

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleich subjektiver Einschätzung und objektiver Parameter der
Narkosetiefe bei Verwendung eines computergesteuerten
Infusionssystems

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christiane Ryll
aus Bad Harzburg

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. B. Rehberg-Klug

2. Prof. Dr. med. P. Bischoff

3. Priv.- Doz. Dr. med. H.-Chr. Wartenberg

Datum der Promotion: 20. November 2007

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Die total intravenöse Anästhesie (TIVA)	6
1.2	Target controlled infusion (TCI-) Systeme.....	9
1.3	Pharmakokinetische Grundlagen des Schnider-Modells	11
1.4	Die Beobachtung des Bewusstseinsgrades während der Narkose	13
1.4.1	Die elektrische Aktivität des Gehirns während der Narkose	14
1.4.2	Der Bispektralindex (BIS).....	15
1.4.3	Akustisch evozierte Potentiale und der Alaris AEP Index (AAI).....	16
1.5	Aufgabenstellung	17
2	Material und Methoden.....	19
2.1	Studiendesign.....	19
2.1.1	Patientenkollektiv.....	21
2.1.2	Monitoring.....	22
2.1.3	Infusionssysteme und das „Schnider-Modell“	23
2.1.4	Narkoseführung.....	25
2.2	Datenauswertung	26
2.3	Statistik	28
3	Ergebnisse.....	29
3.1	Demographische Auswertung.....	29
3.2	Narkoseführung	30
3.2.1	Studiengruppe: Target controlled infusion (TCI).....	30
3.2.2	Kontrollgruppe: Manually-controlled infusion (MCI).....	31
3.3	Hämodynamik.....	32
3.4	Aufwachzeit	33
3.5	Postoperatives Interview.....	33
3.6	Konzentrations-Zeit-Verläufe von Propofol.....	34

3.6.1	Einleitung der Narkose.....	35
3.6.2	Ausleitung der Narkose.....	36
3.6.3	Effektkompartiment-Konzentration (C_e) bei ROC.....	37
3.7	Subjektive Einschätzung der Narkosetiefe	38
3.7.1	Assoziation zwischen Einschätzung der Narkosetiefe und BIS bzw. AAI (P_k)	38
3.7.2	Intraoperative Einschätzung der Narkosetiefe	39
3.8	Vergleich von AAI und BIS	42
4	Diskussion	43
4.1	Einschätzung der Narkosetiefe	44
4.2	Narkoseführung	46
4.3	Hämodynamik.....	50
4.4	Intraoperative Aufzeichnung des BIS als Surrogatparameter der Narkosetiefe	51
4.5	Aufwachzeit	52
4.6	Intraoperative Wachheit (engl. awareness).....	54
4.7	Korrelation zwischen BIS und AAI.....	55
4.8	Ausblick.....	56
5	Zusammenfassung	57
6	Literaturverzeichnis	59
7	Tabellenverzeichnis	70
8	Abbildungsverzeichnis.....	70

Abkürzungsverzeichnis

AAI	Alaris A-line Index	mg	Milligramm
AEP	akustisch evozierte Potentiale	µg	Mikrogramm
ASA	American Society of Anesthesiologists	Min.	Minuten
BAEP	brainstem auditory evoked potential	ml	Milliliter
BET	Bolus, Elimination, Transfer	MLAEP	middle latency auditory evoked potential
BIS	Bispektralindex	n	Anzahl
C _e	Effektkompartiment-Konzentration	ng	Nanogramm
bzw.	beziehungsweise	OP	Operation
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin	P _k	prediction probability
EEG	Elektroenzephalogramm	PRST	pressure, heart rate, sweating, tears
engl.	englisch	r	Korrelationskoeffizient
EMG	Elektromyelographie	ROC	return of consciousness
etc.	et cetera	s.o.	siehe oben
g	Gramm	sog.	sogenannt
h	Stunde	TIVA	Total intravenöse Anästhesie
IFT	isolated forearm technique	TCI	target controlled infusion
ITN	Intubation	V	Volumen
i.v.	intravenös	χ ² -test	chi-square test
k _{el}	Eliminationskonstante	ZNS	Zentrales Nervensystem
kgKG	Kilogramm Körpergewicht		
kOhm	Kilo Ohm		
LBM	Lean Body Mass		
LLAEP	long latency auditory evoked potential		
LM	Larynxmaske		
LOC	loss of consciousness		
M	Menge		
MAP	mean arterial pressure		
MCI	manually controlled infusion		

5 Zusammenfassung

Die adäquate Dosierung von Anästhetika erfordert fundierte Kenntnisse der Pharmakokinetik und -dynamik und klinische Erfahrung im Umgang mit diesen Substanzen. Um Anästhesisten die Narkoseführung total intravenöser Anästhesien (TIVA) zu erleichtern, sind computergesteuerte Infusionssysteme (TCI) entwickelt worden, die unter Berücksichtigung pharmakologischer Zusammenhänge Anästhetika-Konzentrationen im Patientenblut und am Wirkort (Gehirn) berechnen und die Anästhetikazufuhr kontrollieren können. In einer Vorstudie beschrieben Hadizidiakos et al., dass erfahrene Anästhesisten die Narkosetiefe besser einschätzten als ihre unerfahrenen Kollegen. Die Verwendung eines TCI-Infusionssystems könnte besonders unerfahrenen Anästhesisten die Einschätzung der Narkosetiefe erleichtern und so die Ausleitungszeit verkürzen. Wir konzipierten eine klinische Studie mit der Fragestellung, ob die Verwendung von TCI-Infusionssystemen unerfahrenen Anästhesisten die Dosierung von Propofol erleichtern und eine individuell adäquate Narkosetiefe ermöglichen kann. Die Überprüfung der Narkosetiefe erfolgte dabei verblindet anhand von Ableitungen des Enzephalogramms bzw. akustisch evozierter Potentiale und anhand der Berechnung der Indizes Bispektralindex (BIS) und Alaris A-line Index (AAI 1.6).

Nach Prüfung und Zustimmung der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin wurden 106 Patienten randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt: 53 Patienten erhielten eine TIVA über die TCI-Infusionssysteme, die Kontrollgruppe (n = 53) eine konventionell (manuell) geführte TIVA (MCI). Das Studienprotokoll erlaubte den teilnehmenden Anästhesisten die Narkoseführung nach dem Klinikstandard als TIVA mit Propofol–Opioid-Kombination ohne den Einsatz von Lachgas. Die Aufzeichnung der EEG/AEP-Ableitungen und der Indizes BIS und AAI zur Objektivierung der aktuellen Narkosetiefe erfolgte im OP-Saal für den Anästhesisten verblindet. Für die computergestützte Propofolinfusion wurde in dieser Studie eine Fresenius Base Primea TCI-Pumpe verwendet. In unserer Studie verwendeten wir zudem den alterskorrigierten, pharmakokinetischen Parametersatz nach Schnider et al. mit Ansteuerung des Effektkompartiments (Gehirn). Die Qualität einer intraoperativ ausreichenden Narkose wurde als Anteil der Werte des EEG-Parameters BIS, die im empfohlenen Bereich zwischen 40 und 60 lagen, beziffert und in Prozent von allen gemessenen intraoperativen BIS-Werten ausgedrückt. Die Korrelation zwischen der in regelmäßigen Intervallen erfragten subjektiven Einschätzung der Narkosetiefe und den simultan aufgezeichneten EEG-Parametern wurde mit Hilfe der „prediction probability, P_k “ einem Parameter, eingeführt durch Smith, berechnet.

Daten von 100 Patienten wurden in die Auswertung einbezogen, sechs Patienten wurden unplanmäßig postoperativ auf die Intensivstation verlegt und nach der Randomisierung aus der Studie ausgeschlossen. Zwischen beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der perioperativen Daten und der anästhesiologischen Erfahrung der teilnehmenden Anästhesisten. Die Analyse der Narkoseführung erbrachte in beiden Gruppen ähnliche Propofol-Profile und einen identischen Propofolverbrauch. Die Verwendung eines TCI-Infusionssystems verringerte nicht signifikant den postinduktionalen Blutdruckabfall als Kriterium für ein schlechtes postoperatives Outcome. In beiden Gruppen ergab sich eine ähnliche Aufwachzeit (Mediane, 25.- 75. Perzentile: TCI-Gruppe: 15,5 (11 - 22) Minuten; MCI-Gruppe: 12,5 (8 - 18,5) Minuten). Die P_k -Werte als Mass für die Korrelation zwischen subjektiver Einschätzung der Narkosetiefe und EEG/AEP-Parameter differierten nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. Insgesamt gesehen befanden sich in beiden Gruppen zu ca. 30 % aller intraoperativen Messzeitpunkte die objektiven Narkoseparameter in dem laut Hersteller angegebenen, adäquaten Bereich. Verglichen mit der TCI-Gruppe zeigte sich in der MCI-Gruppe jedoch ein signifikant höherer Prozentsatz an BIS-Werten über 60 (2,05 % versus 5,06 %, chi-square test). Obwohl ein BIS - Wert oberhalb von 60 das Risiko für intraoperative Awareness erhöht, gab in dem postoperativen Interview keiner unserer Patienten explizite Erinnerungen während dieser Zeit an.

Die Verwendung von TCI-Infusionssystemen reduziert die Anzahl der inadäquaten Narkosestadien mit $BIS > 60$, sie erleichtert aber nicht die Einschätzung der Narkosetiefe oder verbessert die Aufwachzeiten. Es ist möglich, dass die teilnehmenden Anästhesisten nicht genug Erfahrung bei der Verwendung von TCI-Infusionssystemen hatten oder dass sie zu unerfahren waren, um sich während der Narkose auf die Einschätzung der Narkosetiefe zu konzentrieren. Möglicherweise beeinflusste der Umgang mit TCI-Infusionssystemen auch die konventionelle Narkoseführung positiv. Trotz Verwendung eines alterskorrigierten mathematischen Modells ergab sich durch die Narkoseführung über TCI-Infusionssysteme keine Verkürzung der Ausleitungszeiten. Zukünftige Adjustierungen der mathematischen Modelle könnten in dieser Hinsicht zu einem größeren Vorteil bei der klinischen Nutzung von TCI-Infusionssystemen führen.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Einteilung der Frequenzbänder	14
Tabelle 2 BIS - Score und zugeordneter Bewusstseinsstatus.....	15
Tabelle 3 Zuordnung des AAI zu den klinischen Kriterien	17
Tabelle 4. Die Skalen zur subjektiven Einschätzung der Narkosetiefe.....	19
Tabelle 5. Die Klassifikation der American Society of Anesthesiologists	21
Tabelle 6. Die pharmakokinetischen Parameter des Schnider-Modells.....	24
Tabelle 7. Die empfohlenen Richtwerte für BIS und AAI.....	27
Tabelle 8. Patientencharakteristika und Daten der perioperativen Zeit	29
Tabelle 9. Die Effektkompartiment-Konzentration von Propofol	34
Tabelle 10. Dosierung für Propofol in Kombination mit Opioiden nach Vuyk et al.	48

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Das Drei-Kompartiment-Modell, erweitert um das Effektkompartiment.....	12
Abbildung 2. Die Wellenanteile der akustisch evozierten Potentiale	16
Abbildung 3. Position des BIS-Sensors	22
Abbildung 4. Position der Elektroden zur Ableitung von AEP	23
Abbildung 5. Der mediane postinduktionale Blutdruckabfall	32
Abbildung 6. Die Aufwachzeit.....	33
Abbildung 7. Konzentrations-Zeit-Profil von C_e Propofol bei Einleitung.....	35
Abbildung 8. Konzentrations-Zeit-Verlauf von Propofol bei Ausleitung.....	36
Abbildung 9. Die Altersabhängigkeit von C_e Propofol zum Zeitpunkt ROC	37
Abbildung 10. Subjektive Einschätzung der Narkosetiefe auf der numerischen Skala.....	38
Abbildung 11. Die P_k -Werte aller 100 aufgezeichneten Narkosen für den BIS und den AAI	39
Abbildung 12. Subjektive Einschätzung der Narkosetiefe auf der verbalen Skala (TCI).....	40
Abbildung 13. Subjektive Einschätzung der Narkosetiefe auf der verbalen Skala (MCI)	41
Abbildung 14. Zeitlich korrespondierende BIS - und AAI-Werte.....	42

Erklärung

Ich, Christiane Ryll, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Vergleich subjektiver Einschätzung und objektiver Parameter der Narkosetiefe bei Verwendung eines computergesteuerten Infusionssystems“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, 26. März 2007

Lebenslauf

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

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Frau Professor Dr. Claudia Spies für die Durchführung der Studie in der Klinik für Anästhesiologie am Campus Mitte der Charité, Berlin bedanken.

Mein Dank gilt ebenso allen Anästhesisten, Schwestern und Pflegern der Klinik für Anästhesiologie, die wegen der Studie Umstellungen und Unannehmlichkeiten in Kauf nehmen mussten und trotzdem immer hilfsbereit zur Seite standen.

Besonders herzlich danke ich Herrn PD Dr. Benno Rehberg-Klug für die Vergabe des Themas, die Bereitstellung der Hilfsmittel, für sein Engagement und seine freundliche und kompetente Begleitung der Dissertation, sowie Frau PD Dr. Ingrid Rundshagen für die stete Diskussionsbereitschaft und die kritische Auseinandersetzung mit dem Thema innerhalb der Arbeitsgemeinschaft Neuromonitoring.

Ich danke meiner Familie, Dr. Min-Sung Yoon und Dr. Sylvia Kramer für die geduldige Unterstützung, den motivierenden Zuspruch und die kritische Durchsicht des Manuskripts.