini & Carstens 2002). Verschiedene Anteile des zentralen Nervensystems (ZNS) sind am Zustand des Bewusstseins beteiligt. Dazu gehören der Kortex, der Thalamus und die Formatio reticularis (Steriade 1996). All diese Strukturen werden durch die Anwendung von Anästhetika beeinflusst (Shimoji et al. 1984; Berg-Johnsen & Langmoen 1987; Angel & LeBeau 1992). Alkire stellte die Annahme auf, dass ein essentieller neurophysiologischer Mechanismus für die durch Anästhetika induzierte Bewusstlosigkeit der Hyperpolarisationsblock thalamokortikaler Neurone ist (Alkire et al. 2000). So bestand lange die Vorstellung, dass die Unterdrückung thalamischer Aktivität durch Anästhetika zur Bewusstlosigkeit führt (Alkire et al. 2008). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Unterdrückung thalamischer Aktivität durch Anästhetika später erfolgt als die des Kortex (Velly et al. 2007). Diese Ergebnisse könnten gegen eine führende Rolle des Thalamus für den Verlust des Bewusstseins interpretiert und dahingehend gedeutet werden, dass dieser Vorgang hauptsächlich den Kortex des Gehirns involviert (Velly et al. 2007).

Das klassische Instrument für das Monitoring der hypnotischen Anteile der Narkose ist das spontane Elektroenzephalogramm, kurz EEG. Es ist die graphische Darstellung der summierten elektrischen Potentialschwankungen, die kontinuierlich zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Zellen des Kortex generiert und an der Oberfläche des Kopfes abgeleitet werden. Veränderungen des EEGs unter Anästhetika wurden als erstes unter der Verwendung von Chloroform erkannt (Berger 1931). Seitdem wird die Beurteilung spontaner EEG-Aktivität als eine Form der Narkoseüberwachung angewendet (Faulconer et al. 1949; Schwilden et al. 2005). Die Interpretation des EEGs durch einen erfahrenen Neurophysiologen ist eine wesentliche Referenz beim zerebralen Monitoring unter Anästhesie (Mahon et al. 2008). Er kann qualitative Einschätzungen über die Aktivität des Gehirns anhand der Deutung der Rohsignale vornehmen. Jedoch können Trends der Narkose nur vage beschrieben werden, und es mangelt an quantitativen Ausdrücken für die Beschreibung der Veränderungen ihrer Tiefe (Todd 1998).

Für die Anwendung als anästhesistisches Monitoring eignen sich die in der Neurologie verwendeten Elektroenzephalographen mit bis zu 128 Kanälen daher kaum, zumal die Aus-

wertung der EEG-Signalspuren ein hohes Maß an Erfahrung erfordert und im OP-Kontext wenig zweckmäßig erscheint: Die Beurteilung beansprucht viel Zeit und Aufmerksamkeit und erschwert es, auf Ereignisse zügig zu reagieren (Dauderer & Schwender 2001). Auch der Messaufbau gestaltet sich umfangreich und zeitintensiv.

Es wurden daher in den letzten Jahren unterschiedliche Systeme entwickelt, welche auf EEG-Technik basieren, jedoch in ihrer Handhabbarkeit als Monitoring verschiedene Vorteile aufweisen. Die mittels EEG registrierten Potentialschwankungen werden nach Digitalisierung über unterschiedliche Methoden durch einen Computer aufbereitet. Aus diesem Grund spricht man auch von „processed EEGs“ (pEEGs). Die pEEG-basierten Monitore erfordern zumeist lediglich einen einzigen Stirnklebestreifen, in dem eine Multielektrode integriert ist, und neben der singulären EEG-Signalspur wird zusätzlich ein Index ausgegeben, der mit der Hypnosetiefe des Patienten korreliert.

Für die digitale Aufbereitung und Quantifizierung des EEGs spielt die Analyse der Frequenzbereiche eine zentrale Rolle. Die Fast-Fourier-Transformation (FFT) ist hierfür entscheidend: Sie ermöglicht die quantitative Erfassung der Frequenzverteilung des EEGs durch Bestimmung des Leistungsspektrums. Dies zeigt an, wie die sich im EEG überlagernden Wellenlängen einzelnen Frequenzen zugeordnet werden können und veranschaulicht deren mengenmäßige Verteilung in der analysierten EEG-Epoche. Die Eignung von Parametern der Frequenzanalyse für das Narkosemonitoring ist unter anderem damit zu begründen, dass eine Erhöhung der Anästhetikakonzentration zu einer Abnahme der schnellen und einer Zunahme der langsamen Frequenzen führt (s. Übersichten in: Bischoff et al. 2008; Schmidt et al. 2008). Die Berechnung der Narkose-Indizes unterliegt komplexen Algorithmen und Subkomponenten, von denen die FFT nur einen Anteil darstellt. Ihre Kalkulation basiert zudem auf der Auswertung beträchtlicher klinischer Datenbanken, in denen die EEG-Messungen mit klinischen Endpunkten der Narkose korreliert wurden. Die Indizes basieren demnach auf statistischen und mathematischen Methoden sowie nicht-physiologischen Parametern. Sie sind folglich kein physiologisches Maß, sondern ein statistisches Konstrukt (Bischoff et al. 2008).

Das in Deutschland am weitesten verbreitete System ist der Bispektrale Index, der BIS®, der von der Firma Aspect Medical Systems (Framingham, MA, USA) entwickelt wurde und seit 1992 kommerziell angeboten wird. Von allen Systemen ist er der am meisten untersuchte und evaluierte EEG-basierte Anästhesiemonitor (Kent & Domino 2009). Neben der FFT sind zwei weitere Komponenten zentraler Bestandteil der BIS-Berechnung: Die Burst-

Suppression-Erkennung und die Bispektralanalyse. Burst-Suppression-Muster beschreiben die partielle Unterdrückung kortikaler Prozesse im Wechsel mit hochfrequenter EEG-Aktivität, die bei höheren Narkotikakonzentrationen auftreten und ein Kennzeichen tieferer Stadien der Hypnose sind (s. Übersicht in: Schmidt et al. 2008). Die Bispektralanalyse erweitert die Frequenzanalyse, indem sie die Phasenbeziehungen der Frequenzkomponenten integriert, die als zusätzliche Information zur Einschätzung der Narkosetiefe genutzt werden können (Rampil 1998).

Der Index, den das Instrument ausgibt, ist eine dimensionslose Zahl zwischen Null und 100. Wache Patienten zeigen einen BIS-Wert von 90 bis 100, und bei abnehmendem Level von Bewusstsein, d.h. bei steigendem Grad der Hypnose, sinkt der BIS-Index kontinuierlich ab. Ein BIS von Null bedeutet die komplette Suppression kortikaler elektrischer Aktivität. BIS-Werte unterhalb von 60 sind mit einer geringen Wahrscheinlichkeit von Bewusstsein assoziiert (Rampil 1998; Schneider et al. 2003). Der Hersteller empfiehlt Werte von etwa 40 - 60 für operative Eingriffe.

Eine Fülle von Studien untersuchte den BIS als Monitoringverfahren für Narkose. Die Ergebnisse sind abhängig von den jeweils untersuchten Endpunkten sowie den applizierten Anästhetika. Der anhand klinischer Scoringverfahren getestete Zusammenhang zwischen dem BIS und unterschiedlichen Graden der Sedierung bis hin zum Bewusstseinsverlust konnte für Narkosen unter den gängigsten Hypnotika wie Propofol, Isofluran, Sevofluran und Midazolam gezeigt werden (Glass et al. 1997; Doi et al. 2005; Zhong et al. 2005; Jensen et al. 2006; Revuelta et al. 2008). Insgesamt konnte das Problem der intraoperativen Wachheit unter BIS-geführter Narkose signifikant reduziert werden, und eine Steuerung der Anästhesie in dem empfohlenen BIS-Bereich von 40 - 60 führte zu einer Verbesserung der Anästhetikagabe sowie der postoperativen Erholung nach tiefer Narkose (Punjasawadwong et al. 2007).

Die Vorhersage motorischer Reaktionen auf Schmerzreize anhand des BIS zeigte nicht immer verlässliche Ergebnisse (Kato et al. 1998; Struys et al. 2002; Velly et al. 2007; Alkire et al. 2008). Dies ist eventuell auf die anatomische und pharmakodynamische Trennung der neuronalen Schaltkreise zurückzuführen, die zum einen für die Bewegungsantwort und zum anderen für die Generierung des EEG-Signals zuständig sind (Rampil 1998). Hierbei muss bedacht werden, dass aktuellere Versionen des BIS nicht speziell für die Vorhersage von Bewegung entwickelt wurden (Kissin 2000).

1.1.2 Monitoring von Analgesie und chirurgischer Immobilität

Als Standardmaß der Potenz inhalativer Anästhetika gilt der MAC-Wert. Er gibt diejenige Konzentration des jeweiligen Wirkstoffes an, der es bedarf, um bei 50% der Patienten eine Unterdrückung von Bewegung als Reaktion auf einen Hautschnitt zu erreichen (Eger et al. 1965). Die Entwicklung des MAC-Wertes mit der chirurgischen Immobilität im Zentrum verdeutlicht die klinische Bedeutung dieses Endpunktes als Ergebnis der Narkose. Die Unterdrückung von Reaktionen des Körpers auf schmerzhafte Stimuli geschieht in erster Linie durch die Applikation von Analgetika (Shafer & Stanski 2008). Daraus folgt, dass das Ausbleiben motorischer Reaktionen infolge schmerzhafter Stimuli als Surrogatmerkmal ausreichender Analgesie bzw. Antinozizeption gedeutet werden kann, vorausgesetzt, dass nicht medikamentöse Muskelrelaxation der Immobilität zugrunde liegt. Wenn Immobilität als Surrogatmerkmal von Analgesie interpretiert wird, würde ein Monitor, der diese Immobilität vorhersagen kann, eine Anpassung der Narkose ermöglichen, noch bevor eine motorische Reaktion überhaupt eintritt.

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, dass die Unterdrückung von Bewegung auf einen schädigenden Reiz unter Narkose in erster Linie auf spinaler Ebene vermittelt wird: An Ziegen wurde die getrennte Wirkung von Anästhetika auf Gehirn und Rückenmark ermittelt. Bei separater Perfusion beider Effektorgane zeigte sich, dass die Konzentration des Anästhetikums im Cerebrum deutlich gesenkt werden konnte, wenn es gleichzeitig spinal appliziert wurde (Antognini & Schwartz 1993; Borges & Antognini 1994). An Ratten beobachtete man, dass keine Änderungen des MAC-Wertes infolge Dezerebration oder Spinalisierung erfolgte. Hieraus wurde geschlossen, dass die Supprimierung von Bewegungen auf nozizeptive Reize weitgehend von kortikalen und bulbären Effekten der Anästhetika unabhängig ist (Rampil et al. 1993; Rampil 1994).

Damit vereinbar sind Studien, in denen sich die Vorhersage motorischer Reaktionen auf Schmerzreize anhand der Verwendung prozessierter EEG-Signale als nicht erfolgreich zeigte (Drummond 1983; Katoh et al. 1998; Doi et al. 1999; Struys et al. 2002; Velly et al. 2007). Teilweise werden jedoch auch hierfür bislang Verfahren wie der BIS verwendet, da einige Studien durchaus eine Korrelation etablieren konnten (Sebel et al. 1995; Vernon et al. 1995; Dutton et al. 1996; Leslie et al. 1996; Doi et al. 2005). Den genannten Erkenntnissen nach scheint es sinnvoll, für die Erfassung des analgetischen Anteils der Narkose einen Surrogatparameter zu verwenden, der nicht kortikale, sondern spinale Prozesse analysiert.

Es ist denkbar, dass auf diese Weise eine bessere Evaluation von Antinozizeption und eine Vorhersage über Immobilität auf einen Schmerzreiz möglich sein könnten.

Für die Untersuchung der spinalen neuronalen Aktivität und die Messung der durch Anästhetika induzierten Aktivitätsänderung eignet sich unter anderem die Untersuchung motorischer Reflexe. Sie sind das sicht- und messbare Korrelat eines nervalen Schaltkreises, dessen synaptisches Zentrum auf spinaler Segmentebene liegt. Einige dieser Reflexe geben in erster Linie Aufschluss über die Erregbarkeit der Motoneurone. Andere ermöglichen, durch die intersegmentale Verschaltung zwischen Schmerzafferenz und Motoneuron über Interneurone, auch den extraspinalen Effekt von Anästhetika auf das Rückenmark durch übergeordnete Strukturen evaluieren zu können.

Primär für die Evaluation der Erregbarkeit spinaler Motoneurone eignen sich die Parameter Hoffmann-Reflex (H-Reflex) und F-Welle. Beide werden im Elektromyogramm (EMG) registriert. Der H-Reflex ist ein Muskeleigenreflex, der an unterschiedlichen Muskeln durch elektrokutane Stimulation des zugehörigen Nervens ausgelöst werden kann. Häufig erfolgt die Reizung des N. tibialis in der Kniekehle, die zu einer Kontraktion des Wadenmuskels M. soleus führt. Eine muskuläre Spätantwort auf die Reizung ist die F-Welle. Ihrem Auftreten liegt die direkte Stimulation von α -Motoneuronen zugrunde: Die antidrome Weiterleitung der Impulse in Richtung Rückenmark und Nervenwurzel führt ohne synaptische Zwischenschaltung zu einer Rückleitung der Erregungswelle über dasselbe Motoneuron zum Muskel und ergibt ein wellenförmiges Signal im EMG.

Studien über die Eignung dieser beiden elektrophysiologischen Parameter für die Vorhersage motorischer Reaktionen auf Schmerzreize im Vergleich zu EEG-basierten Verfahren ergaben, dass lediglich der H-Reflex unter Narkose mit Sevofluran eine bessere Voraussage als der BIS treffen konnte (Rehberg et al. 2004b). Die Prüfung der F-Wellen unter Sevoflurannarkose zeigte eine Unterdrückung bei Konzentrationen weit unterhalb des MAC-Äquivalents (Baars et al. 2005). Auch unter Propofolnarkose wurden sowohl H-Reflex als auch F-Wellen bereits bei sehr niedrigen Konzentrationen ausgelöscht, obgleich die Patienten noch Spontanbewegungen zeigten (Kakinohana et al. 2002; Baars et al. 2006a; Baars et al. 2006b). Diese frühe Supprimierung macht beide Parameter ungeeignet als Monitor der Vorhersage chirurgischer Immobilität unter der entsprechenden Narkose.

Neben H-Reflex und F-Wellen eignet sich die Untersuchung nozizeptiver Beugerreflexe, um das spinale Erregungsniveau abzubilden. Hierbei ist die Erforschung des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFR) seit Beginn des letzten Jahrhunderts Gegenstand zahlreicher

Studien gewesen (Sherrington 1910; Sandrini et al. 2005). Der NFR ist ein spinaler, polysynaptisch verschalteter physiologischer Schutzreflex, der ausgelöst wird durch einen schmerzhaften Reiz bzw. im experimentellen Kontext durch elektrokutane Stimulation des dem Muskel zugehörigen Nervens (Mylius et al. 2005). Die Fortleitung der neuronalen Impulse gen Rückenmark erfolgt in erster Linie über nozizeptive A δ -Afferenzen (Wiesenfeld-Hallin et al. 1984). Die durch diesen Fasertyp hervorgebrachte zeitliche Komponente des NFR wird auch als RIII-Komponente bezeichnet; eine Namensgebung, die sich auf die Klassifizierung der Fasertypen nach Lloyd bezieht (Hugon 1973). Sie folgt im EMG auf die klinisch weniger bedeutungsvolle RII-Antwort, deren Zustandekommen den schneller leitenden A β -Fasern zugeschrieben wird. Von einigen Autoren wird der NFR daher auch als RIII-Reflex bezeichnet.

Der NFR kann verhältnismäßig einfach nicht-invasiv am Menschen studiert werden. Obwohl seine Messung sowohl am Arm als auch am Bein möglich ist, wird in der Mehrzahl der Studien der Reflex der unteren Extremität untersucht. Dies ist dadurch zu begründen, dass die durch die Reizung aktivierten Nerven der oberen Extremität gegenüber den hierfür am Bein stimulierten rein sensiblen Nerven auch motorische Fasern enthalten. Durch die kutane Stimulation werden diese direkt angesprochen und lösen eine nicht-reflexhafte Kontraktion der zugehörigen Muskelgruppen aus. Dies erschwert bei der Analyse des EMG eine Isolierung desjenigen Signals, das allein dem Reflex zugeordnet werden kann.

An der unteren Extremität wird der Reflex mittels transkutaner Stimulation des N. suralis an der Außenseite des Fußknöchels evoziert. Nach Fortleitung zum Rückenmark erfolgt eine polysynaptische Verschaltung des Impulses auf das α -Motoneuron. Die Reflexantwort wird aufgezeichnet anhand eines EMG des M. biceps femoris, der für die Rückzugsbewegung als primärer Muskel verantwortlich ist. Gemessen werden kann zum einen die Amplitude der Reflexantwort im EMG, zum anderen die RIII-Reflexschwelle. Letztere bezeichnet diejenige Stimulationsstromstärke, die mindestens appliziert werden muss, um bei einer untersuchten Person den Reflex in der Hälfte der angewendeten Stimuli auszulösen.

Der NFR erlangte Ende der 1970er Jahre durch zwei Studienergebnisse besondere Bedeutung für die Erforschung der Schmerzphysiologie. Zum einen konnte eine Beziehung zwischen Reflexamplitude und subjektiver Schmerzintensität nachgewiesen werden, zum anderen wurde festgestellt, dass die Schwelle des Reflexes im Wachzustand mit der nozizeptiven Schwelle des jeweils untersuchten Individuums korreliert (Willer 1977). Willer bezeichnete den NFR daraufhin als ein zuverlässiges und objektives Werkzeug der

Schmerzbestimmung. Neuere Studien konnten diese Ergebnisse bestätigen (Chan & Dal-laire 1989; Sandrini et al. 2005; Micalos et al. 2009).

In der Anästhesie beobachtet man das Verhalten der Amplitude des NFR bzw. RIII-Reflexes unter Veränderung der Anästhetikakonzentration, zumeist bei Stimulation mit konstanter Stromstärke. Unter hohen Dosierungen kann es - in Abhängigkeit des untersuchten Wirkstoffs - zu einer kompletten Unterdrückung des Reflexes und damit einem gänzlichen Verschwinden der Amplitude kommen (Chabal et al. 1989). Um die vollständige Suppression des Reflexes unter Narkose zu vermeiden, bedarf es daher einer maximalen Stimulation bereits im Wachzustand, die jedoch für den Probanden bzw. den Patienten unangenehm bis tatsächlich schmerzhaft ist. Da anders als über den Vergleich mit Stimulation bei identischer Stromstärke aber keine Aussage über die Amplitudenveränderung während unterschiedlicher Anästhetikakonzentrationen möglich ist, wurde in der vorliegenden Studie von diesem Verfahren abgesehen und statt der Amplitude die Schwelle des RIII-Reflexes gemessen.

Das in dieser Studie verwendete Hypnotikum Propofol führt neben der Hemmung des Bewusstseins auch zur Reduzierung der motoneuronalen Erregbarkeit (Kakinohana et al. 2002; Baars et al. 2006b; Baars et al. 2006a; Baars et al. 2009; von Dincklage et al. 2010). Dieser Zusammenhang entspricht dem zu Beginn vorgestellten hierarchischen Modell von Glass, demzufolge für die Unterdrückung von Bewegung nicht allein Analgetika, sondern auch Hypnotika verantwortlich sind (s. Abb. 1). Ein effizientes Anästhesiemonitoring der chirurgischen Immobilität sollte danach die Wirkung beider Anästhetikagruppen darstellen können, zudem im operativen Kontext Hypnotika und Analgetika so gut wie immer miteinander kombiniert werden.

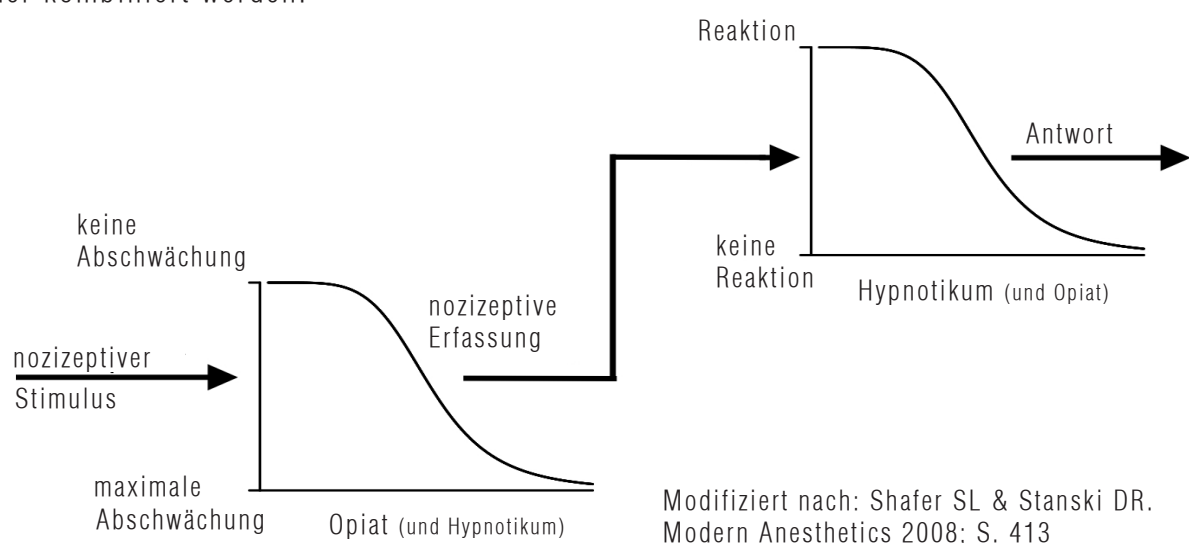


Abb. 1: Das hierarchische Modell der Interaktion von Hypnotika und Analgetika für die Unterdrückung von Reaktionen auf nozizeptive Stimuli, modifiziert nach einer Abbildung von Shafer und Stanski

1.2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Der Einfluss verschiedener analgetischer Präparate auf den NFR ist in zahlreichen Studien belegt worden (Piletta et al. 1990; Sandrini et al. 1992; Arendt-Nielsen et al. 1995; Bossard et al. 2002; Paradiso et al. 2002; Escher et al. 2007). Willer beobachtete eine starke, konzentrationsabhängige Steigerung der NFR-Schwelle unter verschiedenen intravenösen Dosierungen von Morphin, parallel hierzu die Zunahme der subjektiven Schmerzschwelle (Willer 1985; Willer et al. 1985). Diesen Studien ist zu entnehmen, dass der NFR bzw. RIII-Reflex als Monitor grundsätzlich geeignet ist, die antinozizeptive Wirkung von Opiaten abzubilden.

Die Eigenschaft der Analgetika, motorische Reaktionen zu unterdrücken und parallel die NFR-Schwelle anzuheben, lässt die Frage aufkommen, ob auch primär hypnotisch wirkende Anästhetika einen ähnlichen Effekt ausüben, da sie ebenfalls Bewegungen supprimieren. Der Einfluss sedativer Medikamente auf den NFR ist im Vergleich zu dem analgetischer Wirkstoffe bislang jedoch wenig untersucht worden. Gezeigt werden konnte, dass die Wirkung subanästhetischer Konzentrationen von Isofluran und Propofol die Schwelle des NFR signifikant anheben (Petersen-Felix et al. 1995; Petersen-Felix et al. 1996). Die generelle Empfindlichkeit der NFR-Schwelle gegenüber Propofol, dem am weitesten verbreiteten intravenösen Hypno-Anästhetikum, konnte in diesen Studien belegt werden. Jedoch wurde die Sensibilität der Schwelle lediglich für niedrige Konzentrationen gezeigt, weit unterhalb von Dosierungen, die für operative Eingriffe notwendig sind. Fraglich ist, ob die Schwelle auch in einem Konzentrationsbereich höherer, klinisch relevanter Narkotikadosierungen noch messbar ist, oder ob die Suppression des NFR bei tieferer Propofolnarkose sich dahingehend bemerkbar macht, dass auch eine maximale Stimulation zu keiner Auslösung des Reflexes mehr führt und die Schwelle sich deswegen bei solch hohen Konzentrationen als nicht mehr messbar darstellt. Ist letzteres der Fall, wäre dieser Parameter als Monitor der Vorhersage motorischer Reaktionen im klinischen Kontext nicht geeignet. Daher soll im Rahmen dieser Arbeit folgende Hypothese geprüft werden:

Hypothese 1: *Eine Bestimmung der RIII-Reflexschwelle ist auch bei höheren, klinisch relevanten Konzentrationen von Propofol noch möglich, und das messbare Maximum der RIII-Schwelle liegt in einem Konzentrationsbereich oberhalb klinisch relevanter Dosierungen des angewendeten Narkotikums.*

Auch wenn die konzentrationsabhängige Veränderung der RIII-Reflexschwelle als eine Voraussetzung dafür angesehen werden kann, den Wert als Surrogatparameter der Vorhersage chirurgischer Immobilität auf schmerzhaft stimuli verwenden zu können (von Dincklage et al. 2010), sagt dieser Zusammenhang alleine noch nichts über die tatsächliche Fähigkeit der RIII-Schwelle zur Prädiktion motorischer Reaktionen aus.

Für die Beurteilung der Fähigkeit eines bzw. mehrerer Parameter, bestimmte Reaktionen unter Narkose vorherzusagen, wurde die „prediction probability“, der sogenannte P_k -Wert entwickelt (Smith et al. 1996). Der P_k -Wert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der die Vorhersage einer Reaktion durch das untersuchte Instrument korrekt getroffen wird. Er ermöglicht die Erstellung einer Korrelation zwischen dem klinischen Surrogatparameter und der beobachteten Reaktion ohne Integration der Konzentrationsabhängigkeit (von Dincklage et al. 2010). Besonders geeignet ist der P_k -Wert für den Vergleich der Vorhersagefähigkeit unterschiedlicher Parameter innerhalb einer Studie.

Da der Bispektrale Index vor allem als Maß der Propofolwirkung entwickelt wurde, kann er auch als Instrument der maximal erreichbaren Sicherheit in der Vorhersage von Bewegungen betrachtet werden, wenn Propofol als alleiniges Anästhetikum appliziert wird. Aus diesem Grund wurde die RIII-Reflexschwelle als Monitor der Vorhersage chirurgischer Immobilität mit dem Bispektralen Index verglichen. Aufgrund der Tatsache, dass die Unterdrückung von Bewegung ein Prozess ist, der primär auf Höhe des Rückenmarks stattfindet, wird die Vorhersage möglicherweise erfolgreich durch einen Parameter getroffen, der dem spinalen Erregungsniveau unterliegt, wie es beim RIII-Reflex der Fall ist. Daher wurde angenommen, dass die RIII-Schwelle einen mit dem BIS vergleichbaren P_k -Wert erzielt. Somit lautet die zweite Hypothese der Studie:

Hypothese 2: *Die Vorhersagewahrscheinlichkeit P_k für Bewegungen auf Schmerzreize unter Propofolmononarkose ist für die RIII-Reflexschwelle vergleichbar gut wie für den Bispektralen Index.*

2 METHODIK

Für die zu prüfenden Hypothesen wurden 15 Probanden einer Propofolmononarkose in ansteigenden Konzentrationen unterzogen und parallel die RIII-Reflexschwelle und der Bispektrale Index fortlaufend gemessen. Desweiteren fand in regelmäßigen Abständen die Testung von Reaktionen auf zuvor festgelegte Reize statt, die in ansteigender Intensität appliziert wurden.

2.1 PROBANDEN

Die Durchführung der vorliegenden Studie geschah nach Zustimmung der lokalen Ethikkommission. An den Messungen nahmen 15 Männer im Alter von 23 bis 29 Jahren teil. Dem Klassifikationsschema der American Society of Anesthesiologists (ASA) nach entsprachen sie alle einer ASA-Klasse von 1, die einen „normalen, gesunden Patienten“ beschreibt. Insbesondere waren bei ihnen keine neurologischen, kardiovaskulären oder endokrinologischen Vorerkrankungen bekannt. Die Probanden nahmen an einem ausführlichen Aufklärungsgespräch teil, bei dem ihnen der Zweck der Studie sowie der Ablauf der Messung und der Narkose erläutert wurden. Alle offenen Fragen konnten ebenfalls in diesem Gespräch beantwortet werden.

Die Probanden gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Wie es auch im Rahmen geplanter klinischer Narkosen den Patienten vorgegeben wird, wurden die Probanden angeleitet, zu den Studiennarkosen nüchtern zu erscheinen. In erster Linie beinhaltete dies eine sechsstündige Nahrungskarenz vor Beginn der Narkose. Getrunken werden durfte noch bis zwei Stunden zuvor, jedoch nur klare Flüssigkeiten. Desweiteren sollte am Tag der Messung nicht geraucht werden. Zur Verminderung eventueller zentralnervöser Einflüsse auf den RIII-Reflex wurde zudem die Vorgabe ausgesprochen, ab sechs Stunden vor Messung auf Nikotin, koffein- oder teehaltige Getränke sowie Kaugummi (Mohri et al. 2005) zu verzichten. Ab 24 Stunden zuvor sollte die Einnahme von Schmerzmitteln unterlassen werden (Willer & Bathien 1977; Piletta et al. 1990; Sandrini et al. 1992). Darüber hinaus wurden die Probanden angewiesen, am Tag der Messung keiner intensiven körperlichen Belastung nachzugehen (Guieu et al. 1992). Um innerhalb des kleinen Probandenkollektivs eine geringere Variabilität zu erreichen, wurden die Messungen lediglich an männlichen Teilnehmern durchgeführt. Auf diese Weise konnte der bei Frauen hormonell bedingte zyklische Einfluss auf die RIII-Schwelle ausgeschlossen werden (Tassorelli et al. 2002).

2.2 PROPOFOL

Propofol ist das in Deutschland gebräuchlichste intravenöse Hypno-Anästhetikum im operativen Kontext. Aus diesem Grund wurde es in der vorliegenden Studie eingesetzt. Der Wirkstoff ist hierzulande unter dem Handelsnamen Disoprivan® (Akronym für Diisopropyl iv Anesthetic) seit 1996 auf dem Markt.

Das Anästhetikum wirkt in erster Linie hypnotisch. Bereits in subhypnotischen Dosen tritt eine sedierende, anxiolytische und amnestische Wirkung auf (Vanlersberghe & Camu 2008). Fast regelmäßige Verwendung findet das Medikament für Narkoseeinleitungen. Im Rahmen der Aufrechterhaltung der Narkose wird es in Kombination mit Opiaten eingesetzt. Dieses Verfahren mit Verzicht auf inhalative Anästhetika nennt sich „Total Intravenöse Anästhesie“, kurz TIVA. Ein bedeutsamer Vorteil von Propofol gegenüber Narkosegasen wie z.B. dem häufig verwendeten Sevofluran besteht in dem selteneren Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (Gupta et al. 2004).

Der Mechanismus, durch den das Anästhetikum seine Wirkung auf das ZNS ausübt, ist nicht vollständig geklärt. Verschiedene Strukturen in Gehirn und Rückenmark sind daran beteiligt. Dabei spielt der Einfluss ligandengesteuerter Ionen-Kanäle eine wichtige Rolle. Ein Hauptmechanismus scheint in der Verlängerung inhibitorischer postsynaptischer Ströme zu liegen, die durch den GABA_A-Rezeptor vermittelt werden: Durch die Bindung von Propofol an die β -Untereinheit des Rezeptors findet eine Verstärkung des durch GABA induzierten inhibitorischen Chlorideinstroms statt (Vanlersberghe & Camu 2008). Daneben sollen auch präsynaptische Mechanismen in der GABA-Übertragung involviert sein: In-vitro konnte gezeigt werden, dass die Aufnahme von GABA in striatale präsynaptische Nervenendigungen durch Propofol inhibiert wird. Dadurch kommt es zu einer Akkumulation von GABA im synaptischen Spalt, die wiederum an der anästhetischen Wirkung beteiligt sein soll (Mantz et al. 1995). GABA-Rezeptoren sind im ZNS ubiquitär vertreten und unter anderem in der Regulierung von Vigilanz, Angst, Erinnerung und Muskelspannung involviert.

Auf Ebene des Hirnstamms und des Rückenmarks sind es vorrangig Glycin-Rezeptoren, die von Propofol angesprochen werden. Ebenso wie GABA_A-Rezeptoren vermitteln sie ihren inhibitorischen Einfluss postsynaptisch über die Erhöhung der Leitfähigkeit für Chloridionen. Auch nikotinerge, muskarinerge, sowie Glutamat- und NMDA-Rezeptoren sind an der Vermittlung der Wirkung von Propofol im ZNS beteiligt (Vanlersberghe & Camu 2008).

Pharmakokinetisch zeichnet sich Propofol – in Abhängigkeit seiner Applikationsform, der Dosierung und des individuellen Patientenprofils – besonders durch einen schnellen Wirkungseintritt und eine kurze Wirkdauer aus. Charakteristisch ist eine mehrphasige Umverteilung des Medikaments innerhalb verschiedener experimentell ermittelter Verteilungskompartimente des Körpers. Dabei kann die Zeit bis zum Erreichen des Bewusstseinsverlustes mittels eines Effektkompartimentmodells berechnet werden. Bei gleichzeitiger EEG-Analyse konnte ein maximaler Effekt im EEG nach etwa zwei Minuten beobachtet werden (Schnider et al. 1999). Die terminale Halbwertszeit beträgt bis zu 24 Stunden, dennoch kumuliert Propofol im Vergleich zu anderen Substanzen nur gering. Selbst nach lang andauernder Anwendung erfolgt eine relativ zügige Erholung vom klinischen Effekt: Um die Blutkonzentration von Propofol unter 70% der therapeutischen Konzentration zu senken, bedarf es weniger als 30 Minuten. Diese Zeit ist nur geringfügig von der Dauer der Anwendung beeinflusst (Shafer & Varvel 1991; Hughes et al. 1992). Die zügige systemische Verteilung und die kurze Wirkdauer von Propofol ermöglichen dem Anästhesisten eine gute Steuerbarkeit der Hypnose.

2.3 DIE MESSUNGEN

Alle Messungen fanden in den OP-Sälen der Charité Campus Mitte statt und begannen im Verlauf des Vormittags, um tageszeitliche Einflüsse auf die RIII-Schwelle, wie sie von Sandrini et al. herausgearbeitet werden konnten, gering zu halten (Sandrini et al. 1986b). Bei den Messungen waren jeweils der Proband, ein Anästhesist, die Doktorandin und an einigen Tagen noch ein weiterer Assistent zugegen.

2.3.1 Aufbau der Messungen

Gemessen wurden die Probanden in halbsitzender Position in einem Stationsbett, welches auf Höhe der Hüfte um 120° und im Kniegelenk um 130° angewinkelt wurde. Mittels einer Schaumstoffschiene, in der Unterschenkel und Fuß gelagert wurden, konnte im Sprunggelenk ein Winkel von 90° hergestellt werden. Diese Art der Lagerung des Beins gilt als Standard für die Messung des RIII-Reflexes in halbsitzender Position und soll eine optimale Vorspannung der Muskeln herstellen (Sandrini et al. 1993).

Die Probanden sollten eine für die Dauer der Messung bequeme und lockere Haltung einnehmen. Sie wurden angewiesen nicht zu reden und die Augen geschlossen zu halten. Während der gesamten Messung herrschte im Operationssaal Ruhe und eine für die Probanden angenehme Lufttemperatur. Vor Beginn der Messungen wurden die Probanden an die Monitore für die Überwachung der Vitalparameter angeschlossen.

2.3.2 Ablauf der Messungen

Den Beginn jeder Messung bildete eine je etwa halbstündige Bestimmung der RIII-Schwelle, des Bispektralen Indexes und der Vitalparameter vor Beginn der Propofolinfusion. Im Anschluss erfolgte die stufenweise erhöhte Zufuhr von Propofol. Auf jeder dieser Narkosestufen durchlief der Proband drei Testungen seiner Reaktionen auf zuvor festgelegte Reize. Das Studienprotokoll sah vor, in Abhängigkeit der Antwort auf den jeweiligen Stimulus eine Verstärkung der Intensität der Reize vorzunehmen.

2.3.3 RIII-Reflexstimulation und -ableitung

Die Auslösung und Ableitung des RIII-Reflexes verlief nach einem Verfahren, wie es als erstes 1977 von Jean-Claude Willer beschrieben worden ist (Willer 1977). Jeweils am linken Fuß erfolgte durch elektrische, transkutane Reizung die Stimulation des N. suralis. Zu diesem Zweck wurden zwei Selbstklebeelektroden (3M Red Dot Foam Monitoring Elektrode Ag/AgCl, 3M Deutschland GmbH) je 2 cm distal und lateral des Malleolus lateralis über dem anatomischen Verlauf des Nerves angebracht. Der Abstand zwischen den Elektroden betrug in etwa 3 cm. Zur Minimierung des elektrischen Hautwiderstandes und Verbesserung der Signalübertragung wurden die entsprechenden Hautstellen zuvor mit Hilfe von sehr feinem Sandpapier (3M Red Dot Trace Prep, 3M Deutschland GmbH) abradert und mit einem aufrauenden Gel (OneStep EEG-Gel, H+H Medizinprodukte GbR, D) vorbereitet. Zusätzlich bewirkte eine geringe Menge einer dafür vorgesehenen Creme (Elektroden Creme für EKG, EEG und Kardioversion, ge medical systems information technologies GmbH, D) unter den Stimulationselektroden eine verbesserte Leitfähigkeit.

Die Stimulation erfolgte durch das Gerät Digitimer DS5 Stimulator (DS5, Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, UK) alle 8 - 12 s in randomisierten Abständen. Die Abstände wurden variiert, um die Gewöhnung an den kommenden Reiz bzw. die Erwartung darauf zu reduzieren. Die einzelnen Stimuli bestanden aus jeweils fünf Rechteckimpulsen von 1 ms Dauer in einem zeitlichen Abstand von 4 ms, entsprechend einer Stimulationsfrequenz von 200 Hz (Sandrini et al. 1993). Die Reize wurden von den Probanden je nach Intensität als kaum wahrnehmbares Pieken bis leicht schmerzhaftes Zwicken beschrieben. Die maximale Stimulation war durch den Stimulator auf 80 mA limitiert.

Die auf die Stimulation folgenden Muskelantworten wurden in einem Zeitfenster von 90 - 150 ms post Stimulus (Dowman 1992; Campbell et al. 2008) über dem ipsilateralen M. biceps femoris abgeleitet. Auch dies geschah transkutan mittels EMG. Die hierfür verwendeten Napfelektroden wurden jeweils wenige Zentimeter oberhalb der Kniekehle, auf der Sehne des Muskels, am Übergang zum Muskelbauch, befestigt. Die Hautstellen wurden zuvor rasiert und dann wie bereits oben beschrieben mit Sandpapier und Elektrodengel präpariert. Für diese Napfelektroden wurde eine Leitpaste der Firma Weaver and Company verwendet (TEN20 conductive paste, Weaver and Company, USA). Eine Erdungselektrode befand sich auf der dem Tibiaknochen aufliegenden Haut.

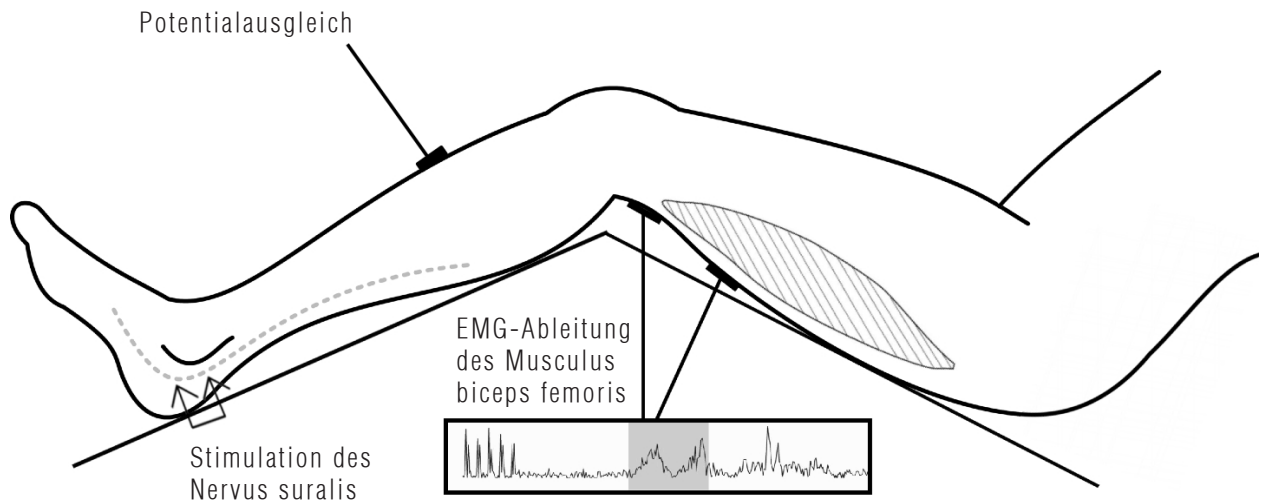


Abb. 2: Illustriert ist der Messaufbau mit Darstellung der Platzierungsorte der Elektroden für die Stimulation am N. suralis, die EMG-Ableitung über dem M. biceps femoris und für den Potentialausgleich über der Tibia.

Das EMG-Signal wurde 10000fach verstärkt (g.BSamp, g.tec, Schiedlberg, Austria), mit einer Frequenz von 5 kHz digitalisiert (Mikro 1401 MK II, CED Ltd, Cambridge, UK) und an das Notebook gesendet. Die Analyse erfolgte dort durch das Programm Signal 3.10 (CED Ltd, Cambridge, UK).

2.3.4 Automatisierte RIII-Schwellenbestimmung (threshold tracking)

Für die automatisierte, kontinuierliche Bestimmung der RIII-Schwelle wurde ein eigens von der Arbeitsgruppe entwickelter Computer-Algorithmus, das „threshold-tracking“, verwendet. Dieses Programm analysiert die auf den Stimulus erfolgte Muskelantwort im EMG und unterscheidet zwischen positiven und negativen, d.h. stattfindenden und ausbleibenden, Reflexantworten. In Abhängigkeit der Entscheidung passt das Programm die nächstfolgende Stimulationsstärke an (von Dincklage et al. 2009).

Es existieren verschiedene Kriterien, anhand derer ein positiver Reflex im EMG-Signal identifiziert werden kann. In der vorliegenden Arbeit wurde der NFR-interval-peak-z-score verwendet, der in einer Studie von Rhudy & France als zuverlässigstes Kriterium für die Unterscheidung stattfindender und ausbleibender Reflexe herausgearbeitet worden ist (Rhudy & France 2007).

Der Wert beschreibt einen geschehenen Reflex mathematisch wie folgt:

$$\frac{(\text{NFR Intervall Peak} - \text{Mittelwert des Rauschens})}{\text{Standardabweichung des Rauschens}} > 10.32$$

Intervall = Zeitraum von 90 -150 ms nach Stimulation

Rauschen = Zeitraum von 90 ms vor Stimulation bis direkt vor Stimulation

Der Algorithmus verwendet den ermittelten z-score in einem up-down-staircase-Verfahren (Levitt 1971): Nimmt der z-score im Zeitraum von 90 - 150 ms nach Stimulation einen Wert kleiner 10.32 ein, wird die Antwort vom Programm nicht als Reflex bewertet und die Stärke des folgenden Stimulus erhöht. Liegt der z-score oberhalb von 10.32, wird ein stattgehabter Reflex festgestellt und die Stimulation für den nächsten Reiz reduziert (Abb. 3). Die Schrittweite der Veränderungen der Stimulationsstärke erfolgt dabei in Abhängigkeit von der Stabilität der RIII-Schwelle während der letzten Reize und liegt im Bereich von 0.25 - 4 mA.

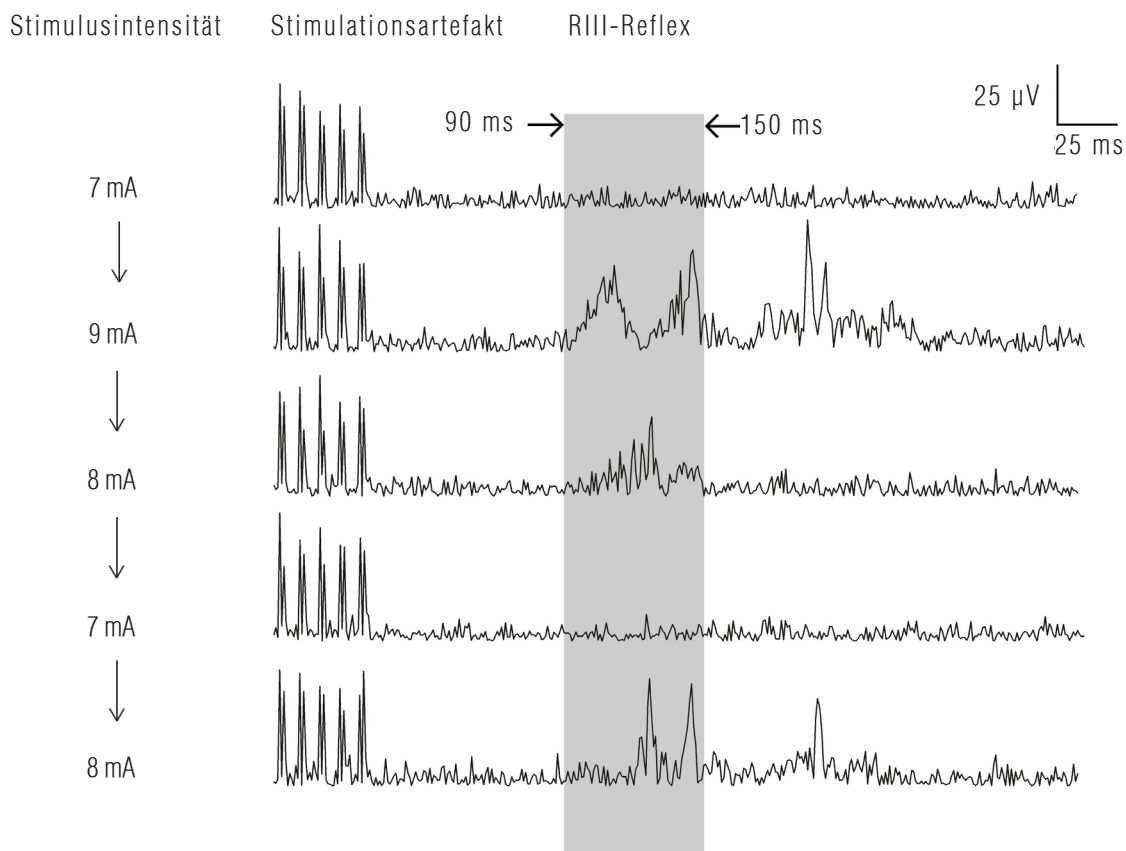


Abb. 3: Gezeigt ist die elektromyographisch aufgezeichnete Muskelantwort nach Applikation des Reizes. Im Zeitfenster von 90 -150 ms post Stimulus findet die Berechnung des z-scores statt.

Dieses Programm lief kontinuierlich während der gesamten Messung. Anhand einer logistischen Regression der letzten zwölf Reflexantworten wurde fortlaufend die Stimulationsstärke bestimmt, bei der mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% eine Reflexantwort auf einen Reiz erfolgen würde (Abb. 4). Diese Stimulationsstärke wurde als jeweils aktuelle RIII-Reflexschwelle definiert (Levitt 1971).

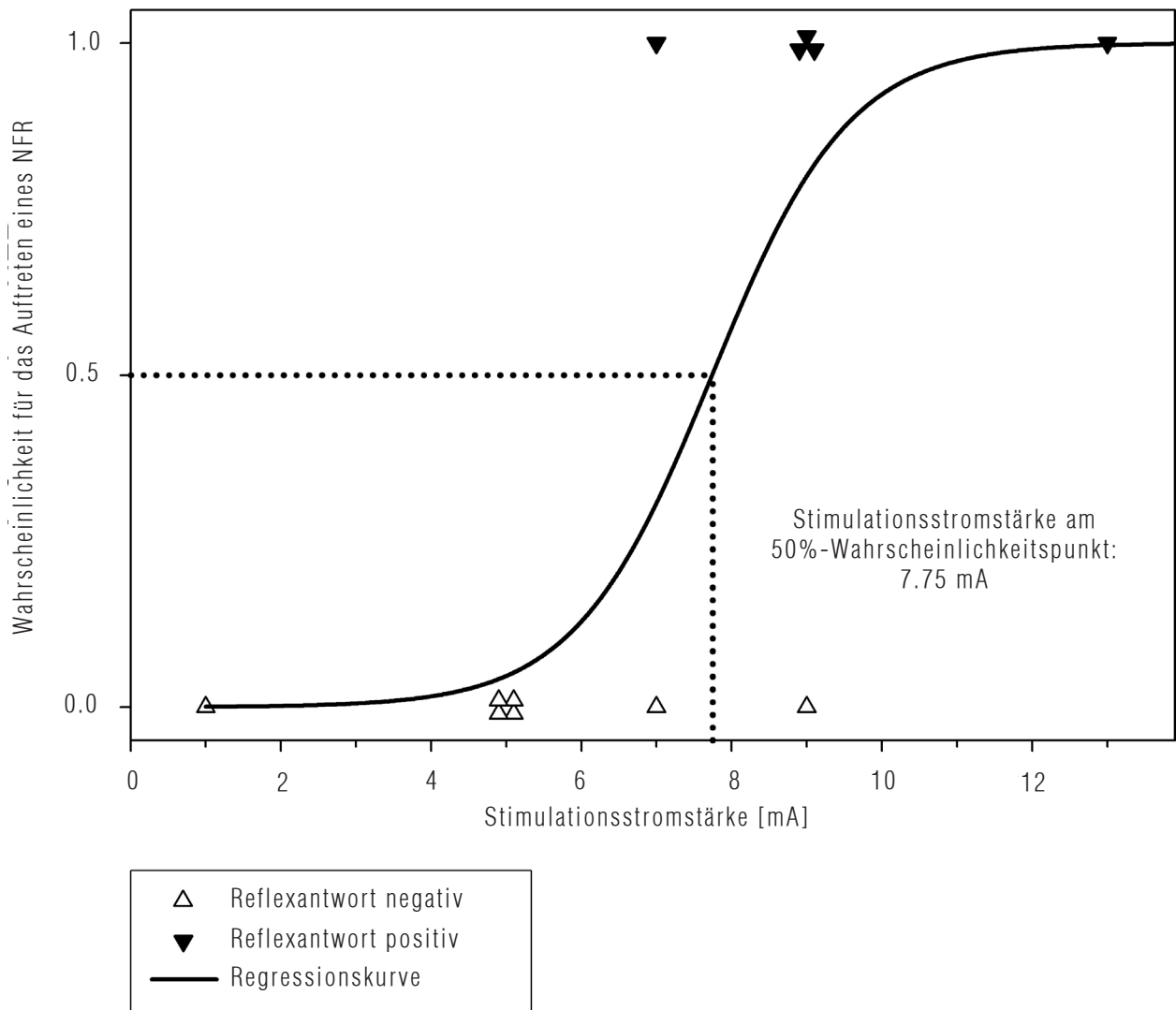


Abb. 4: Dargestellt ist die Ermittlung der NFR-Reflexschwelle anhand einer logistischen Regression der letzten zwölf Stimulationsintensitäten. Das Programm berechnet die Stimulationsstromstärke, bei der mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% ein NFR auftritt (gepunktete Linie): in diesem Fall liegt die Reflexschwelle bei 7.75 mA. „Reflexantwort positiv“: Stimulationsstärke, die einen NFR auslöst ($y = 1$). „Reflexantwort negativ“: Stimulationsstärke, auf die kein NFR folgt ($y = 0$). Die Datenpunkte bei 5 mA und 9 mA sind identisch; sie sind zum leichteren Erkennen nebeneinander und nicht einander überlagernd abgebildet.

2.3.5 Propofolnarkose - Steuerung über Target Controlled Infusion

Zu Beginn einer Messung bekam jeder Proband am Arm eine periphervenöse Verweilkannüle gelegt, über die das Propofol infundiert wurde. In dem Bestreben, eine möglichst genaue und an den Probanden adaptierte Dosierung von Propofol zu erreichen, kam die zielgesteuerte Applikation über ein TCI-System (Target Controlled Infusion) zum Einsatz. TCI-Systeme zeichnen sich dadurch aus, dass sie die Dosierung eines Pharmakons der Vorgabe einer Soll-Konzentration des Wirkstoffs am Zielort anpassen. Unter Berücksichtigung individueller Patientendaten wie Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht sowie auf Grundlage pharmakokinetischer Modelle wird die Konzentration der applizierten Substanz für ein Zielkompartiment kontinuierlich berechnet und die Infusionsrate dieser Berechnung folgend fortwährend angepasst. Das theoretische Verhältnis von Verteilung, Umverteilung und Elimination eines Wirkstoffs in verschiedenen Kompartimenten des Körpers bildet dabei die pharmakokinetische Grundlage der TCI-Berechnung. Je nach Modell werden zwei bis drei (oder mehr) Kompartimente beschrieben, wobei zwischen zentralen und peripheren sowie Verteilungs- und Effektkompartimenten unterschieden wird (Bischoff et al. 2008; Schraag et al. 2008; Absalom et al. 2009). Die Kompartimente sind über den Blutfluss miteinander verbunden. Die in dieser Studie verwendete ETCI (effect-site TCI) steuert die Anästhetikadosierung nach Berechnung der Effektkompartimentkonzentration (C_e) im ZNS und basiert auf dem pharmakokinetischen Modell von Schnider (Schnider et al. 1998). Eine mit dem Rechner verbundene Infusionspumpe (Base primea, Fresenius, Bezins, Frankreich) führte die wechselnden Infusionsraten von Propofol aus.

Das Narkoseprotokoll sah eine Staffelung der Zielkonzentrationen vor: Stufenweise wurde alle 15 min die Effektkompartimentkonzentration von Propofol um 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ erhöht. In Anlehnung an Forschungsergebnisse, die unter Propofolmononarkose eine $C_{p_{95}}$ (Ausbleiben einer Reaktion bei 95% der Patienten) für einen starken Reiz (Einführung einer Larynxmaske) bei 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ feststellen konnten (Casati et al. 1999), wurde im Vorfeld eine Beendigung der Narkose bei Erreichen einer Konzentration von 7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ festgelegt. Es konnte angenommen werden, bei dieser Konzentration bei den meisten Probanden eine Auslöschung ihrer Reaktionen zu erreichen. Ein dreifaches Ausbleiben auf den maximalen Schmerzreiz bereits bei niedrigeren Konzentrationen stellte die Alternative für die erfolgreiche Beendigung einer Messung dar. Die Dauer der Propofolkonzentrationsstufen von mindestens 15 Minuten wurde gewählt, um einer ausreichenden Äquilibration der RIII-Schwelle so-

wie des BIS Rechnung zu tragen und um genügend Zeit für die anschließende dreifache Testung einzuräumen. Aufgrund der stark atemdepressiven Wirkung von Propofol war es teilweise notwendig, die Probanden mittels einer Maske unterstützend zu beatmen. Nach Bewusstseinsverlust (Verlust der Reaktion auf Ansprache und sanftes Schütteln) wurde allen Probanden eine Beatmungsmaske durchgehend am Kopf adaptiert. In einigen Fällen half ein Guedel-Tubus bei der Sicherung der Atemwege.

2.3.6 Überwachung der Vitalparameter

Zur Überwachung der Vitalparameter wurden alle Probanden während der Narkosemessung an den anästhesiologisch üblichen Monitoren angeschlossen. Dazu zählten ein Pulsoxymeter zur kontinuierlichen Bestimmung der O_2 -Sättigung des Blutes, eine Blutdruckmanschette mit Intervallmessung alle fünf Minuten und eine 3-Kanal-Ableitung des EKGs, welche gleichzeitig der Überwachung der Herz- und Atemfrequenz diente. Zusätzlich wurde der endtidale CO_2 -Partialdruck beobachtet und protokolliert. Dies geschah mittels einer Beatmungsmaske, die den Probanden vor Beginn der Propofolinfusion etwa alle fünf bis zehn Minuten für einige Expirationsphasen vorgehalten und ihnen während der Propofolinfusion kontinuierlich am Kopf fixiert wurde. Auf diese Weise konnte ein konstantes Niveau des endtidalen CO_2 gewährleistet und eine Retention von CO_2 vermieden werden: Die Folge von Hyperkapnie besteht u.a. in einer vorübergehenden Azidose, welche wiederum mit einer temporären Hyperkaliämie einhergeht. Da eine Hyperkaliämie sich als negatives Feedback für die Erregbarkeit des Sarkolemmes auswirken kann (Marcos & Ribas 1995), hätte unbeachtete CO_2 -Retention zu einer Verfälschung der Messergebnisse führen können.

Alle Monitore wurden an einen eigenen Laptop angeschlossen, der die gesamten Vitalparameter für den Verlauf der Messung digital dokumentierte. Dieses Verfahren ermöglichte im Nachhinein eine unkomplizierte Synchronisierung und Auswertung der Daten.

2.3.7 BIS-Monitoring

Jeder Proband bekam für die Dauer der Messung eine BIS-Klebelektrode, Modell „Quattro“, der Firma Aspect Medical Systems (Newton, MA, USA) auf der Stirn befestigt. Zuvor wurde die Haut an dieser Stelle mit Sterilium entfettet, um eine bessere Leitfähigkeit

herzustellen und um das Haften der Elektroden zu erleichtern. Der elektrische Widerstand zwischen Haut und Sensoren wurde durch die automatische Sensorkontaktprüfung nach Angaben des Herstellers bei $< 7.5 \text{ k}\Omega$ gehalten. Die vom Monitor (Modell A2000) registrierten Daten wurden durchgehend aufgezeichnet.

2.3.8 Kontrolle der Wachheit und des Schmerzempfindens

Die Kontrolle des Bewusstseins und der Immobilität der Probanden wurde anhand eines abgestuften Ansprache- und Schmerzreiztests durchgeführt. Dieser Test stellt eine abgewandelte Form des OAA/S dar (Observers Assessment of Alertness and Sedation) (Chernik et al. 1990). Getestet wurden die Reaktionen der Probanden auf verschiedene Reize, die in ansteigender Intensität appliziert wurden. Die niedrigste Intensitätsstufe bildeten verbale Stimuli: Unterschieden wurde hierbei zwischen einer prompten und einer verzögerten Reaktion auf Ansprache mit Namen, sowie einer Reaktion auf laute und/ oder wiederholte Ansprache. Es folgte die Testung eines leichten physischen Reizes, genauer eines sanften Rüttelns des Probanden. Blieb auf diesem Stimulationsniveau eine Reaktion aus, schlossen sich stärkere Reize an: ein zehnstündiger „Trapeziussqueeze“ (ein Kneifen in den M. trapezius) und als Steigerung davon die elektrokutane tetanische Stimulation am rechten Unterarm im Bereich des N. ulnaris. Sie wurde mit einem handelsüblichen Nervenstimulator durchgeführt. Auch hier erfolgte eine Steigerung der Stimulationsintensität: von 30 über 60 auf 80 mA. Stimuliert wurde für maximal 30 Sekunden. Die elektrokutane tetanische Stimulation wurde in mehreren Studien als non-invasiver Stimulus anstelle der Hautinzision verwendet (Hornbein et al. 1982; Kopman & Lawson 1984; Jones et al. 1990), obwohl wichtige Parameter wie Stromstärke und Elektrodenplatzierung dabei bislang noch nicht systematisch evaluiert worden sind. Eine Stimulation mit 50 mA wurde jedoch als ausreichend für eine supramaximale Stimulation beschrieben (Kopman & Lawson 1984) und konnte als non-invasiver Stimulus identifiziert werden, der der Intensität eines Hautschnitts am nächsten kommt (Zbinden et al. 1994).

Wichtig bei der Beurteilung der Reaktionen auf die Schmerzreize war, dass sie gezielte Abwehrreaktionen darstellen sollten. Schwache Bewegungen der Extremitäten sollten nicht als positive Antwort interpretiert werden (Zbinden et al. 1994). Jeder Testzyklus wurde entweder nach Erhalt einer Reaktion auf einer beliebigen Stufe, oder aber nach Ausbleiben einer Reaktion auf die maximale tetanische Stimulation beendet.

Zur Auswertung erfolgte eine Klassierung in drei Stufen:

0 = Reaktion auf Ansprache

1 = keine Reaktion auf normale, bzw. laute und/ oder wiederholte Ansprache;
entspricht Bewusstseinsverlust: LOC = Loss of Consciousness

2 = keine gezielte, bzw. gar keine Reaktion auf den Trapeziussqueeze oder die
30sekündige Tetanusstimulation; entspricht Verlust der Reaktion und
Immobilität auf Schmerzreiz: LOR = Loss of Reaction

Auf jeder Konzentrationsstufe wurde dieser Testzyklus alle fünf Minuten durchgeführt. Dies entspricht einer dreimaligen Testung pro Propofolkonzentrationsstufe. Wenn bei allen drei Tests innerhalb einer Stufe keine Reaktion auf den maximalen Tetanusreiz beobachtet werden konnte, wurde die Propofolzufuhr eingestellt und somit die Narkose beendet. Stimuliert und getestet wurde anschließend während der Aufwachphase noch bis zum Erreichen einer prompten Reaktion auf Ansprache.

2.3.9 Datenaufzeichnung

Es erfolgte eine kontinuierliche digitale Aufzeichnung sämtlicher studienrelevanter Daten: der RIII-Reflexschwellenbestimmung, des Bispektralen Indexes, der Propofolinfusionsraten und der berechneten Effektkompartimentkonzentrationen sowie aller Vitalparameter. Die Datensätze wurden zur Auswertung im Nachhinein synchronisiert.

2.4 DATENANALYSE UND STATISTISCHE AUSWERTUNG

2.4.1 Pharmakokinetische und -dynamische Analyse

Um zwischen der nach dem pharmakokinetischen Modell von Schnider errechneten intravenösen Konzentration von Propofol und den gemessenen Parametern RIII-Reflexschwelle und Bispektraler Index eine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung zu erstellen, wurde das Programm NONMEM (University of San Francisco, San Francisco, USA) angewendet (Akronym für NON-linear Mixed Effects Modelling). Mit NONMEM wurden jeweils für den BIS und die RIII-Reflexschwelle die Populationswerte der Modellparameter, sowie die individuellen Abweichungen von diesen für die im Folgenden beschriebenen Modelle berechnet. Diese Berechnung erfolgte mittels bayesianischer Methoden auf Grundlage der individuellen Messwerte. Es wurde angenommen, dass die Individuen normalverteilt von den Populationsmittelwerten abweichen.

Um das Hystereseverhalten der Dosis-Wirkungsbeziehung von intravenöser Propofolkonzentration und dem anhand der elektrophysiologischen Indikatoren RIII-Reflexschwelle und BIS gemessenen Eintritt der Wirkung bei Kombination von Anflutungs- und Abflutungsdaten evaluieren und eliminieren zu können, wurde ein Effektkompartiment in das Modell für beide Parameter eingeführt und die Austauschkonstante k_{e0} jeweils für die RIII-Reflexschwelle und den BIS ermittelt.

$$\frac{dC_e}{dt} = (C_{iv} - C_e) \cdot k_{e0}$$

C_{iv} = intravenöse Konzentration von Propofol, C_e = Effektkompartimentkonzentration von Propofol, k_{e0} = Konstante erster Ordnung, die die Geschwindigkeit des Eintritts der Wirkung im Effektkompartiment bestimmt; ist proportional der Konzentration im Ursprungskompartiment Plasma

Die pharmakokinetische Konstante k_{e0} determiniert die Geschwindigkeit der Konzentrationsäquilibrierung zwischen dem Plasmakompartiment und dem Effektkompartiment. Sie bestimmt somit die Zeit bis zum Eintritt eines gemessenen Effekts und damit einhergehend der pharmakodynamischen Werte E_{max} und EC_{50} (Bischoff et al. 2008). Die Halbwertszeit der Effektkompartimentäquilibrierung kann angegeben werden als $t_{1/2ke0} = \ln 2 / k_{e0}$. Kleine k_{e0} -Werte stehen dabei für einen späteren Gipfel der Konzentration in einem Effektkompartiment und vice versa (Absalom et al. 2009).

Die Beziehung zwischen Effektkompartimentkonzentration und der RIII-Reflexschwelle bzw. dem BIS wurde jeweils mit einem sigmoidalen E_{\max} Modell ermittelt (Bischoff et al. 2008).

Für die RIII-Reflexschwelle:

$$E = E_0 + \frac{E_{\max} C_e^\lambda}{EC_{50}^\lambda + C_e^\lambda}$$

Für den BIS:

$$E = E_0 - \frac{E_{\max} C_e^\lambda}{EC_{50}^\lambda + C_e^\lambda}$$

E_0 = individuell gemessener Basiseffekt bei Propofolkonzentration gleich Null, C_e = Effektkompartimentkonzentration von Propofol, EC_{50} = Konzentration, die 50% des maximalen Effekts hervorruft, λ = Exponent des Anstiegs des Konzentrations-Wirkungs-Verhältnisses um den Punkt EC_{50}

Um die inter-individuelle Variabilität (η) der Parameter zu beschreiben, wurde ein exponentielles Fehlermodell gewählt. Die intra-individuelle Variabilität (ϵ) wurde anhand eines additiven Fehlermodells errechnet. Gesamtwerte der Parameter für das Kollektiv wurden mit der Methode der first-order conditional estimation (FOCE) ermittelt, wobei Interaktionen zwischen inter- und intra-individueller Variabilität (η - ϵ -Interaktion) Berücksichtigung fanden. Ein Vergleich der bayesianischen Schätzungen für k_{e0} erfolgte anhand eines gepaarten t-Tests.

2.4.2 Verhältnis der individuellen Werte von RIII-Reflexschwelle, Bispektralem Index und Propofoleffektkompartimentkonzentration zu stattfindenden und ausbleibenden Reaktionen

Um festzustellen, ob die individuellen Werte der Parameter RIII-Reflexschwelle, Bispektraler Index sowie der Propofoleffektkompartimentkonzentration sich zum Zeitpunkt noch stattfindender Reaktionen signifikant von den Werten des jeweiligen Probanden bei ausbleibender Reaktion auf einen Schmerzreiz unterscheiden, wurde ein Vergleich der Werte dieser beiden Antwortgruppen für alle Probanden und alle Parameter durchgeführt. In die Antwortgruppe „stattfindende Reaktion“ wurden alle Werte der RIII-Schwelle und des BIS bei Testung mit stattfindender Reaktion ab dem Bewusstseinsverlust bis zum ersten Ausbleiben einer Reaktion einbezogen. Für die Antwortgruppe „ausbleibende Reaktion“ wurden dementsprechend die Werte ab dem Zeitpunkt gewertet, nach dem bis zum Ende der Messung keine weitere Reaktion auf die tetanische Stimulation erfolgte. Die individuell gemittelten Werte von RIII-Schwelle, BIS und der Propofolkonzentration für stattfindende und ausbleibende Reaktionen auf den Schmerzreiz wurden anhand eines gepaarten t-Tests miteinander verglichen.

2.4.3 Vorhersagewahrscheinlichkeiten - P_K -Werte individuell

Um die Präzision der beiden Messparameter RIII-Reflexschwelle und Bispektraler Index hinsichtlich der Vorhersage motorischer Reaktionen auf einen Schmerzreiz für jeden einzelnen Probanden beurteilen und vergleichen zu können, wurden Vorhersagewahrscheinlichkeiten (P_K -Werte) für jede Methode und jeden Studienteilnehmer ermittelt. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit (prediction probability) ist ein von Smith et al. entwickeltes Maß für die Assoziation einer stetigen und einer ordinalen Variablen, in diesem Fall die Assoziation von RIII-Schwelle bzw. BIS und stattfindender bzw. ausbleibender Reaktion (Smith et al. 1996). Der P_K -Wert nimmt Werte zwischen 0.5 und 1 an. Ein P_K -Wert von 0.5 bedeutet, dass die Vorhersage, wenn sie durch einen so bewerteten Parameter getroffen wird, zu 50% zuträfe. Ein P_K -Wert von 1 steht für eine fehlerfreie Vorhersage einer Reaktion durch einen Parameter.

Für die P_K -Berechnung wurden für beide Parameter, RIII-Schwelle und BIS, jeweils der letzte Wert vor Beginn einer neuen OAA/S-Testung verwendet. Auf diese Weise konnte eine Beeinflussung der Werte durch die Testung selbst minimiert werden. Die Berechnung der individuellen P_K -Werte wurde mit PKMACRO durchgeführt, einem Makro für Tabellenkalkulation. Sie folgte der Beschreibung durch Smith et al. (Smith et al. 1996). Standardfehler wurden mittels der Jackknife Methode berechnet.

2.4.4 Normalisierung

Um die hohe interindividuelle Variabilität der RIII-Reflexschwellen zu berücksichtigen, wurde eine Normalisierung der Werte vorgenommen, um anschließend die P_K -Wertberechnung für das Kollektiv durchführen zu können. Da es für die klinische Durchführbarkeit von Vorteil ist, die Messung erst nach Bewusstseinsverlust zu beginnen, wurde als Referenzwert für die Normalisierung der erste RIII-Schwellenwert nach LOC definiert. Alle Folgewerte nach Bewusstseinsverlust wurden als Differenz zu diesem Referenzpunkt bestimmt. Auf Basis der normalisierten Werte konnte die Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit für die RIII-Schwelle berechnet werden.

2.4.5 Gesamt- P_K -Werte der RIII-Schwelle, des BIS und der Propofolkonzentration

Um die Genauigkeit der RIII-Schwelle und des BIS bezüglich der Differenzierung zwischen einer stattfindenden und einer ausbleibenden Reaktion für alle Studienobjekte bewerten zu können, wurden die Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeiten P_K für den BIS, für die normalisierte RIII-Schwelle und für die Propofoleffektkompartmentkonzentration berechnet. Die hier verwendete P_K -Statistik basiert auf der Annahme unabhängiger Daten, da keine vergleichbare statistische Methode für nicht-unabhängige Daten existiert. So wurde die P_K -Statistik verwendet, obgleich die Annahme unabhängiger Daten durch den Einschluss multipler Stimuli für die einzelnen Probanden verletzt wurde. Es wurde jedoch auch in anderen Untersuchungen gleich verfahren, da kein alternatives Verfahren existiert (Hung et al. 1992; Katoh et al. 1998; Leslie et al. 1996; Rehberg et al. 2004b). Dies hat zur Folge, dass die Standardfehler in der Analyse eventuell unterschätzt wurden. Die statistische Testung der Vorhersagewahrscheinlichkeiten wurde anhand des Makros für Tabellenkalkulation PKDMACRO durchgeführt, wie es von Smith et al. (Smith et al. 1996) beschrieben wurde.

3 ERGEBNISSE

3.1 ALLGEMEINE ERGEBNISSE

3.1.1 Probandenkollektiv

Für die hier vorgestellte Studie wurden insgesamt 15 gesunde, männliche Probanden im Alter zwischen 23 und 29 Jahren unter einer Mononarkose mit Propofol untersucht. Es wurden zwölf der 15 durchgeführten Messungen ausgewertet. Drei Datensätze mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden. Dies geschah bei einem Probanden aufgrund unkontrollierter Miktion unter dem Einfluss von Propofol, woraufhin die Messung vorzeitig abgebrochen wurde. Zwei weitere Datensätze wurden aus der Auswertung ausgeschlossen, da beide Probanden unter der maximalen Propofoleffekt-kompartimentkonzentration von 7 µg/ml noch immer positive Reaktionen auf den maximalen nozizeptiven Stimulus - die 30sekündige tetanische Stimulation mit 80 mA am kontralateralen Unterarm - zeigten. Sie erreichten somit nicht die für die Untersuchung relevante Immobilität auf Schmerzreiz.

In Tabelle 1 sind die demographischen Details des Probandenkollektivs der zwölf Probanden aufgeführt, deren Messdaten der Auswertung zugrunde liegen.

Tabelle 1: Das Probandenkollektiv

Proband	Geschlecht	Alter [a]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	ASA-Klasse
1	m	27	174	68	1
2	m	29	175	68	1
3	m	27	177	85	1
4	m	24	183	75	1
5	m	27	184	84	1
6	m	23	192	85	1
7	m	24	174	60	1
8	m	23	188	80	1
9	m	28	186	85	1
10	m	25	185	72	1
11	m	27	178	70	1
12	m	26	185	80	1

3.1.2 Zeitlicher Verlauf der Messungen

Die Dauer der Messungen betrug im Mittel etwa 150 Minuten (Bereich: 100 – 200 min). Folgende Abbildung demonstriert exemplarisch den Messverlauf eines Probanden.

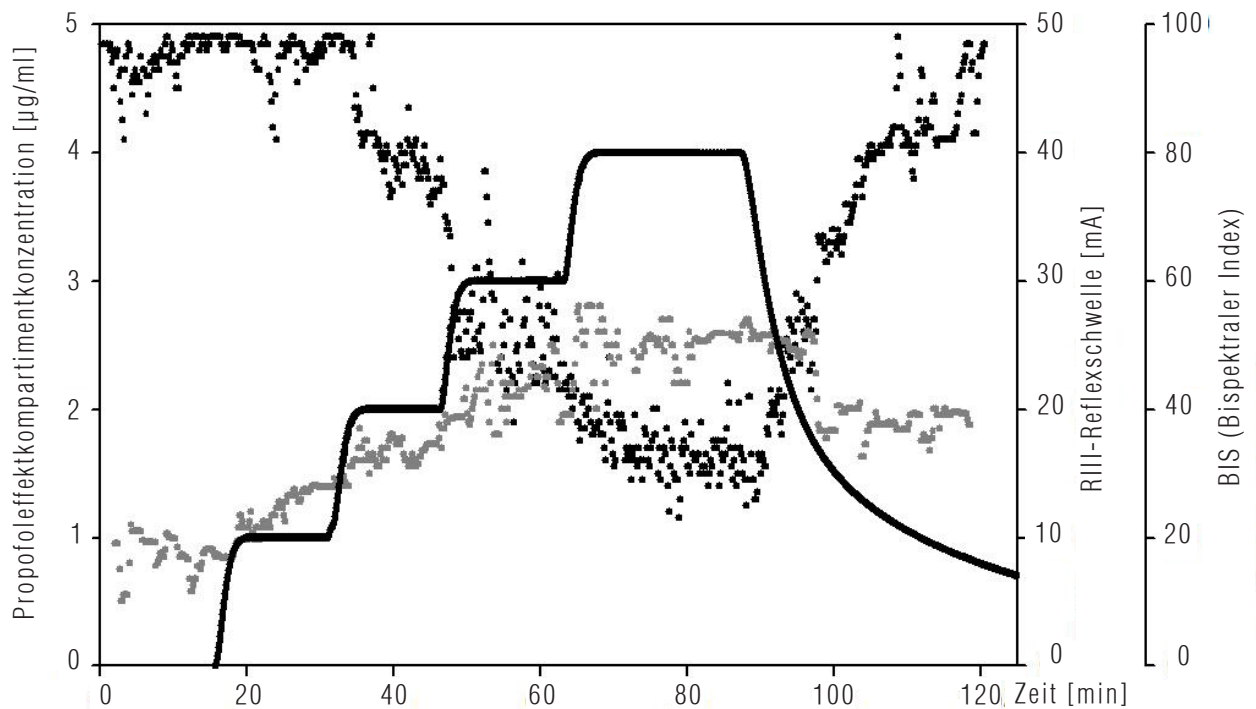


Abb. 5: Überblick über den zeitlichen Verlauf einer exemplarisch gewählten Messung: Dargestellt sind der abgestufte Anstieg der Propofoleffektkompartimentkonzentration bis 4 µg/ml (durchgezogene Linie), sowie der Verlauf der RIII-Reflexschwelle (grau) und des Bispektralen Indexes (schwarz) über die Zeit.

3.1.3 Einfluss von Propofol auf die Vitalparameter

Unter dem Einfluss von Propofol gab es keine relevanten Änderungen der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks. Alle Probanden waren während der Messungen durchgehend hämodynamisch stabil und ihr endtidaler CO₂ wurde mittels adaptierter nicht-invasiver Maskenbeatmung konstant gehalten. Die Sauerstoffsättigung zeigte ebenfalls keine nennenswerten Änderungen.

3.2 KONZENTRATIONSABHÄNGIGE WIRKUNG VON PROPOFOL

3.2.1 Verlust von Bewusstsein und motorischer Reaktion

Der Reaktionsverlust auf laute und/ oder wiederholte Ansprache (Bewusstseinsverlust) erfolgte im Median bei einer Effektkompartimentkonzentration von 3 µg/ml Propofol, mit einer Spanne der einzelnen Probandenwerte, die von 2 - 4 µg/ml reicht. Der Reaktionsverlust auf den maximalen nozizeptiven Stimulus konnte bei einer medianen Propofolkonzentration von 5 µg/ml festgestellt werden. Es wurden hier individuelle Werte von 4 - 7 µg/ml verzeichnet. Zwei Probanden mussten, wie bereits weiter oben beschrieben, von der Auswertung ausgeschlossen werden, da sie selbst bei der zuvor festgelegten maximalen Propofolkonzentration von 7 µg/ml noch positive Reaktionen auf die nozizeptiven Stimuli zeigten. Abbildung 6 demonstriert diese Ergebnisse.

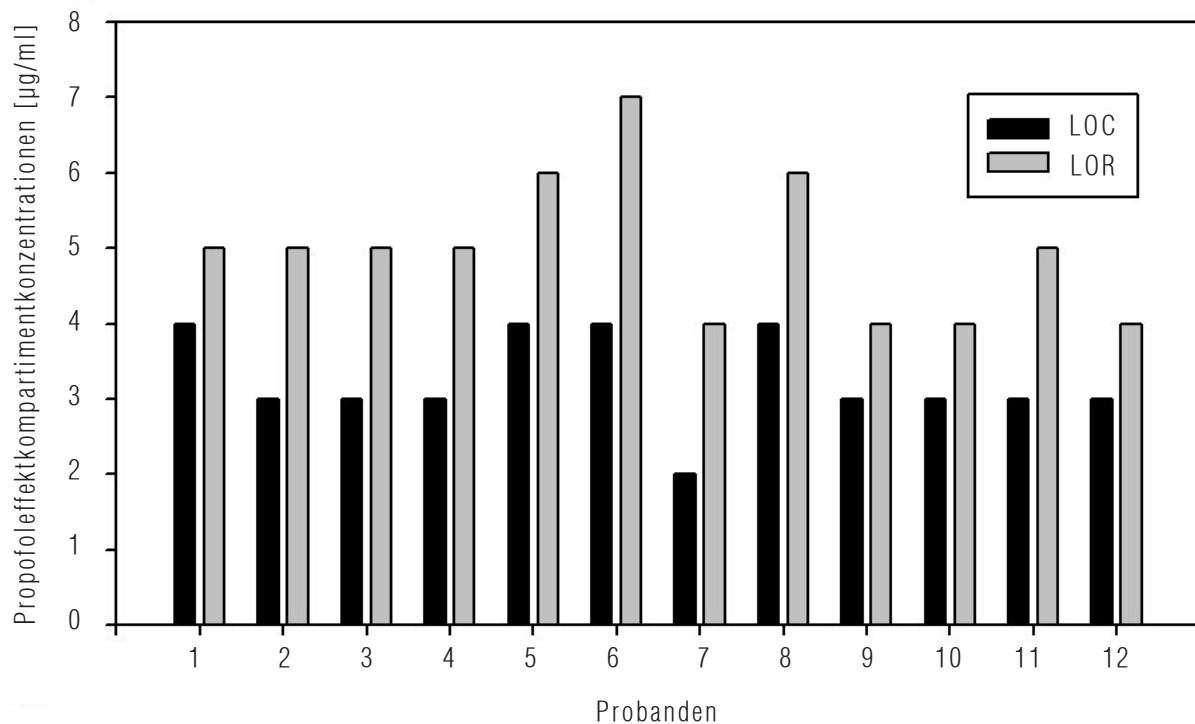


Abb. 6: Propofoleffektkompartimentkonzentrationen, die einen Verlust der Reaktion auf Ansprache und auf den maximalen nozizeptiven Stimulus bei den zwölf Probanden bewirkten. LOC: Loss of Consciousness = Bewusstseinsverlust; LOR: Loss of Reaction = Reaktionsverlust auf die 30sekündige tetanische Stimulation mit 80mA.

3.2.2 PKPD-Korrelation von Propofoleffektkompartmentkonzentration und RIII-Reflexschwelle bzw. Bispektralem Index

Gesamtmittelwerte und Standardfehler des pharmakodynamischen Teil des Fits betragen für die RIII-Reflexausgangsschwelle, d.h. vor Applikation von Propofol (E_0) = $9.7 \text{ mA} \pm 0.5 \text{ mA}$ und für $E_{\text{max}} = 21.3 \text{ mA} \pm 0.8 \text{ mA}$. Das Erreichen des halbmaximalen Effekts (EC_{50}) erfolgte bei einer Propofoleffektkompartmentkonzentration von $3.9 \mu\text{g/ml} \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$. Der Exponent des Anstiegs (λ) betrug 1.5 ± 0.1 . Der pharmakokinetische Teil der Auswertung des gesamten Kollektivs ergab einen k_{e0} -Wert von $0.3 \text{ min}^{-1} \pm 0.01 \text{ min}^{-1}$. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Abbildung 7.

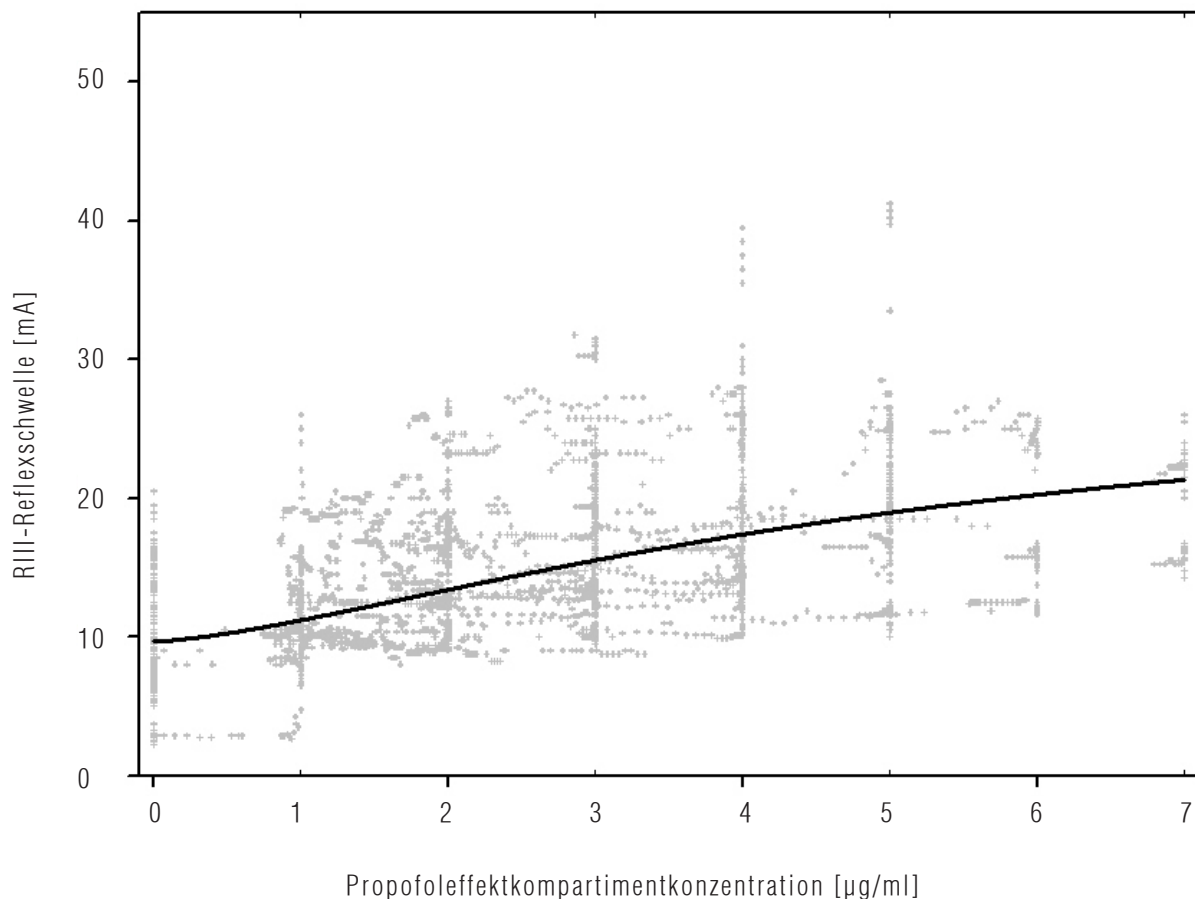


Abb. 7: Dargestellt ist der mit dem Programm NONMEM auf Basis eines sigmoidalen Effektmodells ermittelte Gesamtfits der Einzelwerte aller Probanden für den Parameter RIII-Reflexschwelle gegenüber der Propofoleffektkompartmentkonzentration.

Gesamtmittelwerte und Standardfehler für den pharmakodynamischen Teil des Fits zwischen Propofolkonzentration und Bispektralem Index betragen für das Erreichen des halbmaximalen Effekts (EC_{50}) = $3.4 \mu\text{g/ml} \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ und für den Exponenten des Anstiegs (λ) = 2.4 ± 0.1 . Da keine signifikante Verbesserung der Fitgenauigkeit durch Einführung eines von E_{max} unabhängigen Parameters E_0 erreicht werden konnte, wurden diese Parameter zusammen modelliert: $E_{\text{max}} = E_0 = 95.4 \pm 0.4$. Der pharmakokinetische Teil der Auswertung des gesamten Kollektivs ergab einen k_{e0} -Wert von $0.28 \text{ min}^{-1} \pm 0.07 \text{ min}^{-1}$. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Abbildung 8.

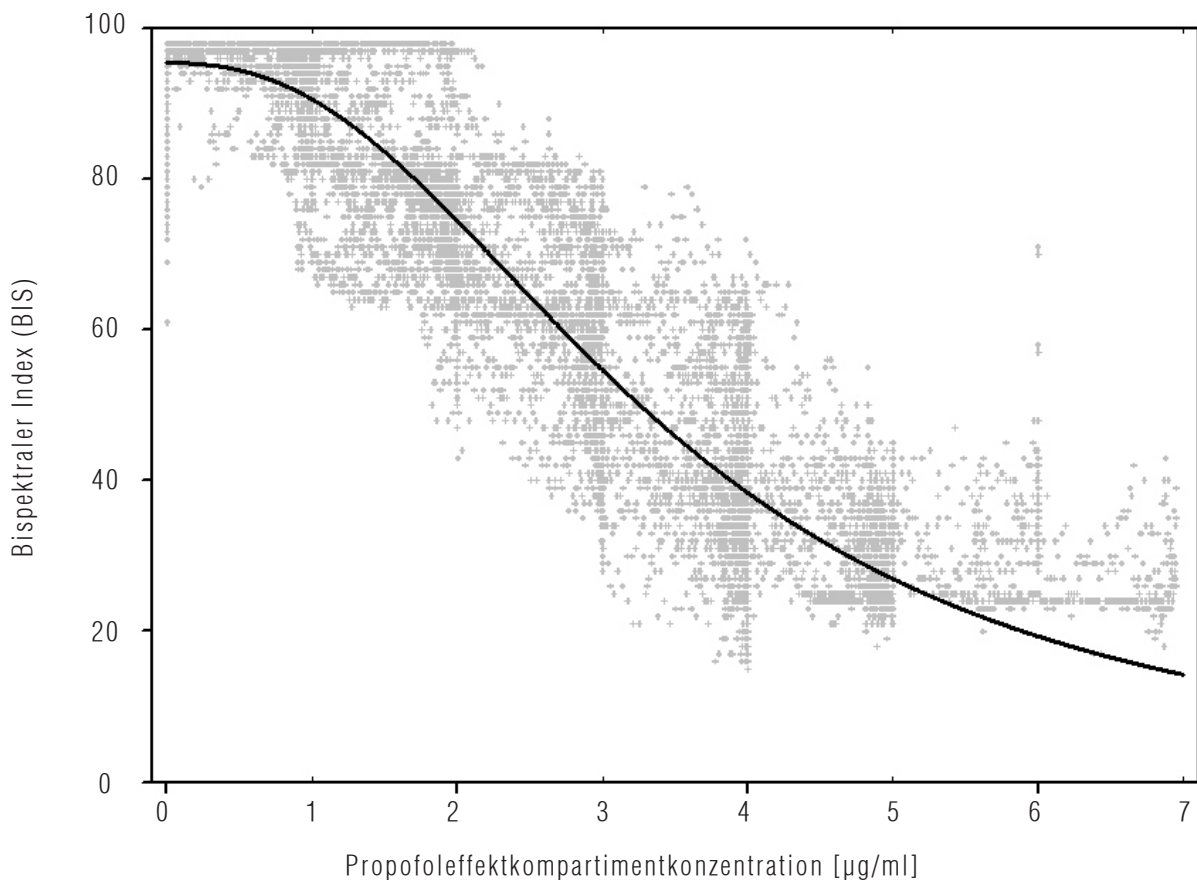


Abb. 8: Zu sehen ist der mit dem Programm NONMEM auf Basis eines sigmoidalen Effektmodells ermittelte Gesamtfits der Einzelwerte aller Probanden für den Parameter Bispektraler Index gegenüber der Propofoleffektkompartimentkonzentration.

Der Unterschied zwischen den k_{e0} -Werten von RIII-Reflexschwelle und Bispektralem Index ist statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$, gepaarter t-Test).

3.3 VERHÄLTNIS DER RIII-REFLEXSCHWELLE, DES BISPEKTRALEN INDEXES UND DER PROPOFOLEFFEKTKOMPARTIMENTKONZENTRATION ZU STATTFINDENDEN UND AUSBLEIBENDEN REAKTIONEN

3.3.1 Individuelle Mittelwerte der einzelnen Parameter gegenüber positiven und negativen Reaktionen

Die individuellen RIII-Reflexschwellenmittelwerte zum Zeitpunkt stattfindender Reaktionen nach Bewusstseinsverlust (LOC) lagen im Bereich von 11.2 - 36.5 mA mit einem Median von 18.9 mA. Nach Verlust der Reaktion auf die tetanische Stimulation (LOR) konnten Werte im Bereich von 12.4 - 41.3 mA ermittelt werden, mit einem Median bei 21.6 mA. Die Darstellung der Ergebnisse befindet sich in der Abbildung 9a. Die RIII-Schwellenmittelwerte für stattfindende Reaktionen nach LOC und vor LOR sowie für ausbleibende Reaktion nach LOR unterscheiden sich signifikant voneinander (gepaarter t-Test, $p < 0.01$). Auffällig an der Abbildung ist die zwischen den einzelnen Probanden bestehende hohe interindividuelle Variabilität der RIII-Reflexschwellenwerte.

Für den Bispektralen Index ergab die Berechnung der individuellen Mittelwerte zum Zeitpunkt stattfindender Reaktionen nach LOC einen Bereich von 30 - 57, mit einem Median bei 46. Nach Verlust der Reaktion auf die tetanische Stimulation konnten Werte zwischen 19 - 34 gemessen werden, der Median liegt hier bei 26. Auch diese Werte unterscheiden sich signifikant voneinander (gepaarter t-Test, $p < 0.01$). Die Abbildung 9b demonstriert diese Ergebnisse.

Für die Propofoleffektkompartimentkonzentration ergab die Berechnung der individuellen Mittelwerte zum Zeitpunkt stattfindender Reaktionen nach LOC einen Bereich von 3 - 5 $\mu\text{g/ml}$, mit einem Median bei 4 $\mu\text{g/ml}$. Nach Verlust der Reaktion auf die tetanische Stimulation nahm die Propofolkonzentration Mittelwerte zwischen 4 - 7 $\mu\text{g/ml}$ an, mit einem Median von 5 $\mu\text{g/ml}$. Auch diese Werte unterscheiden sich signifikant voneinander (gepaarter t-Test, $p < 0.01$). Diese Ergebnisse sind in Abbildung 9c zu sehen.

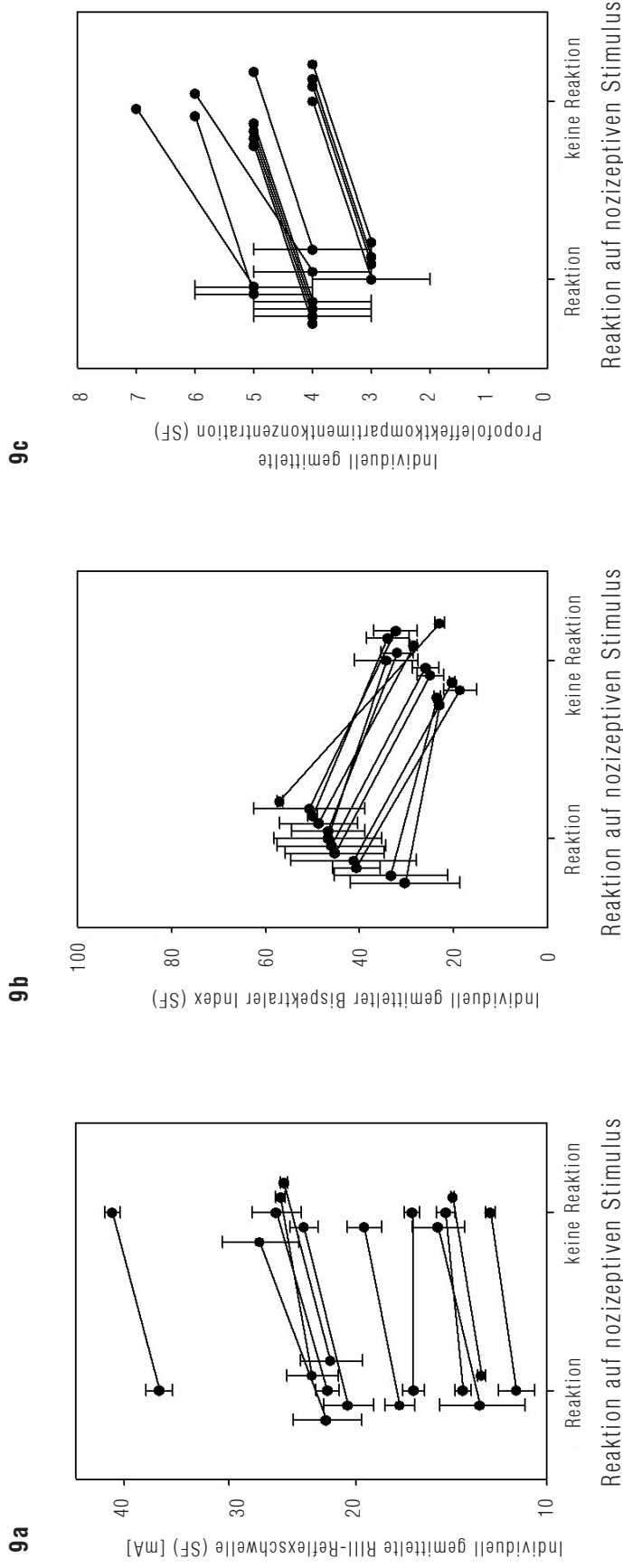


Abb. 9 a, b, c: Zu sehen sind die Mittelwerte und Standardfehler zum Zeitpunkt stattfindender Reaktionen nach Bewusstseinsverlust (hier bezeichnet als: „Reaktion“) und zum Zeitpunkt nach Verlust der Reaktion auf die tetanische Stimulation (hier bezeichnet als „keine Reaktion“) für die Parameter der individuellen RIII-Reflexschwellenmittelwerte (a), des Bispesralen Indexes (b) und der Propofolkonzentration (c).

3.3.2 Individuelle Vorhersagewahrscheinlichkeiten der RIII-Reflexschwelle und des Bispektralen Indexes

Die individuellen Vorhersagewahrscheinlichkeiten (P_K -Werte) und Standardfehler beider Parameter für stattfindende und ausbleibende Reaktionen auf Ansprache und den nozizeptiven Stimulus sind in Tabelle 2 aufgeführt. Aus dieser Tabelle geht hervor, dass der Bispektrale Index zwischen stattfindender und ausbleibender Reaktion auf Ansprache (linke Hälfte der Tabelle) bei elf von zwölf Probanden mit 100%iger Genauigkeit unterscheiden konnte. Die RIII-Reflexschwelle zeigt hier ein weniger präzises Ergebnis: Nur in fünf von zwölf Fällen konnte sie diese 100%ig genaue Unterscheidung erreichen, in einem Fall lag der P_K -Wert lediglich bei 0.76 ± 0.14 .

Tabelle 2: Gezeigt sind die individuellen Vorhersagewahrscheinlichkeiten (P_K -Werte) und Standardfehler für stattfindende und ausbleibende Reaktionen auf Ansprache und auf den nozizeptiven Stimulus für die RIII-Reflexschwelle und den Bispektralen Index.

Proband	Ansprache		Nozizeptiver Stimulus	
	RIII-Reflexschwelle	BIS	RIII-Reflexschwelle	BIS
1	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)
2	0.96 (0.06)	1 (0)	1 (0)	0.94 (0.10)
3	0.98 (0.03)	1 (0)	1 (0)	1 (0)
4	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)
5	1 (0)	1 (0)	1 (0)	0.78 (0.19)
6	0.92 (0.09)	1 (0)	0.58 (0.29)	0.89 (0.07)
7	0.94 (0.08)	0.98 (0.02)	1 (0)	1 (0)
8	0.76 (0.14)	1 (0)	1 (0)	0.86 (0.15)
9	0.93 (0.10)	1 (0)	1 (0)	1 (0)
10	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)
11	0.91 (0.11)	1 (0)	0.88 (0.21)	1 (0)
12	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)
Mittelwert	0.95	1.0	0.96	0.96
SF	0.02	0.01	0.04	0.02

Bei der Unterscheidung positiver und negativer Reaktionen auf einen Schmerzreiz (rechte Hälfte der Tabelle) zeigt sich, dass beide Instrumente eine vergleichbare Präzision erreichten: Die RIII-Reflexschwelle konnte die maximale Genauigkeit bei zehn von zwölf Probanden vorweisen. In einem Fall lag der P_K -Wert lediglich bei 0.58 ± 0.29 und zeigte damit ein Ergebnis, das nur wenig besser als der Zufall ist. Der BIS hingegen erbrachte im Vergleich nur bei acht von zwölf Probanden die bestmögliche Unterscheidung. Die niedrigste Vorhersagewahrscheinlichkeit des BIS von 0.78 ± 0.19 war jedoch höher als der schlechteste Wert der RIII-Reflexschwelle, mit einem P_K -Wert von 0.58 ± 0.29 .

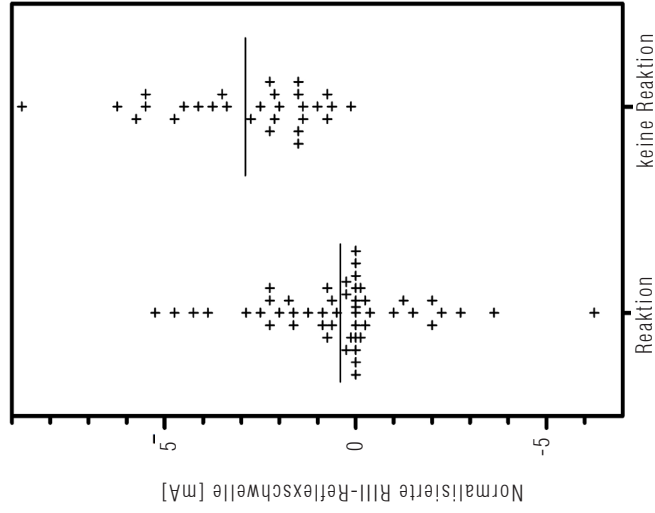
3.3.3 Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeiten für die normalisierte RIII-Reflexschwelle, den Bispektralen Index und die Propofoleffektkompartmentkonzentration

Die als Differenz zum Wert direkt nach Bewusstseinsverlust normalisierten RIII-Reflexschwellenwerte aller Probanden sind in Abbildung 10a dargestellt. Das Mittel aller individuellen Werte zum Zeitpunkt stattfindender Reaktionen nach Bewusstseinsverlust liegt bei 0.4 mA und zum Zeitpunkt nach Verlust der Reaktion auf die tetanische Stimulation bei 2.9 mA. Der Unterschied zwischen beiden Antwortgruppen ist signifikant (t-Test, $p < 0.001$). Die aus diesen Daten berechnete Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit der kombinierten Daten aller Subjekte (\pm SF) ergab für die RIII-Reflexschwelle einen P_K -Wert von 0.84 ± 0.04 .

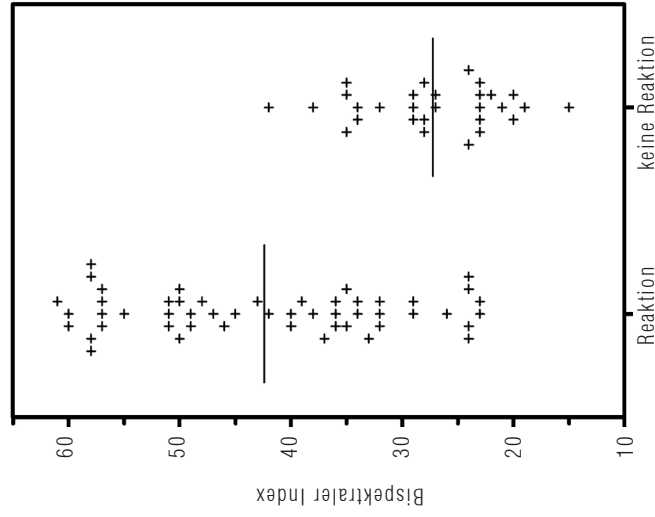
Analog werden die Werte aller Probanden für den Bispektralen Index und die Propofoleffektkompartmentkonzentration in den Abbildungen 10b und 10c dargestellt. Eine Normalisierung brachte für beide Parameter keine Verbesserung der Vorhersage und wurde daher unterlassen. Das Mittel aller individuellen Werte des BIS zum Zeitpunkt stattfindender Reaktionen nach Bewusstseinsverlust liegt bei 42.4 und zum Zeitpunkt nach Verlust der Reaktion auf die tetanische Stimulation bei 27.2. Für die Propofoleffektkompartmentkonzentration ergibt sich ein Mittelwert von 4 $\mu\text{g/ml}$ für stattfindende Reaktionen und von 5 $\mu\text{g/ml}$ für ausbleibende Reaktionen. Für beide Parameter unterscheiden sich die Werte signifikant voneinander (gepaarter t-Test, $p < 0.001$). Die hieraus berechnete Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit der kombinierten Daten aller Subjekte für die Unterscheidung zwischen stattfindender und ausbleibender Reaktion (\pm SF) ergab für den BIS einen P_K -Wert von 0.86 ± 0.04 und für die Propofolkonzentration einen P_K -Wert von 0.76 ± 0.05 .

Die Unterschiede der P_K -Werte aller drei Kategorien (RIII-Reflexschwelle, Bispektraler Index und Propofoleffektkompartmentkonzentration) sind statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$; PKDMACRO).

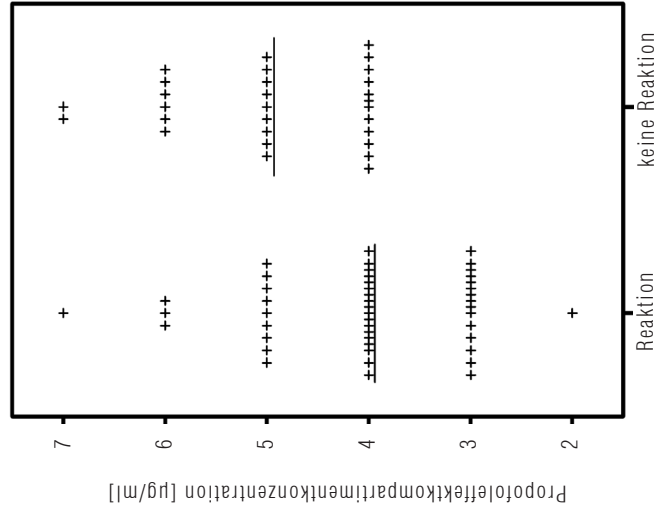
10a



10b



10c



Reaktion auf nozizeptiven Stimulus

Reaktion auf nozizeptiven Stimulus

Reaktion auf nozizeptiven Stimulus

Abb. 10 a, b, c: Gezeigt sind alle individuellen Einzelwerte für die Parameter RIII-Reflexschwelle (a), Bispektraler Index (b) und Propofoleffektkompartmentkonzentration (c) des Kollektivs für positive und negative Reaktionen auf den nozizeptiven Stimulus und die jeweiligen Mittelwerte (durchgezogene Linie). Für die RIII-Reflexschwelle sind die Werte individuell normalisiert als Differenz zum jeweiligen Wert des Probanden bei Bewusstseinsverlust. Der Unterschied zwischen beiden Antwortgruppen ist für alle drei Parameter signifikant (gepaarter t-Test, $p < 0.001$).

4 DISKUSSION

Bewegungen des Patienten während eines operativen Eingriffs können eine Art des Ausdrucks von Nozizeption unter Narkose darstellen und dahingehend interpretiert werden, dass die angewandte Analgesie unzureichend ist. Aus diesem Grund ist neben der Gewährleistung von Bewusstlosigkeit und Amnesie die Unterdrückung motorischer Reaktionen infolge schmerzhafter Stimuli ein zentrales Ziel der Allgemeinanästhesie (Antognini & Carstens 2002). Eine kontinuierliche Vorhersage motorischer Regungen im Verlauf der Operation würde dem Anästhesisten ermöglichen, mit einer rechtzeitigen Vertiefung der Narkose solche Bewegungen auf einen Schmerzreiz von vornherein zu verhindern.

Tierexperimentellen Studien zufolge kann die Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize primär spinalen Vorgängen zugeordnet werden (Rampil et al. 1993; Borges & Antognini 1994; Rampil 1994; Antognini & Carstens 2002). Auch am Menschen wurde als anatomisches Korrelat für die Beurteilung von Antinozizeption und Immobilität unter Narkose die Ebene des Rückenmarks beschrieben (Mourisse et al. 2007). Daher liegt es nahe, für die Prädiktion motorischer Reaktionen auf Schmerzreize einen Monitor zu verwenden, dem die Auswertung spinaler Prozesse zugrunde liegt. Teilweise geschieht dies auch anhand von Monitoren, welche auf kortikal abgeleiteten Signalen basieren. Die hiermit erzielten Ergebnisse sind divergent; einige Studien konnten Erfolge verzeichnen. Für die quantitative Evaluation neuronaler Aktivität des Rückenmarks bietet sich unter anderem die Untersuchung motorischer Reflexe an. Der in der vorliegenden Studie geprüfte nozizeptive Flexorenreflex (NFR) zeichnet sich diesbezüglich insbesondere dadurch aus, dass mehrere seiner im EMG objektiv messbaren Komponenten Rückschlüsse über das subjektive Schmerzempfinden ermöglichen: Einer dieser Parameter ist die RIII-Reflexschwelle. Der Wert beschreibt diejenige Stromstärke, die mindestens appliziert werden muss, um bei einer Person eine Reflexantwort in der Hälfte der Stimuli auszulösen. Sie korreliert im Wachzustand mit der nozizeptiven Schwelle des jeweils untersuchten Individuums (Willer 1977; Sandrini et al. 2005).

Da die Suppression von Bewegungen als Reaktion auf nozizeptive Stimuli das Resultat der adäquaten Kombination von Analgetika und Hypnotika ist, kann die Empfindlichkeit der RIII-Schwelle gegenüber beiden Substanzgruppen als Voraussetzung dafür betrachtet werden, dieses elektrophysiologische Maß als einen Surrogatparameter der Vorhersage motorischer Reaktionen einzusetzen (von Dincklage et al. 2010).

Der Einfluss analgetischer Substanzen auf den NFR ist in einer Vielzahl von Studien eingehend untersucht worden, derjenige der Hypnotika hingegen bedeutend weniger. Es existieren jedoch Forschungsergebnisse, die zeigen, dass die RIII-Schwelle unter niedrigen Dosen von Propofol ansteigt (Petersen-Felix et al. 1996). Die generelle Empfindlichkeit des Parameters auf das getestete Hypnotikum bildete die Grundlage seiner weiterführenden Prüfung. In der vorliegenden Studie wurde die konzentrationsabhängige Veränderung der RIII-Schwelle unter dem Einfluss höherer, narkoserelevanter Dosierungen von Propofol untersucht, da die Einsetzbarkeit eines Instruments zum intraoperativen Monitoring voraussetzt, dass auch in tiefer Narkose die Ableitung des Parameters möglich bleibt. Es zeigte sich, dass bis zu einer maximalen Dosierung von 7 µg/ml die Messung der RIII-Reflexschwelle bei allen 15 untersuchten Probanden durchführbar war. Darüber hinaus demonstrieren die Ergebnisse, dass zwischen der Vorhersagekraft für Bewegungen auf Schmerzreize durch die RIII-Reflexschwelle als einem Messinstrument spinaler Aktivität und dem Bispektralen Index als einem kortikal abgeleiteten, EEG-basierten Parameter kein signifikanter Unterschied besteht.

4.1 KONZENTRATIONSABHÄNGIGE WIRKUNG VON PROPOFOL

Der konzentrationsabhängige Verlust der Reaktion auf Ansprache erfolgte bei einer Effektkompartimentkonzentration von 2 – 4 µg/ml Propofol. Dies ist vergleichbar mit in der Literatur beschriebenen Ergebnissen. Hier werden für den Bewusstseinsverlust Cp_{50} -Werte von 2.69 µg/ml bis 4.4 µg/ml berichtet (Chortkoff et al. 1995; Kazama et al. 1997). Da im steady-state die Konzentration in Plasma- und Effektkompartiment dieselbe ist, sind die Werte mit den in der vorliegenden Arbeit erhobenen komparabel.

Die ermittelte Konzentration für den Verlust der Reaktion auf den maximalen Schmerzreiz, die tetanische Stimulation, liegt bei 4 – 7 µg/ml Propofol. Die Gegenüberstellung zu den Cp_{50} -Werten anderer Studien stellt sich in diesem Punkt schwieriger dar, da der Tetanusreiz nicht in allen Arbeiten einheitlich angewendet wird (Kazama et al. 1997). Alternativ bietet sich die Gegenüberstellung zu anderen Schmerzreizen, besonders zu den Cp_{50} -Werten für eine tatsächliche Inzision, an. Der Vergleich zu Cp_{50} -Werten für andere angewandte Schmerzreize ist vor allem dann interessant, wenn sich diese in einer Hierarchie der Schmerzintensität angeordnet befinden. Shafer und Stanski entwickelten eine solche Rangordnung, mit dem Hinweis, dass auch diese nur eine ungefähre Abstufung darstellen

kann (Shafer & Stanski 2008). In ihrer Anordnung werden die Stimuli elektrischer Tetanus, Inzision, Laryngoskopie und Intubation in dieser Reihenfolge als in ihrer Intensität ansteigend dargestellt.

Gegenüber der in dieser Studie erhobenen Konzentration für die Reaktionslosigkeit wurden vergleichbare Cp_{50} -Werte von rund 6 $\mu\text{g/ml}$ interessanterweise für den Verlust der Reaktion auf Laryngoskopie herausgefunden (Mertens et al. 2003; Bouillon et al. 2004). Dies ist insofern bemerkenswert, da die Laryngoskopie, zumindest in der genannten Rangordnung, gegenüber dem elektrischen Tetanus als weitaus schmerzhafter eingeordnet wird. Cp_{50} -Werte für den Verlust der Reaktion auf einen tatsächlichen Hautschnitt bewegen sich in einer Spanne von 10 $\mu\text{g/ml}$ bis 15.2 $\mu\text{g/ml}$ (Smith et al. 1994; Kazama et al. 1997). Ein noch höherer Wert wurde mit 17.4 $\mu\text{g/ml}$ lediglich für den Verlust der Reaktion auf Intubation gefunden (Kazama et al. 1997), was mit der von Shafer & Stanski eingestuften Schmerzintensität einer Intubation kongruent ist.

Dieser Vergleich lässt die Frage aufkommen, inwieweit die Schmerzintensität eines Hautschnitts durch den in dieser Studie angewendeten Tetanusreiz tatsächlich imitiert werden kann, da die ermittelte Konzentrationsspanne gegenüber anderen Studien weit unterhalb der erhobenen Cp_{50} -Werte für eine stattgehabte Inzision liegt. Die Vermutung liegt nahe, dass die Stärke des angewendeten Stimulus die nozizeptive Intensität einer Inzision nicht vollständig erreicht. Dies würde der Annahme widersprechen, den angewandten Tetanusreiz als Ersatzstimulus für den Hautschnitt einsetzen zu können, wie es von Zbinden in einer früheren Arbeit vorgeschlagen wurde (Zbinden et al. 1994).

4.2 PHARMAKOKINETISCHE UND -DYNAMISCHE ANALYSE DES KONZENTRATIONS-ABHÄNGIGEN EINFLUSSES VON PROPOFOL AUF DIE RIII-REFLEXSCHWELLE

Die pharmakodynamische Korrelation von Propofolkonzentration und RIII-Reflexschwelle wurde in der Gesamtanalyse unter Annahme einer sigmoidalen Beziehung herausgearbeitet. Es konnte demonstriert werden, dass auch höhere Konzentrationen von Propofol nicht zu einer kompletten Unterdrückung des Reflexes führten, da bei allen Probanden die Messung der Reflexschwelle bis zu der maximalen Konzentration von 7 $\mu\text{g/ml}$ ausnahmslos möglich war.

Der anhand des sigmoidalen Fits bestimmte E_{max} -Wert von 21.3 mA wird daher erst bei höheren Konzentrationen erreicht, als gängigerweise in einer Narkose angewendet wer-

den. Daraus lässt sich ableiten, dass unter narkoseüblichen Dosierungen von Propofol eine Auslösung des Reflexes und damit die Messung des Schwellenwertes generell möglich ist. Dies belegt allgemein die Eignung und Einsetzbarkeit des untersuchten Parameters als Monitoringverfahren im Rahmen klinisch relevanter Konzentrationen von Propofol. Somit kann die erste Hypothese der Studie bestätigt werden.

Die ermittelte konzentrationsabhängige Veränderung der RIII-Reflexschwelle unter Propofol jedoch sagt noch nichts über den funktionellen Zusammenhang der RIII-Schwelle und der Propofoleffektkompartimentkonzentration aus. Die Anwendung der RIII-Reflexschwelle als Monitor der chirurgischen Immobilität basiert auf der Annahme, dass dieses Verfahren im Gegensatz zum Bispektralen Index primär spinale und nicht kortikale Erregbarkeit abbildet. Auch wenn die zugrunde liegenden Mechanismen der zwei Parameter unterschiedlichen anatomischen Ebenen zugesprochen werden, stellen beide Verfahren nur indirekt die Wirkung eines Anästhetikums dar und es ist schwer zu belegen, dass tatsächlich verschiedenartige, unabhängige Wirkungsorte getestet werden.

Eine Möglichkeit, die Wirkungsorte eines Anästhetikums für zwei verglichene Parameter auseinander zu halten und prüfen zu können, ob der RIII-Reflex einen direkten spinalen oder eher einen durch absteigende Leitungsbahnen sekundär vermittelten Effekt der Hypnose darstellt, ist der Vergleich der Äquilibrationskonstanten k_{e0} für die klinisch beobachteten Effekte. Voneinander abweichende k_{e0} -Werte verschiedener klinischer Effekte beruhen auf der jeweils unterschiedlichen zeitlichen Verzögerung, die zwischen der Applikation eines Anästhetikums und den verschiedenen klinisch beobachteten Effekten liegt. Diese Verzögerung ist bedingt durch den Ausgleich der Wirkstoffkonzentrationen zwischen dem Verteilungskompartiment Plasma und dem Effektkompartiment ZNS: Dort, wo die Substanz ihre pharmakologische Wirkung entfaltet, bedarf es einer ausreichenden Konzentration, um den beobachteten klinischen Effekt hervorzurufen (Bischoff et al. 2008). Im pharmakodynamischen Modell wird der Ausgleichsprozess zwischen beiden Kompartimenten abhängig von der Konstante k_{e0} beschrieben. Diese Konstante bestimmt somit maßgeblich die Geschwindigkeit, bzw. die Halbwertszeit, bis zum Eintritt eines klinisch beobachteten Effekts. Andersherum kann, wie hier geschehen, über die Erstellung einer Korrelation von Konzentration und Wirkung für einen oder mehrere untersuchte Effekte die Größe des bzw. der k_{e0} -Werte ermittelt werden (Absalom et al. 2009). Unterschiedliche k_{e0} -Werte sind ein Argument dafür, dass unabhängige Kompartimente für verschiedene Effekte verantwortlich sind (Baars et al. 2006a).

Für die vorliegende Studie ermöglichte dies zu prüfen, ob die beobachteten Parameter RIII-Reflexschwelle und Bispektraler Index je einen unabhängigen Effekt der Wirkung von Propofol in den zwei unterschiedlichen Effektkompartimenten Rückenmark und Cerebrum darstellen. Ein solches Ergebnis würde die Annahme bekräftigen, dass der RIII-Reflex einen direkten spinalen Effekt und weniger einen durch absteigende Leitungsbahnen sekundär vermittelten Effekt der Hypnose darstellt.

Die pharmakodynamische Analyse der vorliegenden Studie ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied der k_{e0} -Werte der beiden beobachteten und verglichenen elektro-physiologischen Parameter. Dieses Resultat könnte ein Indiz dafür sein, dass in der Tat auch deszendierende Effekte von Propofol auf die dem RIII-Reflex zwischengeschalteten Interneurone für die Anhebung der RIII-Reflexschwelle mit verantwortlich sind, und nicht primär die direkte Wirkung von Propofol auf die spinale Segmentebene der Auslöser für die Unterdrückung motorischer Reaktionen ist. Die Möglichkeit der Einflussnahme supraspinaler Strukturen auf die motoneuronale Erregbarkeit und den RIII-Reflex wurde bereits in einigen Studien geschildert (Willer et al. 1979; Rhudy et al. 2005; Sandrini et al. 2005; Kakinohana & Sugahara 2006; Rhudy et al. 2006).

Im Vergleich von H-Reflex und EEG-basierten Monitoren unter Propofol und auch Sevofluran hingegen konnte ein signifikanter Unterschied der jeweiligen Äquilibrationskonstanten beobachtet werden, mit einer längeren HWZ für den H-Reflex als für den BIS (Rehberg et al. 2004a; Baars et al. 2006a). Eine mögliche Erklärung für das unterschiedliche Verhalten von H-Reflex und RIII-Schwelle gegenüber dem EEG-basierten Monitor liegt in der unterschiedlichen Verschaltung ihrer Reflexbögen im Rückenmark. Der H-Reflex wird monosynaptisch im Vorderhorn übergeleitet, wohingegen der RIII-Reflex einer polysynaptischen Verschaltung im ventralen und dorsalen Horn unterliegt: Die Verarbeitung der sensorischen Information erfolgt überwiegend im dorsalen Horn, woraufhin im ventralen Horn der motorische Output generiert wird (Schomburg 1990). Dem RIII-Reflex sind auf Segmentebene eine Reihe exzitatorische und inhibitorische Interneurone zwischengeschaltet, die für die Vermittlung supraspinaler deszendierender Effekte eine entscheidende Rolle spielen (Shahani & Young 1971; Jankowska 1992, 2001).

Der Vergleich der Supprimierung von H- und RIII-Reflex durch Propofol und Sevofluran ergab eine insgesamt viermal so hohe Reduktion des RIII- gegenüber dem H-Reflex (Baars et al. 2009). Die größere Anzahl der Interneurone, die an der Steuerung des Schaltkreises vom RIII-Reflex beteiligt sind, könne laut Autoren ein Erklärungsansatz für das beob-

achtete Phänomen sein. Die Untersuchung zeigte, dass gegenüber in-vitro-Studien, in denen monosynaptische Reflexe durch Propofol nicht abgeschwächt wurden, in der in-vivo-Arbeit durch Baars durchaus eine leichte Abnahme der Amplitude des H-Reflexes stattfand, was u.a. durch verschiedene postsynaptische erregende und hemmende Einflüsse innerhalb des ventralen Horns erklärt wurde (Baars et al. 2009). Die Ergebnisse wurden derart interpretiert, dass supraspinale Projektionen für die Unterdrückung motoneuronaler Erregbarkeit zumindest teilweise mit verantwortlich sind.

Die durch Propofol hervorgerufenen deszendierenden Effekte auf den RIII-Reflex spielen unter Umständen eine größere Rolle als beim H-Reflex, da der RIII- gegenüber dem H-Reflex durch die polysynaptische Verschaltung im Vorderhorn insgesamt einer höheren Anzahl von Interneuronen unterlegen ist, an denen über die Exzitation von inhibitorischen und die Inhibition von exzitatorischen Neuronen der Input übergeordneter Strukturen vermittelt werden kann. Dies könnte eine Erklärung für den nicht-signifikanten Unterschied zwischen beiden Parametern sein, der nahelegt, dass die RIII-Schwelle durch Vorgänge auf cerebraler Ebene mehr gesteuert wird, als es vor Studienbeginn angenommen wurde. Verschiedene k_{e0} -Werte bedeuten hingegen nicht unbedingt, dass zwei Parametern nicht auch gemeinsame Effekte im ZNS zugrunde liegen: Es ist möglich, dass einzelne Effekte sich lediglich mehr oder weniger dominant auf die HWZ auswirken (Baars et al. 2006a).

4.3 VORHERSAGEWAHRSCHEINLICHKEITEN VON RIII-SCHWELLE UND BIS FÜR STATTFINDENDE UND AUSBLEIBENDE REAKTIONEN

Es konnte zunächst gezeigt werden, dass die individuellen RIII-Schwellenmittelwerte für stattfindende Reaktionen auf den maximalen nozizeptiven Reiz signifikant unterhalb der Werte für eine ausbleibende Reaktion liegen. Aufgrund der hohen inter-individuellen Variabilität wurde eine Normalisierung der individuellen Werte vorgenommen. Normalisiert wurde auf die RIII-Schwellenwerte direkt nach Bewusstseinsverlust. Die Auswahl des Zeitpunktes nach Bewusstseinsverlust als Referenzpunkt für die Normalisierung hat klinische Vorteile: Zum einen bliebe so dem Patienten die schmerzhafte Stimulation der Reflexmessung im Wachzustand erspart. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass im Vergleich zur RIII-Schwelle im Wachzustand der Reflex weniger supraspinalen Einflüssen durch psychische Schwankungen unterliegt: In einer ersten Studie von Willer aus dem Jahr 1979 untersuchte er die Auswirkung von Aufmerksamkeit (paralleles Bearbeiten einer mentalen

Aufgabe) und Stress (Antizipation eines kommenden Schmerzreizes) auf die RIII-Reflexschwelle, mit dem Ergebnis, dass Ersteres eine deutliche Inhibition und Letzteres eine Fazilitation des Reflexes bewirken (Willer et al. 1979). Rhudy studierte die Auswirkung von positiver und negativer Stimmung auf den RIII-Reflex. Auslöser hierfür war das Betrachten von Bildern: Angenehme Motive bewirkten eine Unterdrückung von Reflex und Schmerz, unangenehme Motive lösten eine gegenteilige Reaktion aus (Rhudy et al. 2005). Die Messung nach Verlust des Bewusstseins bietet den Vorteil, dass unter dem Zustand der Narkose kognitive und emotionale Beeinflussung nozizeptiver Verarbeitung weitestgehend unterdrückt werden.

Die für den Vergleich der Vorhersagekraft beider Verfahren, RIII-Schwelle und BIS, herangezogene prediction probability (P_K) ergab bezüglich der Differenzierung einer Reaktion auf Ansprache für den BIS individuelle P_K -Werte von eins (bestmögliche Präzision) bei nahezu allen Probanden. Die RIII-Schwelle erreichte dieses Ergebnis nicht und konnte so exakt lediglich bei etwa der Hälfte der Probanden unterscheiden; in einem Fall lag der erreichte P_K -Wert lediglich bei 0.76. Die Überlegenheit des Bispektralen Indexes war an dieser Stelle zu erwarten: Die erhaltene positive Reaktion auf Ansprache ist auf die lediglich leichte Sedierung zu diesem Zeitpunkt zurückzuführen; die kortikale Aktivität ist entsprechend nur mäßig gedämpft. Da der BIS auf die Detektion von Vigilanz und Hypnose optimiert wurde, konnte mit der Überlegenheit des Parameters an dieser Stelle gerechnet werden. Bei der Unterscheidung der Reaktion auf einen Schmerzreiz erreichten beide Parameter hingegen eine vergleichbare Präzision: Die vollständige Unterscheidung mit einem P_K -Wert von eins erreichte der BIS bei acht von zwölf Probanden, die RIII-Schwelle zeigte sich etwas überlegen, mit einer maximalen Genauigkeit bei zehn der zwölf Probanden.

Auf Basis der normalisierten RIII-Schwellenwerte wurde die Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit der kombinierten Daten aller Probanden für positive und negative Reaktionen gebildet. Der Vergleich mit den P_K -Werten des BIS und der Propofoleffektkompartmentkonzentration zeigte statistisch keine signifikanten Unterschiede für die drei untersuchten Parameter. Daraus ergibt sich, dass unter Propofolmononarkose mit einem Referenzpunkt nach Verlust des Bewusstseins für alle Probanden zusammen die Differenzierung zwischen einer stattfindenden und ausbleibenden Bewegung auf einen nozizeptiven Reiz anhand der RIII-Schwelle als Monitoring sich nicht signifikant von der Differenzierung durch den BIS unterscheidet. Somit kann auch die zweite Hypothese bestätigt werden.

Dass die Gesamt- P_k -Werte beider Parameter in der Differenzierung stattfindender und ausbleibender Reaktionen sich nicht signifikant voneinander unterscheiden, muss im Zusammenhang des primären Effekts von Propofol betrachtet werden: Das Anästhetikum wirkt in erster Linie hypnotisch. Es kann davon ausgegangen werden, dass auch die Unterdrückung von Bewegung in dieser Studie hauptsächlich aufgrund der kortikalen Aktivitätsabschwächung durch Propofol erreicht worden ist und seine direkte Wirkung auf die spinale Erregbarkeit als eher untergeordnet angesehen werden kann (Kakinohana & Sugahara 2006). Bei der hier angewandten alleinigen Anästhesie mit Propofol, ohne zusätzliche Analgetika, wurde der BIS als Vergleichsmaß herangezogen, da dieser Monitor das Instrument mit der besten Korrelation zur der hypnotischen Wirkung von Propofol ist. Auch wenn der BIS für das Monitoring motorischer Reaktionen nicht vollständig verlässlich geeignet ist, kann er dennoch als Instrument der maximal erreichbaren Vorhersage von Bewegungen betrachtet werden, wenn Propofol, wie hier geschehen, als alleiniges Anästhetikum appliziert wird. Daher diene auch in diesem Kontext der BIS als Referenzinstrument. In gemeinsamer Betrachtung mit der Tatsache, dass die RIII-Reflexschwelle nicht in erster Linie ein Monitor für Hypnose ist, waren die nicht-signifikanten Unterschiede der P_k -Werte von BIS und RIII-Schwelle zu erwarten, bzw. ein besseres Ergebnis der RIII-Schwelle wäre nicht naheliegend gewesen.

Nach dem bereits in der Einleitung beschriebenen Modell von Glass sind auf der einen Seite hypnotische, auf der anderen Seite analgetische Effekte maßgeblich für die Unterdrückung motorischer Regungen unter Allgemeinanästhesie (Glass 1998). Die Reaktion auf einen nozizeptiven Reiz ist seiner Darstellung nach bedingt durch das Gleichgewicht von Unterdrückung und Erregung auf kortikaler Ebene: Dort geschieht eine Senkung des Aktivitätsniveaus primär durch Hypnotika, obgleich auch Opiate und weitere Analgetika sedierende Effekte ausüben. Kortikale Stimulierung durch Schmerzreize kann vermieden werden, wenn deren Weiterleitung blockiert wird: Entweder durch Opiate auf Höhe des Thalamus, bzw. des Rückenmarks, oder durch lokale Anästhetika, ebenso im Rückenmark bzw. in der direkten Wirkung auf periphere Nerven. Die Unterdrückung der Weiterleitung schmerzhafter Empfindungen zum Kortex ist der Haupteffekt der Analgetika und Lokalanästhetika und reduziert die Menge an Hypnotika, die notwendig ist, um einen Zustand des nicht-Reagierens zu erreichen (Bouillon et al. 2004; Shafer & Stanski 2008).

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die RIII-Schwelle durch eine primär hypnotisch wirkende Substanz derart beeinflusst wird, dass anhand dieses Parameters die stattfindenden und ausbleibenden motorischen Reaktionen auf Schmerzreize unter Propofol vergleichbar genau unterschieden werden können wie durch den BIS-Monitor, dessen vorrangige Aufgabe eben gerade die Evaluation der hypnotischen Tiefe ist.

Die Empfindlichkeit der RIII-Schwelle gegenüber der Anwendung verschiedener analgetischer Präparate konnten bereits zahlreiche Studien u.a. für Morphin (Willer 1985; Willer et al. 1985), Ketamin (Arendt-Nielsen et al. 1995), Morphin und Ketamin in Kombination (Bossard et al. 2002), Paracetamol (Piletta et al. 1990) und Ibuprofen (Sandrini et al. 1992) zeigen. In gemeinsamer Betrachtung mit den vorliegenden Ergebnissen scheinen demnach beide zentralen Mechanismen der Unterdrückung von Bewegung, Hypnose und Analgesie, einen Einfluss auf die RIII-Schwelle zu haben. Die Messung des BIS unter Opiat-Wirkung ist hingegen nicht optimal (Sebel et al. 1997; Bouillon et al. 2004). Aus diesem Grund könnte es sein, dass bei einer Kombination von hypnotischen und analgetischen Substanzen, wie sie im Rahmen einer Allgemeinanästhesie üblich ist, die RIII-Schwelle einen Vorteil gegenüber Indizes wie dem BIS hat, da diese lediglich den Grad der Hypnose zuverlässig anzeigen können.

Ogleich eine Kombinationsnarkose die Verwendung von Opiaten miteinschließt, wurde für diese Studie zunächst die Untersuchung von Propofol alleine durchgeführt, um den Effekt dieses Wirkstoffes auf die RIII-Schwelle isoliert auswerten zu können und die Sensibilität des Parameters auf Propofol in narkoserelevanten Dosierungen zu belegen.

4.4 MÖGLICHE EINSCHRÄNKUNGEN DER ANWENDBARKEIT

Ein Problem der klinischen Anwendbarkeit entsteht durch die hohe inter-individuelle Variabilität der RIII-Schwelle, wie sie in den Ergebnissen sowohl für die RIII-Nüchternwerte, als auch für die Werte nach Bewusstseinsverlust und nach Verlust der Reaktion auf den imitierten Hautschnitt gegeben ist. Erklären lassen könnte sich diese Variabilität in erster Linie durch anatomische Unterschiede: Die Lage des N. suralis in der Tiefe der Haut, oder sein in Grenzen individuell unterschiedlicher Verlauf im Stimulationsgebiet müssen bedacht werden. Ferner spielt die Dicke der Fettschicht sowohl an den Stimulations- als auch an den Ableitungsstellen eine wichtige Rolle. Desweiteren kann die Platzierung der Ableitelektroden in Verbindung mit leichten Differenzen des Verlaufes vom M. biceps femo-

ris und der zugehörigen Sehne für einen gewissen Anteil der Abweichungen der Messwerte verantwortlich gemacht werden. Daneben kommt ein nicht immer gänzlich einheitliches Präparieren der Stimulations- und Ableitungsstellen der Haut für derartige Differenzen in Betracht. Auch wenn auf große Sorgfalt in der Vorbereitung geachtet wurde, kann es dennoch sein, dass ein mehr oder weniger intensives Entfernen der oberen Hautschichten diese Unterschiede mit hervorruft.

Das untersuchte Kollektiv wurde in Hinblick auf größtmögliche Homogenität ausgesucht und die kontrollierbaren Störfaktoren weitestgehend ausgeschlossen: Gemessen wurden ausschließlich männliche, gesunde Probanden ähnlichen Alters ohne Einnahme analgetisch wirksamer Präparate 24 Stunden vor der Messung und ohne Verabreichung zusätzlicher Medikamente während des Versuches. Dennoch ergaben sich die hohen Unterschiede der individuellen Schwellenwerte. Es ist in Anbetracht verschiedener Studien mehr als wahrscheinlich, dass die Variabilität der RIII-Reflexschwelle im klinischen Kontext noch weiter divergiert: Dabei spielen unter anderem der Einfluss des Geschlechts (Rhudy & Williams 2005; Mylius et al. 2005; France et al. 2007) und des Alters (Sandrini et al. 1989; Campbell et al. 2008), sowie der ethnische Hintergrund (Campbell et al. 2008) eine Rolle. Desweiteren wurden Grundkrankheiten wie Migräne (Sandrini et al. 1986a), chronische Schmerzen (Desmeules et al. 2003) aber auch nicht schmerzassoziierte Krankheiten, z.B. Obesität (Pradalier et al. 1981) und arterieller Blutdruck (France et al. 2002) mit Veränderung spinaler Erregbarkeit assoziiert.

Durch die in dieser Studie vorgenommene Normalisierung der RIII-Schwelle unter Integration der genannten Einflussfaktoren lässt sich die inter-individuelle Variabilität des Parameters weitgehend eliminieren. Geschieht keine Normalisierung, könnte die Variabilität eine deutliche Einschränkung des Verfahrens darstellen. Zudem ist nicht bekannt, wieweit sich auch im Rahmen der Normalisierung die unterschiedliche Einflussnahme der Faktoren bei verschiedenen Anästhetikakonzentrationen darstellt und somit nach Überschreitung des Bewusstseinsverlustes eine Minderung der Aussagefähigkeit des Verfahrens bewirken könnte. Dies ließe sich erst im Rahmen größerer klinischer Studien der RIII-Schwellenmessung evaluieren.

Eine weitere Restriktion der Anwendbarkeit im klinischen Zusammenhang könnte die Einnahme von Medikamenten darstellen, die einen Einfluss auf spinale Erregbarkeit mit sich bringen, noch bevor die Narkose überhaupt begonnen wird. Aufgrund ihrer weiten

Verbreitung ist besonders die Medikation mit nicht-steroidalen Analgetika und Antiphlogistika zu bedenken (Piletta et al. 1990; Sandrini et al. 1992; Sandrini et al. 2002). Ob sich diese tatsächlich nachteilig auf die RIII-Schwellenmessung ausüben, ist hingegen unklar: Bewirken die genannten Medikamente eine Anhebung der RIII-Schwelle und besitzen gleichzeitig einen motorsupprimierenden Effekt, der sich auf den der Opiate lediglich addiert, könnte es sein, dass das RIII-Monitoring durch ihre Einnahme nicht negativ beeinflusst wird.

Auch die Einnahme von Anxiolytika der Benzodiazepingruppe bleibt nicht ohne Einfluss auf den nozizeptiven Flexorenreflex (Willer & Ernst 1986). Hinzu kommt die intraoperative Applikation weiterer Medikamente, die einen Einfluss auf die Schwelle darstellen können. Erwähnung finden soll an dieser Stelle zumindest die Gruppe der Adrenergika: Der antinozizeptive Einfluss des α 2-Agonisten Radolmidine auf den NFR ist zunächst im Tierversuch erkannt worden (Onttonen et al. 2000). Am Menschen wurde der Effekt von intrathekal injiziertem Clonidin, einem noradrenergen Agonisten, untersucht (Barbeau & Norman 2003), wobei diese Studie sich auf die Untersuchung spinal verletzter Patienten beschränkte. Dennoch konnte eine dosisabhängige Wirkung sowohl auf die Amplitude, als auch auf die Schwelle des NFR erkannt werden. Dass es sich um eine Senkung und nicht Anhebung beider Parameter handelte, ist durch die Rückenmarksschädigung der untersuchten Studienobjekte zu erklären, die mit spastischen Veränderungen des motorischen Systems einhergeht. Es gilt für jedes einzelne Medikament – in alleiniger Anwendung sowie im Rahmen der Narkose – herauszufinden, inwiefern es die RIII-Schwelle und die Bewegungsunterdrückung beeinflusst. Erst dann kann ein störender Effekt auf das RIII-Monitoring ausgeschlossen werden.

Der hauptsächlich limitierende Faktor der vorgestellten Methode liegt in der Verwendung von Muskelrelaxantien, die bei größeren chirurgischen Eingriffen durchgehend eingesetzt werden. Die Supprimierung der muskulären Kontraktionsfähigkeit resultiert in einer Unterdrückung auch der Aktivität des NFR und führt damit voraussichtlich zu einer Anhebung des RIII-Schwellenwertes. Die Verwendung eines RIII-Schwellenmonitorings wie in der vorliegenden Arbeit beschrieben, würde dadurch erschwert bis unmöglich, beruht doch das Verfahren darauf, die chirurgische Immobilität als klinisches Merkmal von Analgesie zu interpretieren. Werden zwei Stoffgruppen wie Opiate und Relaxantien eingesetzt, die beide zu einer motorischen Inhibition, aber nur eine davon zur Unterdrückung von

Schmerz führt, sagt eine ausbleibende Reaktion nichts mehr darüber aus, inwieweit dies auf die Analgesie zurückzuführen ist. Um die Wirkung von Analgesie und Relaxation auf die RIII-Schwelle voneinander trennen zu können, wäre es zunächst wichtig, die Wirkung der isolierten Anwendung einzelner Relaxantien auf die RIII-Schwelle zu kennen und parallel eine Korrelation zu Parametern der Relaxationstiefe, wie z.B. dem TOF-Quotienten, zu etablieren. In einem nächsten Schritt könnte dann der Grad der Relaxation vom Einfluss auf die RIII-Schwelle subtrahiert und geprüft werden, ob der erhaltene RIII-Schwellenwert ein vergleichbar gutes Ergebnis in der Vorhersage von Bewegungen erzielt, wie ohne Relaxantien.

Eine zusätzliche Restriktion des RIII-Monitorings könnte in dem Phänomen der Habituation liegen. Dass repetitive elektrische Stimuli zu einer graduellen Abnahme des Reflexes führen, ist seit längerem bekannt (Fuhrer 1976). Fuhrer beobachtete, dass mit einem entsprechenden zeitlichen Pausenintervall zwischen den Stimuli das Phänomen der Habituation umgangen werden kann. So wurde für Intervalle von ein und fünf Sekunden deutliche Habituation erkannt, wohingegen ab einer Messpause von 25 Sekunden das Phänomen nicht mehr auftauchte. Die in der vorgestellten Untersuchung verwendeten Interstimuli-Intervalle liegen bei acht bis 12 Sekunden, wobei die Abstände randomisiert verändert wurden, um die Habituation zu verringern. Es ist nicht gesichert, inwieweit unter dem Einfluss von Propofol die Ergebnisse durch Habituation eventuell doch beeinflusst worden sein können.

Darüber hinaus beschränkt sich die Auswahl der Probanden dieser Studie auf männliche Teilnehmer. Dies hat mehrere Gründe: Zum einen existiert bei Frauen ein durch den Zyklus hormonell bedingter Einfluss auf die RIII-Schwelle, der in mehreren Studien gezeigt werden konnte (Giamberardino et al. 1997; Tassorelli et al. 2002). Um vergleichbare Voraussetzungen des Studiendesigns für weibliche Probanden zu schaffen, müssten dem Zyklus angepasste Messzeitpunkte eingerichtet werden. Da in der vorliegenden Studie die geringe Zahl von 15 Probanden ein möglichst vergleichbares Kollektiv darstellen sollte, wurde davon abgesehen und die Messung auf männliche Teilnehmer beschränkt. In Folgestudien wäre es jedoch wichtig, die gleiche Fragestellung an einer weiblichen, zyklisch synchronisierten Studienpopulation zu testen. Abgesehen von zyklischem Einfluss wurden in mehreren Studien allgemeine Unterschiede der Schmerzwahrnehmung und des RIII-Reflexverhaltens zwischen den Geschlechtern beobachtet: In Arbeiten von Page und France zeigte der NFR

generell niedrigere Schwellenwerte bei den weiblichen gegenüber den männlichen Probanden (Page & France 1997; France & Suchowiecki 1999). Auch Mylius beschrieb niedrigere RIII-Schwellen der untersuchten Frauen verglichen mit den Männern; für die subjektive Schmerzeinschätzung konnten diese Unterschiede jedoch nicht beobachtet werden (Mylius et al. 2005). Limitierend an dieser Studie ist zu nennen, dass der Menstruationszyklus nicht berücksichtigt wurde. France berichtete in einer späteren Studie über eine signifikant höhere tolerierte Stimulationsstärke bei Männern gegenüber Frauen (France et al. 2007). Eine weitere, etwas neuere Studie von Serrao et al. nennt als zusätzlichen geschlechterbezogenen Unterschied eine stärkere zeitliche Summation des RIII-Reflexes bei Frauen als bei Männern (Serrao et al. 2004). Diese Ergebnisse führten zu der Entscheidung, in dieser Untersuchung nur männliche Studienteilnehmer einzuschließen, um innerhalb des kleinen Probandenkollektivs die geringste Variabilität zu erreichen. Werden die Schwellenwerte auf das Individuum normiert, sollte die geschlechterbezogene Variabilität indes kein Problem darstellen.

Es ist noch unklar, inwieweit die Studienergebnisse auf eine Population im klinischen Alltag übertragbar sind. Die Prüfung des RIII-Reflexschwellenverhaltens im klinischen Kontext wäre ein wichtiger Schritt, um die praktische Verwendbarkeit dieses Verfahrens zu testen. Erst dann könnte umfassend beurteilt werden, wie sich die genannten Faktoren auf das RIII-Monitoring auswirken, und inwieweit der postulierte Nutzen sich erfüllt. Wenn auch der klinische Nutzen noch nicht erprobt ist, so bietet sich diese Methode in jedem Fall für experimentelle Studien als Surrogatmessinstrument für Immobilität an, ebenso wie der BIS-Monitor als Surrogatmessinstrument der Hypnosetiefe verwendet wird. Im experimentellen Zusammenhang sollte die Normalisierung der RIII-Schwelle, wie sie in dieser Studie beschrieben wurde, keine Schwierigkeiten darstellen.

5 FAZIT UND AUSBLICK

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die RIII-Reflexschwelle grundsätzlich geeignet ist als Parameter der Vorhersage von Bewegungen auf Schmerzreize unter Mononarkose mit Propofol. Sie unterscheidet sich in diesem Kontext nicht signifikant vom Bispektralen Index, der als Vertreter EEG-basierter Monitore den Vergleich des spinalen mit einem kortikalen Parameter ermöglichte. Es bedarf jedoch weiterer Studien, die die tatsächliche Vorhersage gegenüber der hier ermittelten Vorhersagewahrscheinlichkeit prüfen und die Eignung des Parameters RIII-Schwelle für diesen Zweck belegen.

Der experimentelle Kontext mit einer geringen Anzahl ausschließlich junger, gesunder und männlicher Probanden wirft die Frage auf, inwieweit sich die gesammelten Ergebnisse auf eine inhomogenere Population im klinischen Zusammenhang übertragen lassen. Hierfür bedarf es weiterer Studien, die die unterschiedlichen Einflussfaktoren berücksichtigen, insbesondere solcher, die das Verfahren während operativer Eingriffe testen. Nur so kann eine weiterführende Optimierung des RIII-Schwellenmonitorings für die Vorhersage chirurgischer Immobilität erreicht werden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Motorische Regungen des Patienten unter Narkose können ein Anzeichen unzureichender Analgesie sein und die sichere Durchführung einer Operation gefährden. Eine Vorhersage derartiger Reaktionen würde eine Anpassung der Narkose noch vor dem Eintreten von Bewegungen ermöglichen. Im Gegensatz zum hypnotischen Effekt der Anästhetika, welcher anhand pEEG-basierter Monitore wie z.B. dem BIS-Index abgebildet werden kann, gibt es bislang kein verlässliches intraoperatives Monitoring zur Vorhersage chirurgischer Immobilität auf Schmerzreize. Da die anästhetikainduzierte Unterdrückung motorischer Reaktionen primär auf Höhe des Rückenmarks geschieht, wurde in der vorliegenden Studie der spinal verschaltete nozizeptive Flexorenreflex (NFR) als mögliches Instrument für eine solche Vorhersage untersucht. Aufgrund der Korrelation der vom NFR abgeleiteten RIII-Schwelle mit der nozizeptiven Schwelle wacher Individuen wurde dieser Parameter bezüglich der Prädiktion motorischer Reaktionen auf Schmerzreize evaluiert. Zum einen wurde die konzentrationsabhängige Veränderung der RIII-Schwelle unter dem gängigen Hypnotikum Propofol getestet, um die Ableitbarkeit des Parameters in tiefer Propofolnarkose nachzuweisen. Desweiteren wurde die Vorhersagekraft der RIII-Schwelle für Reaktionen auf Schmerzreize mit der des BIS verglichen, der als etabliertes Monitoring der primär hypnotischen Effekte von Propofol ein wichtiges Vergleichsmaß darstellt.

Methodik: Nach Zustimmung der Ethikkommission und schriftlicher Einwilligung der Studienteilnehmer erhielten 15 männliche Probanden eine TCI-gesteuerte Mononarkose mit Propofol, die stufenweise alle 15 min um 1 µg/ml bis maximal 7 µg/ml erhöht wurde. Etwa alle 10 s erfolgte die elektrokutane Stimulation des N. suralis zur Auslösung eines NFR. Die Reaktion wurde aufgezeichnet anhand EMG des M. biceps femoris. Die RIII-Schwelle bezeichnet dabei diejenige Stromstärke, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% einen NFR infolge eines Stimulus auslöst. Sie wurde anhand des threshold trackings kontinuierlich berechnet. Parallel wurde fortlaufend der BIS gemessen. Ab dem Moment des Bewusstseinsverlustes fand alle 5 min die Testung der Reaktion auf Schmerzreize statt, die in ansteigender Intensität gesetzt wurden. Das Ziel bestand im Ausbleiben motorischer Reaktionen auf eine 30sekündige tetanische Stimulation von 80 mA am kontralateralen Unterarm, die als Surrogatstimulus für eine tatsächliche Inzision verwendet wurde. Mit NONMEM wurde die Korrelation der Pharmakokinetik und -dynamik etabliert.

Die Vorhersagewahrscheinlichkeiten (P_K) der RIII-Schwelle und des BIS für motorische Reaktionen auf Schmerzreize wurden mit PKMACRO berechnet und anhand der Jackknife Methode miteinander verglichen.

Ergebnisse: Die RIII-Reflexschwelle konnte bei allen Probanden bis zur höchsten Propofolkonzentration von 7 $\mu\text{g/ml}$ gemessen werden. Das messbare Maximum der RIII-Schwelle lag somit in einem Bereich oberhalb klinisch relevanter Dosierungen von Propofol. Desweiteren zeigte die PKPD-Korrelation keine signifikanten Unterschiede zwischen den Äquilibrationskonstanten k_{e0} der verglichenen Parameter RIII-Schwelle und BIS. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit (P_K) für Reaktionen auf Schmerzreize betrug für die RIII-Schwelle 0.84 und für den BIS 0.86. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (PKDMACRO; $p > 0.05$).

Schlussfolgerungen: Die RIII-Reflexschwelle ist unter narkoserelevanter Dosierung von Propofol ableitbar und damit grundsätzlich geeignet für ein intraoperatives Monitoring. Es bleibt zu prüfen, wie der Parameter sich während Kombinationsnarkose mit Opiaten diesbezüglich darstellt.

Die nicht-signifikanten Unterschiede der k_{e0} -Werte von RIII-Schwelle und Bispektralem Index sprechen dafür, dass eventuell supraspinale Effekte auf die dem RIII-Reflex zwischengeschalteten Interneurone einen höheren Einfluss nehmen, als vor Beginn der Studie angenommen. Dies wirft die Frage auf, inwieweit die gemessenen Parameter RIII-Schwelle und BIS tatsächlich der Wirkung von Propofol auf die unterschiedliche Effektkompartimente Cerebrum und Rückenmark zugeordnet werden können.

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit (P_K) der RIII-Schwelle für Reaktionen auf Schmerzreize ist unter Propofolmononarkose vergleichbar gut wie die des BIS. Es bleibt zu überprüfen, wie die RIII-Schwelle sich diesbezüglich unter einer klinisch üblichen intravenösen Kombinationsnarkose mit Opiaten verhält. Aufgrund der Tatsache, dass der BIS die Effekte von Opiaten zum Teil schwer abbilden kann, könnte die RIII-Schwelle sich hier als überlegen erweisen, da der Parameter sowohl die Wirkung von Hypnotika, als auch die der Analgetika darstellen kann.

Weitere Studien müssen zeigen, wie die RIII-Reflexschwelle sich im klinischen Kontext innerhalb eines weniger homogenen Patientenkollektivs verhält, und ob der Parameter in diesem Zusammenhang eine zuverlässige Vorhersage motorischer Reaktionen treffen kann.

7 REFERENZEN

Absalom AR, Mani V, Smet T de & Struys MM. Pharmacokinetic models for propofol--defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth* 2009; 103:26–37.

Alkire MT, Hudetz AG & Tononi G. Consciousness and Anesthesia. *Science* 2008; 322:876–880.

Alkire MT, Haier RJ & Fallon JH. Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. *Conscious Cogn* 2000; 9:370–386.

Angel A & LeBeau F. A comparison of the effects of propofol with other anaesthetic agents on the centripetal transmission of sensory information. *Gen. Pharmacol* 1992; 23:945–963.

Antognini JF & Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993; 79:1244–1249.

Antognini JF & Carstens E. In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth* 2002; 89:156–166.

Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, Bak P, Bjerring P & Zbinden AM. The effect of N-methyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth. Analg* 1995; 81:63–68.

Baars JH, Dangel C, Herold KF, Hadzidiakos DA & Rehberg B. Suppression of the human spinal H-reflex by propofol: a quantitative analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006a; 50:193–200.

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; 95:789–797.

Baars JH, Tas S, Herold KF, Hadzidiakos DA & Rehberg B. The suppression of spinal F-waves by propofol does not predict immobility to painful stimuli in humans. *Br J Anaesth* 2006b; 96:118–126.

Baars JH, Mager R, Dankert K, Hackbarth M, von Dincklage F & Rehberg B. Effects of sevoflurane and propofol on the nociceptive withdrawal reflex and on the H reflex. *Anesthesiology* 2009; 111:72–81.

Barbeau H & Norman KE. The effect of noradrenergic drugs on the recovery of walking after spinal cord injury. *Spinal Cord* 2003; 41:137–143.

Berger H. Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatrics* 1931; 101:452–459.

Berg-Johnsen J & Langmoen IA. Isoflurane hyperpolarizes neurones in rat and human cerebral cortex. *Acta Physiol. Scand* 1987; 130:679–685.

Bischoff P, Schneider G & Kochs E. Anesthetics Drug Pharmacodynamics. In: Schüttler J, Schwilden H. (Hg.) *Modern Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology* 182, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2008:379–408.

Borges M & Antognini JF. Does the brain influence somatic responses to noxious stimuli during isoflurane anesthesia? *Anesthesiology* 1994; 81:1511–1515.

Bossard A, Guirimand F, Fletcher D, Gaude-Joindreau V, Chauvin M & Bouhassira D. Interaction of a combination of morphine and ketamine on the nociceptive flexion reflex in human volunteers. *Pain* 2002; 98:47–57.

Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology* 2004; 100:1353–1372.

Bruhn J, Myles PS, Sneyd R & Struys MM. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *Br J Anaesth* 2006; 97:85–94.

Campbell CM, France CR, Robinson ME, Logan HL, Geffken GR & Fillingim RB. Ethnic differences in the nociceptive flexion reflex (NFR). *Pain* 2008; 134:91–96.

Casati A, Fanelli G, Casaletti E, Cedrati V, Veglia F & Torri G. The target plasma concentration of propofol required to place laryngeal mask versus cuffed oropharyngeal airway. *Anesth. Analg* 1999; 88:917–920.

Chabal C, Jacobson L & Little J. Intrathecal fentanyl depresses nociceptive flexion reflexes in patients with chronic pain. *Anesthesiology* 1989; 70:226–229.

Chan CW & Dallaire M. Subjective pain sensation is linearly correlated with the flexion reflex in man. *Brain Res* 1989; 479:145–150.

Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:244–251.

Chortkoff BS, Eger EI, Crankshaw DP, Gonsowski CT, Dutton RC & Ionescu P. Concentrations of desflurane and propofol that suppress response to command in humans. *Anesth. Analg* 1995; 81:737–743.

Daunderer M & Schwender D. Messung der Narkosetiefe, Awareness und EEG. *Anaesthetist* 2001; 50:231–241.

Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1420–1429.

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* 1999; 82:203–207.

Doi M, Morita K, Mantzaridis H, Sato S & Kenny GN. Prediction of responses to various stimuli during sedation: a comparison of three EEG variables. *Intensive Care Med* 2005; 31:41–47.

Dowman R. Possible startle response contamination of the spinal nociceptive withdrawal reflex. *Pain* 1992; 49:187–197.

Drummond JC. Spinal evoked motor potentials. *J. Neurosurg* 1983; 59:912–913.

Dutton RC, Smith WD & Smith NT. EEG Predicts movement response to surgical stimuli during general anesthesia with combinations of isoflurane, 70% N₂O, and fentanyl. *J Clin Monit* 1996; 12:127–139.

Eger EI, Saidman LJ & Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26:756–763.

Eger EI & Sonner JM. Anaesthesia defined (gentlemen, this is no humbug). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20:23–29.

Escher M, Daali Y, Chabert J, Hopfgartner G, Dayer P & Desmeules J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of buprenorphine after a single intravenous administration in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Ther* 2007; 29:1620–1631.

Faulconer A, Pender JW & Bickford RG. The influence of partial pressure of nitrous oxide on the depth of anesthesia and the electro-encephalogram in man. *Anesthesiology* 1949; 10:601–609.

France CR & Suchowiecki S. A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain* 1999; 81:77–84.

France C, al'Absi M, Ring C, France J, Harju A & Wittmers L. Nociceptive flexion reflex and pain rating responses during endogenous opiate blockade with naltrexone in healthy young adults. *Biological Psychology* 2007; 75:95–100.

France CR, Froese SA & Stewart JC. Altered central nervous system processing of noxious stimuli contributes to decreased nociceptive responding in individuals at risk for hypertension. *Pain* 2002; 98:101–108.

Fuhrer MJ. Interstimulus interval effects on habituation of flexor withdrawal activity mediated by the functionally transected human spinal cord. *Arch Phys Med Rehabil* 1976; 57:577–582.

Giamberardino MA, Berkley KJ, Iezzi S, Bigontina P de & Vecchiet L. Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women, dysmenorrheic women and men. *Pain* 1997; 71:187–197.

Glass PS. Anesthetic drug interactions: an insight into general anesthesia--its mechanism and dosing strategies. *Anesthesiology* 1998; 88:5–6.

Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P & Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86:836–847.

Guieu R, Blin O, Pouget J & Serratrice G. Nociceptive threshold and physical activity. *Can J Neurol Sci* 1992; 19:69–71.

Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93:409–417.

Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, Sakima N, Parker SD & Fleisher LA. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth. Analg* 2004; 98:632–641.

Hornbein TF, Eger EI, Winter PM, Smith G, Wetstone D & Smith KH. The minimum alveolar concentration of nitrous oxide in man. *Anesth. Analg* 1982; 61:553–556.

Hughes MA, Glass PS & Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76:334–341.

Hugon M. Exteroceptive reflexes to stimulation of the sural nerve in normal man. In: Desmedt JE (Hg.) *New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology*, Karger Basel 1973:713–720.

Hung OR, Varvel JR, Shafer SL & Stanski DR. Thiopental pharmacodynamics. II. Quantitation of clinical and electroencephalographic depth of anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 77:237–244.

Jankowska E. Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. *Prog. Neurobiol* 1992; 38:335–378.

Jankowska E. Spinal interneuronal systems: identification, multifunctional character and reconfigurations in mammals. *J. Physiol. (Lond.)* 2001; 533:31–40.

Jensen EW, Litvan H, Revuelta M, Rodriguez BE, Caminal P, Martinez P et al. Cerebral state index during propofol anesthesia: a comparison with the bispectral index and the A-line ARX index. *Anesthesiology* 2006; 105:28–36.

Jones RM, Cashman JN, Eger EI, Damask MC & Johnson BH. Kinetics and potency of desflurane (I-653) in volunteers. *Anesth. Analg* 1990; 70:3–7.

Kakinohana M & Sugahara K. Level of consciousness affects the excitability of spinal motor neurones during propofol sedation in humans. *Br J Anaesth* 2006; 96:742–746.

Kakinohana M, Fuchigami T, Nakamura S, Kawabata T & Sugahara K. Propofol reduces spinal motor neuron excitability in humans. *Anesth. Analg* 2002; 94:1586–1588.

Katoh T & Ikeda K. The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1998; 88:18–24.

Katoh T, Suzuki A & Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998; 88:642–650.

Kazama T, Ikeda K & Morita K. Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. *Anesthesiology* 1997; 87:213–227.

Kehlet H & Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am. J. Surg* 2002; 183:630–641.

Kent CD & Domino KB. Depth of anesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2009; 22:782–787.

Kissin I. General anesthetic action: an obsolete notion? *Anesth. Analg* 1993; 76:215–218.

Kissin I. Depth of anesthesia and bispectral index monitoring. *Anesth. Analg* 2000; 90:1114–1117.

Kopman AF & Lawson D. Milliamperage requirements for supramaximal stimulation of the ulnar nerve with surface electrodes. *Anesthesiology* 1984; 61:83–85.

Leslie K, Sessler DI, Smith WD, Larson MD, Ozaki M, Blanchard D et al. Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators. *Anesthesiology* 1996; 84:52–63.

Levitt H. Transformed up-down methods in psychoacoustics. *J. Acoust. Soc. Am* 1971; 49:Suppl 2:467+.

Loeser JD & Treede R. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008; 137:473–477.

Mahon P, Kowalski RG, Fitzgerald AP, Lynch EM, Boylan GB, McNamara B et al. Spectral entropy as a monitor of depth of propofol induced sedation. *J Clin Monit Comput* 2008; 22:87–93.

Mantz J, Lecharny JB, Laudénbach V, Henzel D, Peytavin G & Desmonts JM. Anesthetics affect the uptake but not the depolarization-evoked release of GABA in rat striatal synaptosomes. *Anesthesiology* 1995; 82:502–511.

Marcos E & Ribas J. Kinetics of plasma potassium concentrations during exhausting exercise in trained and untrained men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1995; 71:207–214.

Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FH, Burm AG, Bovill JG & Vuyk J. Propofol reduces perioperative remifentanyl requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanyl-propofol interactions. *Anesthesiology* 2003; 99:347–359.

Micalos PS, Drinkwater EJ, Cannon J, Arendt-Nielsen L & Marino FE. Reliability of the nociceptive flexor reflex (R_{III}) threshold and association with Pain threshold. *Eur. J. Appl. Physiol* 2009; 105:55–62.

Mohri Y, Fumoto M, Sato-Suzuki I, Umino M & Arita H. Prolonged rhythmic gum chewing suppresses nociceptive response via serotonergic descending inhibitory pathway in humans. *Pain* 2005; 118:35–42.

Mourisse J, Lerou J, Struys M, Zwarts M & Booij L. Multi-level approach to anaesthetic effects produced by sevoflurane or propofol in humans: 2. BIS and tetanic stimulus-induced withdrawal reflex. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 98:746–755.

Mylius V, Kunz M, Schepelmann K & Lautenbacher S. Sex differences in nociceptive withdrawal reflex and pain perception. *Somatosens Mot Res* 2005; 22:207–211.

Onttonen T, Kalmari J & Pertovaara A. Selective and segmentally restricted antinociception induced by MPV-2426, a novel alpha-2-adrenoceptor agonist, following intrathecal administration in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:1077–1082.

Page GD & France CR. Objective evidence of decreased pain perception in normotensives at risk for hypertension. *Pain* 1997; 73:173–180.

Palanca BJ, Mashour GA & Avidan MS. Processed electroencephalogram in depth of anesthesia monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22:553–559.

Paradiso G, Khan F & Chen R. Effects of apomorphine on flexor reflex and periodic limb movement. *Mov. Disord* 2002; 17:594–597.

Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Fischer M & Zbinden AM. Psychophysical and electrophysiological responses to experimental pain may be influenced by sedation: comparison of the effects of a hypnotic (propofol) and an analgesic (alfentanil). *Br J Anaesth* 1996; 77:165–171.

Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Roth D, Fischer M, Bjerring P et al. Analgesic effect in humans of subanaesthetic isoflurane concentrations evaluated by experimentally induced pain. *Br J Anaesth* 1995; 75:55–60.

Piletta P, Porchet H & Dayer P. Central analgesic effect of paracetamol. *Schweiz Med Wochenschr* 1990; 120:1950–1951.

Pomfrett CJ. Heart rate variability, BIS and 'depth of anaesthesia'. *Br J Anaesth* 1999; 82:659–662.

Pradalier A, Willer JC, Boureau F & Dry J. Relationship between pain and obesity: an electrophysiological study. *Physiol. Behav* 1981; 27:961–964.

Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N & Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003843.

Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994; 80:606–610.

Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89:980–1002.

Rampil IJ, Mason P & Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993; 78:707–712.

Rehberg B, Bouillon T, Gruenewald M, Schneider J, Baars J, Urban BW et al. Comparison of the concentration-dependent effect of sevoflurane on the spinal H-reflex and the EEG in humans. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004a; 48:569–576.

Rehberg B, Grünwald M, Baars J, Fuegener K, Urban BW & Kox WJ. Monitoring of immobility to noxious stimulation during sevoflurane anesthesia using the spinal H-reflex. *Anesthesiology* 2004b; 100:44–50.

Revuelta M, Paniagua P, Campos JM, Fernández JA, Martínez A, Jospin M et al. Validation of the index of consciousness during sevoflurane and remifentanil anaesthesia: a comparison with the bispectral index and the cerebral state index. *Br J Anaesth* 2008; 101:653–658.

Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Rambo PL & Russell JL. Emotional modulation of spinal nociception and pain: the impact of predictable noxious stimulation. *Pain* 2006; 126:221–233.

Rhudy JL & France CR. Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: a comparison of different scoring criteria. *Pain* 2007; 128:244–253.

Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Nguyen MA & Rambo P. Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels. *Psychophysiology* 2005; 42:579–587.

Rhudy JL & Williams AE. Gender differences in pain: do emotions play a role? *Gend Med* 2005; 2:208–226.

Sandrini G, Martignoni E, Micieli G, Alfonsi E, Sances G & Nappi G. Pain reflexes in the clinical assessment of migraine syndromes. *Funct. Neurol* 1986a; 1:423–429.

Sandrini G, Alfonsi E, Ruiz L, Livieri C, Verri AP & Nappi G. Age-related changes in excitability of nociceptive flexion reflex. An electrophysiological study in school-age children and young adults. *Funct. Neurol* 1989; 4:53–58.

Sandrini G, Ruiz L, Capararo M, Garofoli F, Beretta A & Nappi G. Central analgesic activity of ibuprofen. A neurophysiological study in humans. *Int J Clin Pharmacol Res* 1992; 12:197–204.

Sandrini G, Alfonsi E, Bono G, Facchinetti F, Montalbetti L & Nappi G. Circadian variations of human flexion reflex. *Pain* 1986b; 25:403–410.

Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G & Willer J. The lower limb flexion reflex in humans. *Progress in Neurobiology* 2005; 77:353–395.

Sandrini G, Arrigo A, Bono G & Nappi G. The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes. *Cephalalgia* 1993; 13:21–27.

Sandrini G, Tassorelli C, Cecchini AP, Alfonsi E & Nappi G. Effects of nimesulide on nitric oxide-induced hyperalgesia in humans--a neurophysiological study. *Eur. J. Pharmacol* 2002; 450:259–262.

Schmidt GN, Müller J & Bischoff P. Messung der Narkosetiefe. *Anaesthesist* 2008; 57:9-30, 32-6.

Schneider G, Gelb AW, Schmeller B, Tschakert R & Kochs E. Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices--bispectral index and patient state index. *Br J Anaesth* 2003; 91:329–335.

Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90:1502–1516.

Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88:1170–1182.

Schomburg ED. Spinal sensorimotor systems and their supraspinal control. *Neurosci. Res* 1990; 7:265–340.

Schraag S, Kreuer S, Bruhn J, Frenkel C & Albrecht S. „Target controlled infusion“ (TCI) – ein Konzept mit Zukunft? *Anaesthesist* 2008; 57:223–230.

Schwilden H, Kochs E, Dauderer M, Jeleazcov C, Scheller B, Schneider G et al. Concurrent recording of AEP, SSEP and EEG parameters during anaesthesia: a factor analysis. *Br J Anaesth* 2005; 95:197–206.

Sebel PS, Bowles SM, Saini V & Chamoun N. EEG bispectrum predicts movement during thiopental/isoflurane anesthesia. *J Clin Monit* 1995; 11:83–91.

Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M et al. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth. Analg* 1997; 84:891–899.

Sentürk M, Ozcan PE, Talu GK, Kiyani E, Camci E, Ozyalçin S et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth. Analg* 2002; 94:11-5, table of contents.

Serrao M, Rossi P, Sandrini G, Parisi L, Amabile GA, Nappi G et al. Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans. *Pain* 2004; 112:353–360.

Shafer SL & Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74:53–63.

Shafer S & Stanski D. Defining Depth of Anesthesia. In: Schüttler J, Schwilden H. (Hg.) *Modern Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology* 182, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2008:409–424.

Shahani BT & Young RR. Human flexor reflexes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr* 1971; 34:616–627.

Sherrington CS. Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *J. Physiol. (Lond.)* 1910; 40:28–121.

Shimoji K, Fujioka H, Fukazawa T, Hashiba M & Maruyama Y. Anesthetics and excitatory/inhibitory responses of midbrain reticular neurons. *Anesthesiology* 1984; 61:151–155.

Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D, Smith LR et al. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1994; 81:820–828.

Smith WD, Dutton RC & Smith NT. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996; 84:38–51.

Steriade M. Arousal: revisiting the reticular activating system. *Science* 1996; 272:225–226.

Struys MM, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJ et al. 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* 2002; 96:803–816.

Tassorelli C, Sandrini G, Cecchini AP, Nappi RE, Sances G & Martignoni E. Changes in nociceptive flexion reflex threshold across the menstrual cycle in healthy women. *Psychosom Med* 2002; 64:621–626.

Todd MM. EEGs, EEG processing, and the bispectral index. *Anesthesiology* 1998; 89:815–817.

Vanlersberghe C & Camu F. Propofol. In: Schüttler J, Schwilden H. (Hg.) *Modern Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology* 182, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2008:227–252.

Velly LJ, Rey MF, Bruder NJ, Gouvitsos FA, Witjas T, Regis JM et al. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. *Anesthesiology* 2007; 107:202–212.

Vernon JM, Lang E, Sebel PS & Manberg P. Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia. *Anesth. Analg* 1995; 80:780–785.

Von Dincklage F, Hackbarth M, Mager R, Rehberg B & Baars JH. Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanil by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br J Anaesth* 2010; 104:201–208.

Von Dincklage F, Hackbarth M, Schneider M, Baars JH & Rehberg B. Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm. *Brain Res* 2009; 1260:24–29.

Wiesenfeld-Hallin Z, Hallin RG & Persson A. Do large diameter cutaneous afferents have a role in the transmission of nociceptive messages? *Brain Res* 1984; 311:375–379.

Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977; 3:69–80.

Willer JC. Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man. *Brain Res* 1985; 331:105–114.

Willer JC & Bathien N. Pharmacological modulations on the nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977; 3:111–119.

Willer JC & Ernst M. Diazepam reduces stress-induced analgesia in humans. *Brain Res* 1986; 362:398–402.

Willer JC, Boureau F & Albe-Fessard D. Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. *Brain Res* 1979; 179:61–68.

Willer JC, Bergeret S & Gaudy JH. Epidural morphine strongly depresses nociceptive flexion reflexes in patients with postoperative pain. *Anesthesiology* 1985; 63:675–680.

Zbinden AM, Maggiorini M, Petersen-Felix S, Lauber R, Thomson DA & Minder CE. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. I. Motor reactions. *Anesthesiology* 1994; 80:253–260.

Zhong T, Guo QL, Pang YD, Peng LF & Li CL. Comparative evaluation of the cerebral state index and the bispectral index during target-controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 2005; 95:798–802.

LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle bedanke ich mich ganz herzlich bei all jenen, die mich während der letzten Jahre in meiner Forschungsarbeit unterstützt und damit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Benno Rehberg-Klug für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und seine stets kompetente, zuverlässige und freundliche Art der Beratung sowie seine konstruktive Kritik. Außerdem bedanke ich mich sehr herzlich bei Herrn Dr. med. Falk v. Dincklage. Seine kontinuierliche Betreuung, seine fachliche Kompetenz und sein genauer Blick, genauso wie seine motivierenden Worte erkenne ich hoch an. Sie haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Desweiteren bedanke ich mich auch bei Herrn Dr. med. habil. Jan Baars für seine Unterstützung und produktive Kritik. Bei Herrn Dr. med. Mark Hackbarth bedanke ich mich für seine Beratung und Assistenz besonders während der Messungen. Dieser Dank gilt auch Herrn Dr. med. Martin Schneider. Der gesamten Arbeitsgruppe Neuromonitoring spreche ich meinen Dank aus für die fachlich interessanten und anregenden Diskussionen sowie eine immer gute und freundliche Zusammenarbeit. Meinen Probanden danke ich, da ohne sie die Ergebnisse dieser Arbeit gar nicht möglich gewesen wären.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden. Meinen Eltern Johanna und Wolfgang Send danke ich für alles, womit sie mir mein Werden ermöglicht haben. Ihr Vertrauen in mich, ihre stete Unterstützung und ihr liebevolles Sein haben meinen Weg maßgeblich geprägt. Meinen Geschwistern Hendrik und Eike danke ich dafür, in allen Lebenslagen da zu sein. Meiner Tante Frauke Bokeloh gilt der besondere Dank das Vorbild meiner Berufswahl gewesen zu sein und mir nicht nur in dieser Hinsicht immer wieder Wege aufgezeigt zu haben. Allen meinen Freunden danke ich für stetige Gesprächsbereitschaft und moralische Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit.

Meinem Freund Sebastian danke ich für seine Liebe und unendliche Geduld.

SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

„Ich, Kirstin Send, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich von RIII-Reflexschwelle und Bispektralem Index als Monitore der Vorhersage motorischer Reaktionen auf Schmerzreize unter Propofolmononarkose“ 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.“

Datum

Unterschrift

TEILPUBLIKATIONEN

Dincklage F von, Send K, Hackbarth M, Rehberg B & Baars JH. Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2009; 102:244–250.