

1. Einleitung

1.1 Allgemeines

Mit dem Beginn der Anästhesie und der Entwicklung aseptischer Operationstechniken wurden Mitte des 19. Jahrhunderts die Grundlagen der modernen Chirurgie gelegt. Trotz der rasanten Entwicklung auf dem Gebiet der Anästhesiologie haben sich über die Jahre die Ziele einer Allgemeinanästhesie nicht grundlegend geändert. So bestehen die Ziele einer Allgemeinanästhesie („Vollnarkose“) in der Ausschaltung des Bewusstseins (Hypnose), die Verhinderung von Schmerzwahrnehmung (Analgesie) und von Erinnerung (Amnesie) sowie von nozizeptiv vermittelten, überschießenden autonomen Reflexen [1].

Im Rahmen der immer wichtiger werdenden Wirtschaftlichkeit mit hoher Auslastung der Operationssäle ist ein weiterer wesentlicher Punkt hinzugekommen: Der Patient soll schnell aus der Allgemeinanästhesie aufwachen, schnell seine kognitive Leistungsfähigkeit erlangen und zügig auf die periphere Station bzw. nach Hause entlassen werden.

Zusammenfassend: Das ideale Narkoseverfahren verspricht stabile perioperative Bedingungen und ein schnelles postoperatives Aufwachen mit Wiedererlangung der kognitiven Leistungsfähigkeit und einer zügigen Verlegbarkeit bzw. Entlassung.

1.2 Narkoseverfahren

1.2.1 Balancierte Anästhesie

Der Begriff „balanced anaesthesia“ stammt aus dem Jahre 1926 von John Silas Lundy [2].

Er verstand darunter die Kombination einer Inhalationsnarkose mit einem intravenösen Anästhetikum bei gleichzeitiger Lokalanästhesie. Gray und Ress definierten 1952 Anästhesie als „Narkose, Analgesie und Muskelrelaxation“ [3].

Aus den beiden unterschiedlich genannten Definitionen, lässt sich für den Begriff der „balancierten Anästhesie“ immer die Kombination von i. v.- Substanzen und Inhalationsanästhetika festhalten.

1.2.2 Total intravenöse Anästhesie (TIVA)

Bei der TIVA hingegen wird auf die Verwendung von Narkosegasen gänzlich verzichtet. Sowohl die Narkoseeinleitung als auch die Narkoseaufrechterhaltung erfolgt durch Verwendung von intravenös applizierten Anästhetika. Die Beatmung erfolgt mit einem Sauerstoff-Luft-Gemisch.

1.3 Narkosetiefe und intraoperative Wachheit

Ziele einer Allgemeinanästhesie sind Hypnose, Analgesie und Amnesie. Da der operative Eingriff ein dynamischer Vorgang mit unterschiedlichen Reizen ist, muss die Narkose ebenfalls ein dynamischer Vorgang sein. Die Narkosetiefe kann somit nie als ein statischer Zustand gesehen werden. Vielmehr ist die Narkosetiefe ein sich immer wieder aktualisierender Zustand, angepasst an den aktuellen operativen Reizeinput.

Jones versuchte in seiner Klassifizierung intraoperative Wahrnehmungsphänome zu unterscheiden [4].

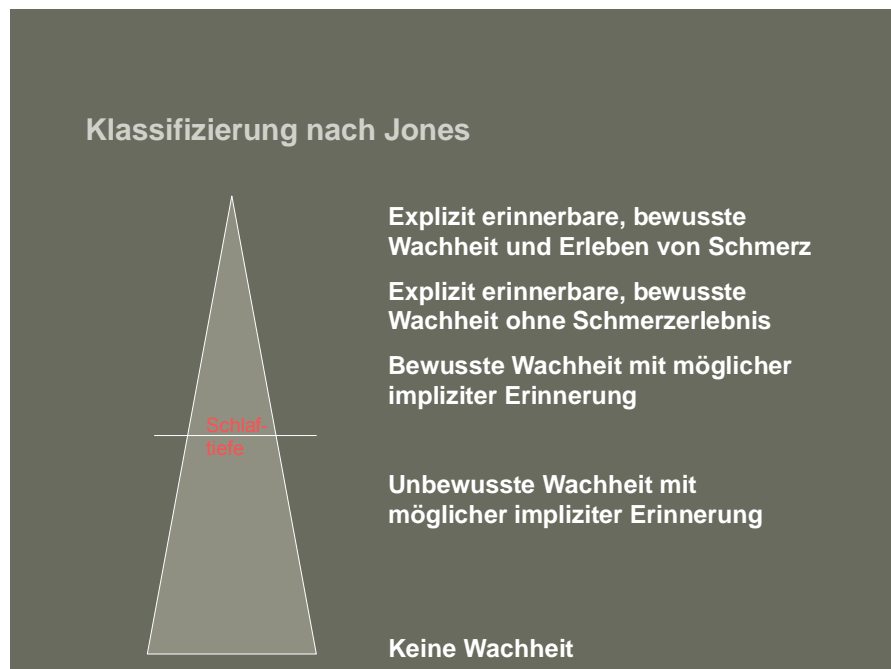


Abbildung 1: Klassifizierung der intraoperativen Wachheitsphänome nach Jones [4]

Kommt es zu einer intraoperativen Wachheit (Awareness), so liegt eine inadäquate Ausschaltung des Bewusstseins vor. Der Patient nimmt in dieser Phase seine Umwelt teilweise oder sogar vollständig mit bewusster Erinnerung („explicit memory“) bzw. unbewusster Erinnerung („implicit memory“) wahr [5].

Intraoperative Wachheit mit expliziter, bewusster Erinnerung wird aktuell in kontrollierten prospektiven Untersuchungen großer Patientenkollektive mit einer Häufigkeit von 0,1-0,4% aller Allgemeinanästhesien angegeben [6,7,8].

Die Inzidenz liegt höher bei Eingriffen, bei denen die Anästhetikakonzentrationen in niedriger Dosierung verabreicht werden, z. B. bei geburtshilflichen Eingriffen (Sectio caesarea), um die unerwünschten Medikamenteneffekte beim Kind gering zu halten, sowie bei herzchirurgischen Eingriffen, um die kardiovaskulären Nebenwirkungen der verabreichten Medikamente so gering wie möglich zu halten. Noch höher liegt das Risiko einer Wachheitsphase bei polytraumatisierten Patienten. Hier wird das Risiko in der Literatur mit bis zu 14% beschrieben [9,10,11].

Es konnte bisher nicht sicher geklärt werden, ob eine balancierte Anästhesie mit volatilen Anästhetika der TIVA im Hinblick auf eine geringere Inzidenz intraoperativer Wachheit überlegen ist. Nach der derzeitigen Studienlage muss von einer vergleichbaren Inzidenz ausgegangen werden, wie verschiedene Arbeitsgruppen zeigten. In den Studien lag die Inzidenz intraoperativer Wachheit bei einer TIVA bei 0,2 % [12,13].

Die größte Studie zur Inzidenz von intraoperativer Wachheit mit 11785 Patienten wurde im Jahr 2000 von *Sandin et al* veröffentlicht [7].

Es wurde in 18 Fällen intraoperative Wachheit mit einer Inzidenz von 0,18 % detektiert. Von diesen Patienten waren 14 neuromuskulär relaxiert, was einer Inzidenz von 0,10 % entspricht.

Die unterschiedlichen Angaben der Inzidenz hinsichtlich der intraoperativen Wachheit machen deutlich, dass sich die genauen Zahlen nur schätzen lassen, insbesondere, da sich die posttraumatischen Folgen aufgrund von vorliegender „implicit memory“ in der postoperativen Befragung häufig nicht erfassen lassen.

1.4 Folgen der intraoperativen Wachheitszustände

Die Folgen, die für die Patienten nach einer intraoperativen Wachheit entstehen, überdauern nicht selten die Beeinträchtigung, die durch die eigentliche Operation entstanden ist.

Häufig leiden die Patienten postoperativ unter Unruhezuständen, Schlafstörungen und Alpträumen. Seltener kommt es ferner zu Todesangstgefühlen und zur Ausbildung einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) [14]. Erleben Patienten eine Form der intraoperativen Erinnerung, so liegt der prozentuale Anteil der Patienten mit Spätfolgen bei etwa 70 % [15,16].

1.5 Klinische Überwachung der Narkosetiefe

1.5.1 Vegetative Parameter

In der klinischen Routine ist auch heute noch die Bestimmung einer adäquaten bzw. inadäquaten Narkosetiefe meist an vegetative und hämodynamische Parameter geknüpft. Die geringe Sensitivität und Spezifität dieser Parameter konnte in verschiedenen Arbeiten belegt werden, die zeigten, dass eine intraoperative Wachheitsphase sowohl mit als auch ohne vegetative Begleiterscheinung auftreten kann [15]. Mit dem Versuch der Objektivierbarkeit dieser Parameter entwickelte Evans den PRST-Score [16]. Die Veränderung der einzelnen Parameter (P= Blutdruck, R= Herzfrequenz, S= Schwitzen, T= Tränenfluss) wird mit einem Punktwert bewertet. Bei einem Punktwert >2 muss von einer zu flachen Narkose ausgegangen werden. Ziel dieses Punktesystems ist es, die Narkosetiefe entsprechend anzupassen.

Eine Aussage über die tatsächliche Narkosetiefe ist anhand des PRST-Scores klinisch nicht möglich. Deutlich eingeschränkt ist die Aussagekraft des Scores bei Patienten mit einer hochdosierten Opiat-Anästhesie, bei Patienten, die eine kardiale Vormedikation (z. B. Betablocker) haben sowie bei Patienten mit einer hämodynamischen Instabilität (z. B. polytraumatisierte Patienten, großer Blutverlust) [17].

1.5.2 Bewegung

Bewegungsreaktionen im Rahmen einer Allgemeinanästhesie entstehen in erster Linie durch eine mangelnde Analgesie. Untersuchungen von Rampil und Antognini legen nahe, dass diese Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize im Rückenmark entstehen und nicht im ZNS [18,19]. Bewegungen sind demnach nicht mit einem unmittelbaren „Wachsein“ des Patienten gleich zu setzen, schließen ein „Wachsein“ aber auch nicht aus. Daher wird in der Praxis die Bewegung des Patienten als Indiz intraoperativer Wachheit angesehen. Durch die Verwendung von Muskelrelaxanzien geht dieses potenzielle Indiz intraoperativer Wachheit verloren. Zahlreiche Studien haben belegt, dass, insbesondere bei muskelrelaxierten Patienten trotz stabiler Kreislaufverhältnisse und fehlender vegetativer Zeichen eine intraoperative Wachheit vorlag und zudem die Patienten nicht in der Lage waren, sich bemerkbar zu machen [15,20]. Der Versuch, muskelrelaxierte Patienten intraoperativ sicher zu überwachen und intraoperative Wachheit zu vermeiden, erfolgte 1977 durch Tunstall mit dem Prinzip des „isolierten Unterarms“ („Isolated Forearm-Technique“) [21]. Er zeigte in seiner Untersuchung, dass 33 % der Patientinnen, die eine Sectio caesarea in Allgemeinanästhesie erhielten, intraoperativ in der Lage waren, an der von der Muskelrelaxation ausgeschlossenen Hand einer Aufforderung zur Ausführung einer Bewegung nachzukommen. Viele Jahre, bis zum Anfang der 90er-Jahre, war diese Art der Narkoseüberwachung etabliert. Mittlerweile wird diese Technik in der Klinik nicht mehr angewendet, z. B. aufgrund der durch die Blutsperre ausgelösten Ischämien und der damit verbundenen Perfusionsschäden.

1.6 Apparative Überwachung der Narkosetiefe

Der Bispektrale Index (BIS) transformiert und prozessiert Roh-EEG Daten und interpretiert diese Auswertung anhand einer berechneten dimensionslosen Zahl zwischen 100 und 0.

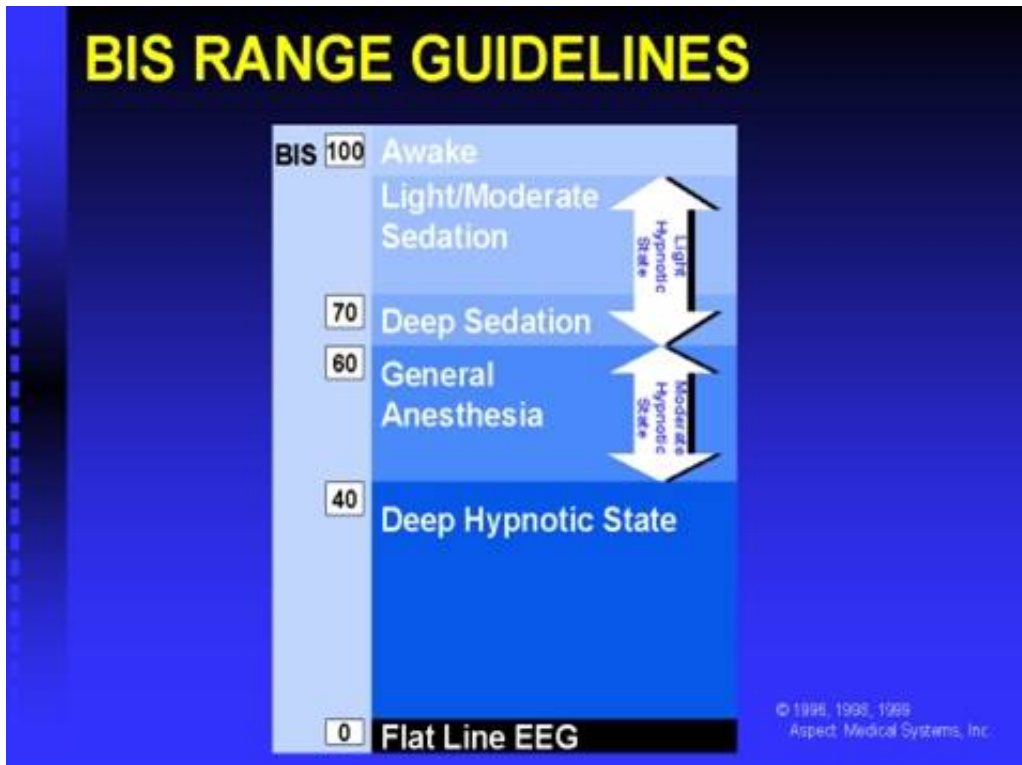


Abbildung 2: Darstellung der Bereiche des Bispektralen Index

Ein Bispektraler Index von 100 bedeutet einen Zustand der völligen Wachheit und Vigilanz. Bei einem Wert von 70 beginnt der Zustand einer leichten Hypnose. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für eine explizite Erinnerung unterhalb eines BIS-Wertes von 70 sehr gering ist. Ein BIS-Wert <40 spiegelt eine zu tiefe Narkose wider und ein Wert von 0 repräsentiert eine „burst suppression“. Hierunter wird eine teilweise Unterdrückung der kortikalen EEG-Aktivität (Suppression) im Wechsel mit hochfrequenter EEG-Aktivität (Burst) verstanden [22,23]. In einigen Arbeitsgruppen sowie Multizenterstudien konnte eine Korrelation zwischen dem Bispektralen Index und den verschiedenen Sedierungstiefen sowie der intraoperativen Patientenbeweglichkeit und der postoperativen Erinnerungsfähigkeit festgestellt werden. In den Untersuchungen wurde die Narkosetiefe anhand des Bispektralen Index zwischen 40-60 gesteuert. In der postoperativen Befragung bezüglich „explicit memory“ und „implicit memory“ bestand bei den Patienten keinerlei Erinnerung bezüglich der Narkose und Operation [22,23,24,25,26]. Aufgrund dieser Ergebnisse hat sich in der Praxis die Narkosesteuerung mittels des Bispektralen Index bei einem Wert zwischen 40-60 durchgesetzt. Der BIS-Wert gibt dem Anästhesisten einen guten, aber nur zusätzlichen Parameter über die Narkosetiefe des Patienten.

Dass die Narkosesteuerung durch den Bispektralen Index nur additiv zu sehen sein sollte, verdeutlichen beschriebene Fallberichte von intraoperativer Wachheit bei BIS-Werten zwischen 40-60 [27]. In einigen kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass BIS-gesteuerte Anästhesien dazu führten, dass der Narkosemittelverbrauch signifikant geringer war, dass die Patienten schnellere Aufwachzeiten hatten, dass die Aufwachqualität verbessert war und dass die Patienten signifikant schneller aus dem Aufwachraum verlegt werden konnten [28,29,30,31].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Bispektrale Index von den derzeit zur Verfügung stehenden Methoden der apparativen Messungen der Narkosetiefe aktuell als der am besten untersuchte und mutmaßlich valideste Parameter zur Abschätzung der Narkosetiefe anzusehen ist. Er macht keine Aussage über die Effektivität der Analgesie. Durch diese Unsicherheiten hat sich der Bispektrale Index noch nicht fest in den klinischen Arbeitsplatz des Anästhesisten etabliert. Es gibt aber immer wieder Arbeiten, die zeigen, dass Patienten, die mittels BIS intraoperativ überwacht und gesteuert wurden, signifikant weniger intraoperative Wachheitsphasen hatten, als die Patienten, die ohne BIS narkotisiert wurden [32].

Der Bispektrale Index dient in dieser Arbeit ausschließlich zur Standardisierung der Narkoseführung und ist nicht vordergründig Gegenstand dieser Studie.

1.7 Aufwachverhalten und Fragestellung

Das Aufwachen aus einer Allgemeinanästhesie wird in drei Aufwachphasen beschrieben.

1. Early recovery
2. Intermediate recovery
3. Late recovery

Das Stadium „early recovery“ schließt sich unmittelbar an die Beendigung der Narkose an. Es kommt zur langsamen Wiedererlangung der vitalen Reflexe. Der Patient ist in dieser Phase aufgrund fehlender bzw. eingeschränkter Schutzreflexe gefährdet. Der Patient ist überwachungspflichtig, insbesondere muss in dieser Phase die Kontrolle der Atmung erfolgen. In klinischen Arbeiten wird das Stadium „early recovery“ häufig synonym benutzt für die 1. Reaktion und Extubation. Dem Stadium „early recovery“ schließt sich das Stadium der „intermediate recovery“ an. Diese Phase umfasst sechs bis acht Stunden nach dem operativen Eingriff und der Patient erholt sich in dieser Zeit

vor allem physisch und psychisch. In der Literatur beschreibt das Stadium der „intermediate recovery“ die Phase im Aufwachraum mit der damit verbundenen Wiedererlangung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Das letzte Stadium „late recovery“ beschreibt die komplette psychomotorische Erholung innerhalb von 48 Stunden nach dem operativen Eingriff [33].

Alle Anästhetika beeinflussen individuell neurophysiologische und mentale Leistungen der Patienten. Eine gute Steuerbarkeit und ein rasches Erwachen aus der Narkose mit der schnellen Wiedererlangung der kognitiven Leistungsfähigkeit gehören zu den wichtigsten Auswahlkriterien der Anästhetika und der damit verbundenen Narkoseformen. Ein ideales Narkoseverfahren gibt es jedoch nicht. Dies wird verdeutlicht durch die Menge der verschiedenen Opiate, Muskelrelaxanzien, volatilen und intravenösen Anästhetika, die in den verschiedensten Kombinationen für die Allgemeinanästhesie zum Einsatz kommen. Jede der Substanzen hat spezifische Eigenschaften und pharmakokinetische und –dynamische Eigenschaften, die den Verlauf der Narkose und das postoperative Aufwachverhalten mit der kognitiven Leistungsfähigkeit beeinflussen. Speziell die Vorteile der intravenösen Anästhesie unter der Verwendung von Propofol/Remifentanil im Vergleich zur balancierten Anästhesie mit den volatilen Narkotika ist Gegenstand vieler Untersuchungen und Diskussionen mit teilweise sehr kontroversen Ergebnissen. Die Einführung der schnell löslichen volatilen Narkotika, Desfluran und Sevofluran, eröffnete eine neue Diskussion. Diese beiden Narkotika zeichneten sich durch ihre günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften insbesondere durch schnelle Aufwachzeiten, aus. Die Patienten konnten im Rahmen der Fast-track-Verfahren schneller nach Hause entlassen werden [34,35,36]. Nachteile bei der Verwendung der Narkotika sind zum einen eine Zunahme der Anästhesiekosten im Vergleich zu den älteren volatilen Narkotika, und zum anderen hat sich bei der Verwendung von Desfluran gezeigt, dass die Patienten eine Zunahme der unerwünschten Wirkungen, wie z. B. postoperative Übelkeit und Schmerzen hatten [37].

Das Aufwachverhalten nach einer Allgemeinanästhesie mit Propofol, Sevofluran und Desfluran ist bereits in vielen Studien wiederholt untersucht worden. Allerdings wurden in den Untersuchungen die Narkotika mit verschiedenen Opioiden (Fentanil, Sufentanil, Remifentanil) kombiniert, so dass eine Aussage bezüglich der Narkotika und des Aufwachverhaltens aufgrund der unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften der Opioide nur eingeschränkt möglich ist. Ein weiteres Problem für den

Vergleich der Narkotika ist die Steuerung der Narkosetiefe anhand von klinischen Zeichen. Diese Steuerung unterliegt der individuellen Erfahrung des jeweiligen Anästhesisten, ist damit für jeden Patienten unterschiedlich und schränkt die Aussagekraft des Aufwachverhaltens nach einer Allgemeinanästhesie und damit den direkten Anästhetikavergleich ebenfalls ein. Zudem wurde in den Untersuchungen nur die Phase des unmittelbaren Erwachens aus der Narkose mit der Erfassung von einfachen Funktionen, wie z. B. Augen öffnen und Namen nennen, bewertet. Das Stadium mit der Rückkehr des Bewusstseins und Orientierung wurde in den Untersuchungen häufig nur unzureichend bewertet. Ein direkter Vergleich von Propofol mit Desfluran und Sevofluran jeweils unter der Verwendung von Remifentanil ist bisher nicht untersucht worden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es somit, das Aufwachverhalten der Patienten, denen Propofol verabreicht wurde mit denjenigen, die mittels Sevofluran und Desfluran narkotisiert wurden, jeweils unter der Verwendung eines Opioids (Remifentanil) zu vergleichen. Zur Standardisierung der Narkoseverfahren wurde ein erweitertes intraoperatives Monitoring mittels des Bispektralen Index (BIS) verwendet. Es erfolgte zudem die Erfassung von möglichen kognitiven Störungen innerhalb von 24 Stunden und ein Detektieren von „implicit memory“ und „explicit memory“. Verwendet wurden elektive Eingriffe in der Augenklinik der Charité- Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin.

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, klinische Studie.

1.8 Hypothesen:

1. Die Zeit von der Beendigung der Narkosemittelzufuhr bis zur ersten Reaktion ist bei einer „Total Intravenösen Anästhesie“ (TIVA; Propofol/Remifentanil) signifikant kürzer als bei einem balancierten Anästhesieverfahren mit Remifentanil (Sevofluran/Remifentanil, Desfluran/Remifentanil).
2. Die Zeit von der Beendigung der Narkosemittelzufuhr bis zur Extubation ist bei einer „Total Intravenösen Anästhesie“ (TIVA; Propofol/Remifentanil) signifikant kürzer als bei einem balancierten Anästhesieverfahren mit Remifentanil (Sevofluran/Remifentanil, Desfluran/Remifentanil).
3. Die Zeit bis zur Verlegbarkeit aus dem Aufwachraum (AWR) ist bei einer „Total Intravenösen Anästhesie“ (TIVA; Propofol/Remifentanil) signifikant kürzer als bei

einem balancierten Anästhesieverfahren mit Remifentanyl (Sevofluran/Remifentanyl, Desfluran/Remifentanyl).

4. Patienten mit einer „Total Intravenösen Anästhesie“ (TIVA; Propofol/Remifentanyl) haben eine signifikant bessere postoperative kognitive Funktion in der ersten postoperativen Stunde im Aufwachraum, als die Patienten mit einem balancierten Anästhesieverfahren mit Remifentanyl (Sevofluran/Remifentanyl, Desfluran/Remifentanyl).

1.9 Relevante Beobachtungsparameter

Im Rahmen der Studie wurden verschiedene Fragestellungen/Hypothesen bearbeitet. Im Rahmen dieser Arbeit werden im Folgenden nur Auswertungen vorgenommen, die zur Beantwortung der gestellten Hypothesen beitragen.

Für weitere Analysen und Auswertungen wird auf die Dissertation von J.Vogt [139] und die folgenden Veröffentlichungen von Triltsch et al. verwiesen.