

1 Einleitung

Die Allgemeinanästhesie oder Narkose ist ein medikamentös induzierter, kontrollierter Zustand der Bewusstlosigkeit (Hypnose), dem nach Bedarf Schmerzausschaltung (Analgesie) und Muskeler schlaffung (Relaxation) hinzugefügt wird. Das Herbeiführen der Bewusstlosigkeit (Einleitung), die intraoperative Überwachung der Narkose und schließlich das Beenden der Narkose (Ausleitung) gehört zu den wesentlichen Aufgaben des Anästhesisten während einer Allgemeinanästhesie.

Man spricht bei einer unzureichenden Hypnose, Stressabschirmung oder Analgesie von einer „zu flachen“ Narkose, die zu Stressreaktionen, unbewussten oder bewussten Erinnerungen, intraoperativer Wachheit (engl. awareness) und Spätfolgen im Sinne von posttraumatischen Belastungsstörungen führen kann.¹⁻⁵ Ebenso unerwünscht wie eine „zu flache“ Narkose ist eine „zu tiefe“ Narkose, die mit Überdosierungen von Anästhetika, einer hämodynamischen Beeinträchtigung, verzögertem postoperativen Erwachen und hohem Anästhetikaverbrauch verbunden ist.⁶

Angesichts unserer Bevölkerungsentwicklung⁷, älter werdender Patienten und der zunehmenden operativen Versorgung multimorbider Risikopatienten ist eine individuell angepasste Anästhesiesteuerung erforderlich, um eine unnötig hohe Belastung durch Anästhetika und verbundene unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden. Im optimalen Fall sollte heute jeder Patient in einer quasi „maßgeschneiderten“ Anästhesie zu jedem Operationszeitpunkt eine seiner Konstitution entsprechende, ausreichend tiefe Anästhesie erhalten. Die exakte Anästhesieführung ist schließlich auch unter ökonomischen Gesichtspunkten sinnvoll, um Substanzkosten reduzieren und um die Auslastung der Operationskapazität optimieren zu können.

1.1 Die total intravenöse Anästhesie (TIVA)

Seit der ersten öffentlichen Demonstration einer erfolgreichen Ätherinhalationsnarkose durch WTG Morton (1846, Massachusetts General Hospital⁸) führten Anästhesisten über lange Zeit die Einleitung und Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie über den Inhalationsweg durch. Die intravenöse Injektion von Substanzen zur Anästhesieführung wurde erst nach Entdeckung

der Barbiturate in den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts praktiziert. Barbiturate sind trotz ihrer gut hypnotisch wirksamen Eigenschaften wegen vieler anderer Nebenwirkungen zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie ungeeignet. Neuere Substanzen wie Ketamin oder Etomidat gehören durch die fehlende Akkumulation zu den gut steuerbaren Hypnotika, sind aber wegen Nebenwirkungen bei dauerhafter Applikation zur Aufrechterhaltung einer Narkose ebenso wenig geeignet.

Erst seit Einführung von Propofol im Jahr 1977 ist ein gut steuerbares, intravenös applizierbares Hypnotikum für die Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose erhältlich. In den letzten Jahrzehnten sind neben Propofol auch kurz wirksame, intravenös applizierbare Opioide (wie Remifentanyl oder Alfentanyl) entwickelt worden. Die verbesserten Kenntnisse der Pharmakokinetik und -dynamik und der Interaktion dieser Anästhetika untereinander ermöglichen eine rein intravenös geführte Anästhesie, auch total intravenöse Anästhesie (kurz: TIVA) genannt. Die Propofol-basierte TIVA hat viele Vorteile: schnelles Einschlafen und rasches Erwachen aus der Narkose sowie gute psychomotorische postoperative Erholung erlauben ein schnelles Verlegen aus dem Aufwachraum und einen kürzeren Krankenhausaufenthalt.⁹⁻¹¹ Propofol wirkt antiemetisch und ist deshalb mit einer geringeren Rate von postoperativer Übelkeit und Erbrechen behaftet.¹² Es gehört zudem zu der Gruppe der triggerfreien Substanzen, die bei Patienten mit einer Neigung zur malignen Hyperthermie, einer potentiell tödlichen Reaktion auf Anästhetika, eingesetzt werden. Total intravenös geführte Narkosen bedeuten letztendlich auch eine geringere Umweltbelastung und einen Schutz des OP-Personals vor den volatilen Anästhetika.

Das Ziel der intravenösen Applikation einer Substanz ist der spezifische, klinische Effekt, für den eine bestimmte Konzentration des Wirkstoffs am Wirkort erreicht sein muss. Bei Inhalationsanästhesien können Anästhesisten über einen Vapor den gewünschten Anteil der volatilen Anästhetika zur Beatmungsluft regeln und den Effekt durch Messung der endexpiratorischen Konzentration in der Atemluft als Schätzung der Konzentration im Patientenblut kontrollieren. Eine vergleichbar einfache Kontrolle der intravenös applizierten Substanz ist bisher in vivo nicht möglich. Die optimale Nutzung intravenöser Anästhetika erfordert sowohl eingehende Kenntnisse der Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und der Interaktion der verwendeten Medikamente als auch ausreichende klinische Erfahrung im Umgang mit den Substanzen. Anästhesisten dosieren intravenös applizierbare Substanzen zumeist nach dem Körpergewicht des Patienten und dem gewünschten klinischen Effekt.

Um Anästhesisten die Dosierung intravenös applizierbarer Substanzen zu erleichtern, sind computergesteuerte Infusionssysteme entwickelt worden. Diese berechnen unter Berücksichtigung der pharmakologischen Zusammenhänge Anästhetika-Konzentrationen im Blut und am Wirkort (Gehirn) und kontrollieren die Anästhetikazufuhr. Die Anwendung eines solchen Infusionssystems in Kombination mit patientenadaptierten Dosierungskonzepten kann eine optimale Steuerung der Narkosetiefe¹³⁻¹⁷ mit adäquaten Medikamentenspiegeln ermöglichen: Das Ziel ist eine angemessene Medikamentenapplikation, ohne die Inzidenz einer intraoperativen Wachheit zu erhöhen.¹⁸

Die gut steuerbaren, intravenös applizierbaren Anästhetika können aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit zur Aufrechterhaltung einer Anästhesie entweder intermittierend als Bolus oder kontinuierlich als Infusion über Spritzenpumpen (so genannte Perfusoren) zugeführt werden. Die Bolusgabe intravenöser Anästhetika ermöglicht aufgrund der schnellen Verteilung im Kreislauf und der hohen Spitzenkonzentration verbunden mit einem raschen Wirkungseintritt eine einfache Vertiefung der Narkose. Im Verlauf sinkt die Konzentration des Anästhetikums meist sehr zügig unter den therapeutischen Bereich und die Substanz verliert damit ihre Wirkung. Zur Einleitung einer TIVA und zum Abfangen kurzer Stimuli wird meist die Bolusgabe bevorzugt. Zur Aufrechterhaltung einer Narkose ist die wiederholte Gabe nötig, wobei die resultierende Plasmakonzentration zwischen übermäßiger und unzureichender Medikamentenwirkung schwankt. Die gesamte Dosis von langwirksamen Opioiden wird häufig zu Beginn der Narkoseeinleitung gegeben und nur bei Bedarf bolusweise nachinjiziert.

Die Alternative zur Bolustechnik stellt, insbesondere für die Applikation kurz wirksamer Anästhetika, die konstante Infusion dar: Im Gegensatz zur Bolustechnik kommt es bei der konstanten Infusion zu einem langsamen Ansteigen des Plasmaspiegels mit einer deutlich verzögerten Medikamentenwirkung. Unnötige Überdosierungen und die potentiellen Nebenwirkungen könnten so vermieden werden, die konstante Infusion ist daher für alte und kranke Menschen zur Narkoseeinleitung von Vorteil. Es dauert jedoch zumeist 4 – 5 Halbwertszeiten bis das gewünschte Gleichgewicht erreicht ist. Die Umverteilungsprozesse im Körper beeinflussen in dieser Phase den Konzentrationsverlauf entscheidend: Die Infusion bis zum Gleichgewicht würde bei dem Hypnotikum Propofol Stunden und bei dem Opioid Fentanyl Tage dauern, hier gelingt eine Narkosesteuerung allein mittels konstanter Infusion also nur unzureichend.

Um den Vorteil des schnellen Wirkungseintritts mit dem eines stabilen Wirkspiegels zu verbinden, wurden unter Berücksichtigung der tatsächlichen Umverteilungsprozesse der Anästhetika¹⁹ klinisch anwendbare Dosierungsschemata entwickelt, die als *BET-Schema* bekannt sind.²⁰ Das BET-Infusionsregime besteht aus einem initialen *Bolus* zum schnellen Erreichen des gewünschten Plasmaspiegels, aus einer Infusionsrate zum Ausgleich der *Elimination* und aus einer exponentiell abfallenden Infusionsrate zum Ausgleich des *Transfers* in tiefere Kompartimente.

Computergesteuerte Infusionspumpen berechnen die Infusionsraten angelehnt an das BET-Schema nach der folgenden Gleichung: $\text{Infusionsrate}(t) = M * (d(t) + k_{el} + k_{12} * e^{-k_{21}t} + k_{13} * e^{-k_{31}t})$ M bezeichnet in dieser Gleichung die Menge der Substanz, k_{el} die terminale Elimination des Medikaments und k die Umverteilungskonstanten in verschiedene Kompartimente.

1.2 Target controlled infusion (TCI-) Systeme

Als "Target controlled infusion" (TCI) wird eine computerassistiertes Infusionssystem bezeichnet, das auf der Basis mathematischer Modelle eine Substanzkonzentration in einem bestimmten Körpergewebe berechnet und nach der Vorgabe einer Zielkonzentration (Target) durch den Anästhesisten die Infusion bis zum Erreichen dieser Konzentration adjustiert. TCI-Infusionssysteme bestehen aus einem Infusionssystem (Spritzenpumpensystem) und einem Computer oder Mikroprozessor. Über einen Monitor können Eingaben wie Patientenalter, -gewicht, -geschlecht, Wahl des Anästhetikums und deren Zubereitung sowie das gewünschte pharmakokinetische Modell und die Zielkonzentration der Substanz im Patientenblut gewählt werden. Der Mikroprozessor kalkuliert nach diesen Angaben die Infusionsraten und kontrolliert die Spritzenpumpe und den Monitor. Akustische und visuelle Signale informieren den Anästhesisten über Infusionsprobleme (wie Dekonnektion, Verschluss, Ende der Infusion etc.). Außerdem zeigt der Monitor graphisch und numerisch den aktuellen Infusionsverlauf, die infundierte Menge und den voraussichtlichen Konzentrations-Zeit-Verlauf beim Stopp der Infusion an. Grundsätzlich eignen sich zur TCI-Steuerung alle kurz wirksamen intravenösen Anästhetika mit bekannter Pharmakokinetik und -dynamik. Die ersten TCI-Pumpensysteme (Diprifusor, Astra Zeneca) wurden für das Hypnotikum Propofol (Disoprivan[®]) entwickelt und sind seit 1996 kommerziell erhältlich. In den letzten Jahren sind eine Reihe von neuen, günstigeren Propofolgenerika auf den Markt gekommen. Für die neuen Präparationen konnte

eine pharmakokinetisch-dynamische Äquivalenz zum Standard-Propofol (Disoprivan[®], Astra Zeneca) gezeigt werden.²¹⁻²³

TCI-Pumpen finden in Europa (der Einsatz in den USA ist bisher nicht zugelassen²⁴) mittlerweile in der klinisch-experimentellen Forschung einen breiten Einsatz, da konstante Medikamentenspiegel und die Möglichkeit zur rechnergestützten Rekonstruktion der Konzentrations-Zeit-Verläufe die Einschätzung von Hypnotika-Effekten erleichtern. Die Verwendung von TCI-Systemen in der klinischen Praxis soll die Patientensicherheit erhöhen und wahrscheinlich durch die limitierte Variabilität der Infusionsregime die Narkoseführung erleichtern.^{13-17;25}

Eine TCI-Pumpe berechnet auf der Grundlage eines empirisch ermittelten, populationskinetischen Modells und mit Hilfe eines bekannten pharmakokinetischen und -dynamischen Parametersatzes eines Medikaments (zum Beispiel Propofol) sowie mittels patientenspezifischer Daten einen Konzentrationszeitverlauf im Patienten-Plasma bzw. am Wirkort (Gehirn). Interaktionen zusätzlich verwendeter Anästhetika erfordern auch bei Verwendung von TCI-Systemen eine Dosisanpassung des Propofols, die angesteuerte und angezeigte Wirkort-Konzentration kann dem Anästhesisten jedoch eine bessere Orientierung bei der Narkosesteuerung bieten als bei der Verwendung von konventionellen Spritzenpumpen. Ein wesentliches Problem bei der Steuerung der Narkosezufuhr über TCI-Systeme ist die Auswahl des individuell richtigen Zielwertes für die angemessene Narkosetiefe, da die patientenspezifische Pharmakokinetik und -dynamik von dem zugrunde liegenden populationskinetischen Modell abweichen kann. Studien zeigen jedoch, dass trotz hoher interindividueller Variabilität ein einmal richtig eingestellter Zielwert eine zuverlässig geführte Narkose garantieren kann.^{23;26;27} Die Differenz zwischen einer tatsächlichen Substanzkonzentration im Blut und der berechneten Konzentration im Patientenblut wurde in mehreren Studien gemessen und ausgewertet. Die Abweichung der tatsächlichen von der berechneten Konzentration liegt demnach in dem Bereich von 10 – 20 % und ist als akzeptabel und der Inhalationsnarkose ebenbürtig beurteilt worden.²⁸ Die Genauigkeit der Konzentrationsberechnung hängt zudem entscheidend von der Auswahl des mathematischen Modells ab. Viele TCI-Systeme nutzen die von Marsh et al.^{29;30} und Schnider et al.²³ entwickelten mathematischen Modelle für die Propofolapplikation, einige neuere Systeme enthalten auch Modelle für die kontinuierliche Opioidapplikation.^{31;32} Die Evaluierung des Marsh-Modells für Propofol ergab eine Abweichung zwischen – 7 % und + 30 %, in einem Fall sogar von 84 % zwischen der berechneten und der real gemessenen Propofolkonzentration im

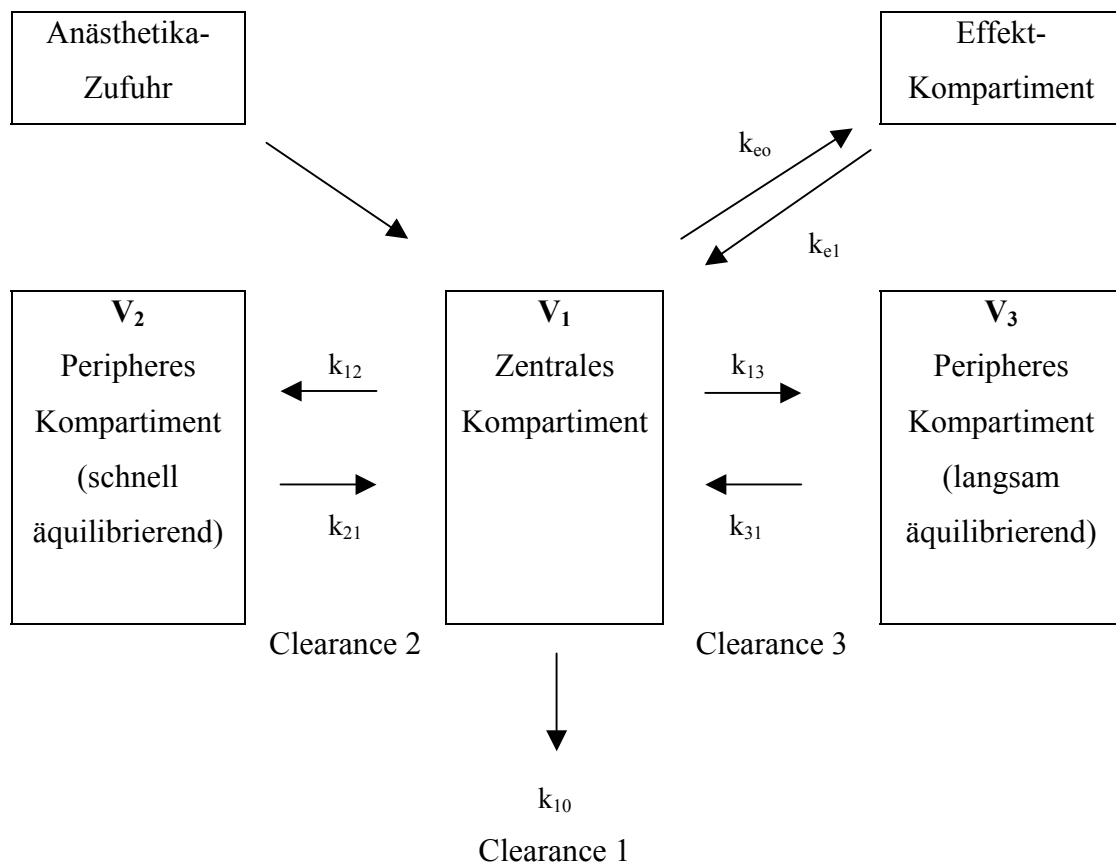
Blut.³³⁻³⁶ Von der Verwendung eines pharmakokinetisches Modells, das mehr individuelle Kovariablen berücksichtigt, erhofft man sich eine genauere Berechnung der Substanzkonzentration und damit eine patientenadaptierte Narkoseführung. In den neueren TCI-Infusionssystemen kann man zwischen mehreren pharmakokinetischen Modellen für unterschiedliche Substanzen mit teilweise unterschiedlichen Dosierungsschemata wählen. In unserer Studie verwendeten wir das bereits alterskorrigierte pharmakokinetisches Modell für die Dosierung von Propofol von Schnider et al., es wird als das „Schnider-Modell“ bezeichnet.^{23;37}

1.3 Pharmakokinetische Grundlagen des Schnider-Modells

Nach intravenöser Injektion wird ein Medikament rasch im Kreislauf (dem so genannten zentralen Kompartiment) verteilt und erreicht schnell gut durchblutete Gewebe. Aus dem zentralen Kompartiment erfolgt dann eine gewebespezifische Umverteilung in verschiedene weitere Kompartimente wie Muskulatur oder Fettgewebe und umgekehrt. Zeitgleich eliminiert der Körper mit einer bestimmten Geschwindigkeit die applizierte Substanz wieder aus dem zentralen Kompartiment. Für die pharmakokinetische Charakterisierung der lipophilen Anästhetika hat sich ein 3-Kompartiment-Modell durchgesetzt, das ein zentrales Kompartiment (Herz, Lunge, Niere, Gehirn), ein schnell äquilibrierendes Kompartiment (Muskulatur, innere Organe) und ein langsam äquilibrierendes Kompartiment (Fett, Knochen, das sogenannte „tiefe“ Kompartiment) enthält. Der Konzentrations-Zeit-Verlauf eines Pharmakons wird durch das Verteilungsvolumen eines bestimmten Kompartiments und die Clearance (als das Plasmavolumen, aus dem ein Medikament pro Zeiteinheit eliminiert wird) charakterisiert: V_1 wurde als das Volumen des zentralen Kompartiments, V_2 als das Volumen des gut durchbluteten Gewebes (Kompartiment 2) und V_3 als das Volumen des schlechter durchbluteten, das heißt „tiefer“ gelegenen Kompartiments, definiert. Die Clearance einer Substanz aus den verschiedenen Kompartimenten kann durch Eliminationskonstanten beschrieben werden und enthalten definitionsgemäß eine Beschreibung der Verteilungsrichtung (siehe Abbildung 1): Die Eliminationskonstante k_{12} beschreibt zum Beispiel die Verteilung vom Volumen V_1 in Richtung V_2 , k_{21} beschreibt die Verteilung in die entgegengesetzte Richtung. Eine applizierte Substanz wird nach diesem Modell mit der Konstante k_{10} aus dem Körper eliminiert. Nach Erreichen eines Gleichgewichtes (engl. „steady state“) zwischen den einzelnen Kompartimenten bestimmt die Eliminierungsgeschwindigkeit die Substanzmenge, die zugeführt werden muss, um das Gleichgewicht aufrecht zu erhalten.

Abbildung 1. Das Drei-Kompartiment-Modell, erweitert um das Effektkompartiment

Volumina der einzelnen Kompartimente: $V_1 - V_3$, Eliminationskonstante: k . Ein intravenös appliziertes Anästhetikum verteilt sich zuerst im zentralen Kompartiment; die Verteilung findet von dort in das Effektkompartiment und in die peripheren Kompartimente statt. Die Substanz wird mit der Konstante k_{10} aus dem zentralen Kompartiment eliminiert.



Zur Beurteilung der klinischen Wirkung (der sogenannten Pharmakodynamik) eines Medikaments am Wirkort dienen Dosis-Wirkungs-Kurven: Diese meist sigmoidal verlaufenden Kurven beschreiben die Assoziation zwischen einer Medikamentkonzentration und dem bestimmten klinischen Effekt. In Kenntnis dieser Dosis-Wirkungs-Beziehung kann eine fiktive Medikamenten-Konzentration am Wirkort, dem Effektkompartiment K_e , berechnet werden. Das Effektkompartiment hat ein sehr kleines Verteilungsvolumen V_e , so dass die Rückverteilung ins zentrale Kompartiment mit der Konstanten k_{e1} unerheblich wird, und ausschließlich die Verteilung vom zentralen Kompartiment ins Effektkompartiment (k_{e0}) den Konzentrations-Zeit-Verlauf bestimmt (siehe Abbildung 1). Die Verzögerung zwischen der maximalen Plasmakonzentration und dem maximalen klinischen Effekt wird als Hysterese bezeichnet.

1.4 Die Beobachtung des Bewusstseinsgrades während der Narkose

Mangels Verfügbarkeit objektiver Meßmethoden dienen dem Anästhesisten häufig allein die Beobachtung klinischer Zeichen wie Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Schwitzen, Tränenfluss, Pupillengröße und Abwehrbewegung des Patienten zur Bestimmung der „Narkosetiefe“.

Ein frühes Schema zur Objektivierung von Narkosestadien publizierte Guedel bereits Anfang des letzten Jahrhunderts für die Äthernarkose.³⁸ Äther als Monoanästhetikum vereint untrennbar alle Wirkungen einer Allgemeinanästhesie: Hypnose, Analgesie und Muskelrelaxation. Daher erlaubte die Beobachtung der klinischen Parameter auch einen hinreichenden Rückschluss auf die Narkosetiefe. Heute werden Allgemeinanästhesien zumeist als Kombinationsanästhesien, so genannte balancierte Anästhesien durchgeführt, bei denen verschiedene Medikamente und Techniken unabhängig voneinander die klinischen Parameter und den Bewusstseinsgrad beeinflussen und damit eine Einschätzung der Narkosetiefe anhand klinischer Zeichen sehr erschweren bis unmöglich werden lassen.

In dem Bemühen um die Anpassung an die Veränderung der Techniken und Medikamente in der heutigen Anästhesie entwickelte Evans zur standardisierten Einschätzung der Narkosetiefe den sogenannten PRST-Score (**p**ressure, **h**eart **r**ate, **s**weating, **t**ear production), bei dem die Veränderungen intraoperativ gegenüber dem präoperativen Wert verglichen werden.³⁹ Studien haben jedoch gezeigt, dass diese klinischen Parameter keine ausreichenden Rückschlüsse auf intraoperativ beobachtbare gezielte Bewegungen erlauben, die als Zeichen inadäquater Narkosetiefe gedeutet werden.^{40;41} Zudem werden die vegetativen Parameter in zunehmendem Maße von den Begleiterkrankungen des Patienten und der Begleitmedikation verändert. Als zunächst vielversprechende Methode der intraoperativen Bewusstseinsüberwachung stellte Tunstall 1977 die „isolierte Unterarmtechnik“ (isolated forearm technique, IFT) vor, die sich jedoch wegen ihrer Nachteile, wie Druck- und Perfusionsschäden bei längeren Eingriffen, nicht als klinisches Routinemonitoring durchsetzen konnte.⁴² Seit langem wird daher versucht, durch die Erfassung der elektrischen Aktivität des Zentralnervensystems (ZNS) eine zuverlässige Quantifizierung der Anästhesietiefe zu etablieren, die unabhängig von eingesetzter Anästhesietechnik und Begleitumständen in relativ einfacher und schadensfreier Art die individuelle Narkosetiefe bestimmen kann.

1.4.1 Die elektrische Aktivität des Gehirns während der Narkose

Die elektrische Aktivität des Gehirns beruht auf synchronen Entladungen erregender und hemmender Nervenzellen. Die große Anzahl von kortikalen Pyramidenzellen und die räumliche Anordnung und Verschaltung untereinander ermöglicht eine Ableitung der summierten Potentiale von der Kopfoberfläche, subkortikale Potentiale werden im Elektroenzephalogramm (EEG) in der Regel nicht abgebildet.

Das EEG zeichnet sich durch Wellenformen aus, die durch Frequenzen und Amplituden gekennzeichnet, willkürlich in vier unterschiedliche Gruppen eingeteilt und mit griechischen Buchstaben benannt werden:

Alpha (α)	8 – 12 Hz
Beta (β)	13 – 30 Hz
Theta (θ)	4 – 7 Hz
Delta (δ)	0,5 – 3 Hz

Tabelle 1. Einteilung der Frequenzbänder

Anders als die EEG-Diagnostik in der Neurologie, die zur Lokalisation von fokalen zerebralen Prozessen eine standardisierte konventionelle EEG-Ableitung einsetzt, ist in der Anästhesie für die Erfassung einer generalisierten EEG-Veränderung während der Narkose ein zumeist im haarfreien Stirnbereich abgeleitetes EEG ausreichend. Da Anästhetika charakteristisch und dosisabhängig die elektrische Aktivität des Gehirns beeinflussen, liegt es nahe, das Elektroenzephalogramm (EEG) als Überwachungsverfahren für die Narkosetiefe und auch zur Steuerung der Narkosetiefe zu nutzen: Durch Zufuhr von Anästhetika kommt es zu relativ gleichförmigen, reversiblen Veränderungen des Roh-EEGs. Nach einer kurzen Desynchronisation und Frequenzzunahme kommt es bei steigender Anästhetikakonzentration zu Verlangsamung der Frequenzen mit gleichzeitiger Amplitudenzunahme bis hin zu einer isoelektischen Linie, die von kurzen Aktivitätsphasen (sog. „Bursts“) durchbrochen wird. Dieses „Burst-Suppression“-Muster geht bei steigender Anästhesiezufuhr in ein Nulllinien-EEG über, die kortikale Stille. Nach Beendigung der Anästhetikazufuhr können die EEG-Veränderungen bis zum Erwachen in umgekehrter Reihenfolge beobachtet werden. Eine präzise visuelle Interpretation der komplexen Elektroenzephalogramm (EEG)-Informationen ist selbst für Erfahrene schwierig und für den anästhesiologischen Alltag zu aufwendig. Deshalb ist die sofortige Weiterverarbeitung des Roh-EEG-Signals zu einem einfachen, schnell zu interpretierenden Parameter wünschenswert.

Mit dem Fortschritt der Mikrocomputertechnik konnten in den letzten Jahren verschiedene kommerzielle Monitorsysteme zur Routineüberwachung des Narkose-EEG entwickelt werden: wie z. B. BIS A-2000 XP™ (Apect Medical Systems, Newton, MA, USA), Narcotrend™ (MonitorTechnik, Bad Bramstedt, BRD), Patient State Analyzer PSA 4000™ (Physiometrix, Baxter Health Care Corporation, Round Lake, IL, USA) und der A-line™ AEP Monitor (Danmeter A/S, Odense, DK).

1.4.2 Der Bispektralindex (BIS)

Der Bispektralindex ist der zur Zeit am besten evaluierte Parameter und bezeichnet eine dimensionslose Zahl zwischen 0 (tiefe Narkose) und 100 (wach). Die detaillierte Berechnung des Index bzw. die Gewichtung von verschiedenen Subparametern des Roh-EEGs eines Patientenkollektivs während einer Allgemeinanästhesie und den zugehörigen Beobachtungen der Narkosetiefe sind bisher nur zum Teil veröffentlicht.⁴³ Publikationen belegen, dass der Bispektralindex eine enge Korrelation mit verschiedenen Sedierungsscores und der Blutkonzentration von Anästhetika aufweist.⁴⁴⁻⁴⁶

BIS-gesteuerte Anästhesien führten wiederholt zu signifikanten Anästhetikaeinsparungen und verkürzten Aufwach- und Überwachungszeiten im Vergleich zu Standardanästhesien.^{45;47-50}

Der Hersteller definiert die intraoperativ adäquate Narkosetiefe als BIS zwischen 40 und 60.⁵¹

Folgende Bewusstseinsstadien lassen sich (ab Software-Version 3.0) unterscheiden:

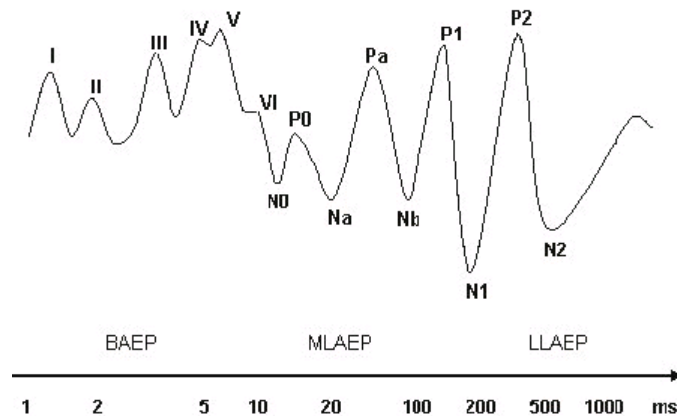
Tabelle 2. BIS - Score und zugeordneter Bewusstseinsstatus^{3;18}

BIS	Bewusstseinsstatus
90 - 100	Wach, Erinnerungsvermögen intakt
65 - 85	Sedierung
45 – 60	ausreichende Narkosetiefe bei Allgemeinanästhesie
45 – 35	tiefe Narkose, fehlendes unbewusstes Erinnerungsvermögen
< 40	beginnende Burst-Suppression
< 30	zunehmende Burst-Suppression
0	Nulllinien-EEG

1.4.3 Akustisch evozierte Potentiale und der Alaris AEP Index (AAI)

Akustisch evozierte Potentiale (AEP) stellen die hirnelektrische Antwort neuronaler Strukturen auf gezielte, extern applizierte akustische Reize dar. Sie sind nach Transmission und Reizweiterleitung über Hörnerv und höhere kortikale Strukturen über dem Skalp ableitbar. Ein solch evoziertes Potential besteht aus verschiedenen Wellenanteilen, üblicherweise eingeteilt in frühe (engl. brainstem auditory evoked potential, BAEP), mittlere (engl. middle latency auditory evoked potential, MLAEP) und späte (engl. long latency evoked potential, LLAEP) Komponenten.

Abbildung 2. Die Wellenanteile der akustisch evozierten Potentiale (www.danmeter.com)



Akustisch evozierte Potentiale im Bereich von 10 – 50 ms werden als AEP mittlerer Latenz (MLAEP) bezeichnet. Die Ableitung von MLAEP wurde als Alternative zur Messung der Anästhesietiefe vorgeschlagen.^{52;53} Es ist nachgewiesen worden, dass MLAEP von Hypnotika stärker beeinflusst werden als von Analgetika.⁵⁴⁻⁵⁷ Akustisch evozierte Potentiale werden unter Propofolsedierung⁵⁸ und sogar während des normalen Schlafens supprimiert.⁵⁹ Sie sollen zudem besser geeignet sein, zwischen Bewusstsein und Unbewusstsein zu unterscheiden als der Bispektralindex⁶⁰ und eher den Bewusstseinzustand als die Substanzwirkung quantifizieren.^{53;61} In wieder anderen Studien konnte die Überlegenheit des AAI über den BIS nicht nachgewiesen werden.^{62;63} Seit zwei Jahren ist jedoch eine neue Software-Version des AAI-Monitors erhältlich, die zur Berechnung des AAI neben den akustisch evozierten Potentialen auch Parameter des spontanen Frontalhirn-EEGs verwendet. Die neue Software Version wurde in dieser Studie verwendet. Der neue Index wird als AAI 1.6 bezeichnet.⁶⁴

Der A-line™ AEP Monitor ist der erste kommerziell erhältliche Monitor zur Messung der Anästhetiefiefe mittels MLAEP. Er generiert einen Index (A-line™ ARX-Index, AAI), der ähnlich wie der Bispektralindex eine dimensionslose Zahl zwischen 0 (tiefe Narkose) und 100 (wach) darstellt.

Tabelle 3. Zuordnung des AAI zu den klinischen Kriterien (modifiziert nach Jensen et al.⁶⁵)

AAI	Klinischer Status
> 70	Nachlassen des Muskeltonus
35- 70	Blutdruckabfall, Verlust von Schutzreflexen
< 35	Keine Reaktion auf chirurgische Stimuli

Da die Indizes 60 bis 100 einen wachen Zustand charakterisieren und nach Vereecke et al.⁶⁴ die obere Begrenzung der Skala auf 60 zu einer besseren Korrelation zwischen AAI 1.6 und der Propofol-Effekt-kompartiment-Konzentration führt, wurde zur Skalierung des AAI nur der Ausschnitt von 0 (tiefe Narkose) bis 60 (wach) gewählt. Der Hersteller des A-line™ AEP Monitor gibt den Bereich der adäquaten Narkosetiefe bei Allgemeinanästhesie zwischen 15 und 25 an.⁶⁶ Die Ableitung von akustisch evozierten Potentialen setzt ein intaktes Hörvermögen voraus.

1.5 Aufgabenstellung

Hadzidiakos et al.⁶⁷ beschrieben in einer Vorstudie, dass erfahrene Anästhesisten die Narkosetiefe besser einschätzen als ihre unerfahrenen Kollegen. Ihre Studie ergab auch, dass die bessere Einschätzung der Narkosetiefe die Ausleitungszeiten verkürzt. Eine Verlängerung der Aufwachzeit ist mit einer erhöhten Personalbindung, längeren Überleitungszeiten und einer verlängerten Verweildauer im Aufwachraum verbunden.

Die Verwendung eines computergesteuerten Infusionssystems könnte besonders unerfahrenen Anästhesisten die Einschätzung der Narkosetiefe erleichtern und so die Ausleitungszeit verkürzen. Wir konzipierten eine klinisch randomisierte (Folge-)Studie mit der Fragestellung, ob die Verwendung von computergesteuerten Infusionssystemen unerfahrenen Anästhesisten die

Dosierung von Propofol erleichtern und eine jederzeit individuell adäquate Narkose ermöglichen kann. Die adäquate Dosierung von Propofol sollte im Besonderen nach Narkoseeinleitung eine erhöhte hämodynamische Stabilität gewährleisten, die nach Reich et al.⁶⁸ mit einem besseren Outcome verbunden ist. Nach Hu et al.²⁵ vermindert die Verwendung von TCI-Infusionssystemen die Variabilität der plasmatischen Anästhetika-Konzentrationen. Dieser Effekt müsste sich auch in der Reduktion inadäquater Narkosestadien (objektiviert anhand des Bispektralindex und A-line Index) widerspiegeln.

Unsere Hypothesen lauteten:

1. Hypothese: Die Verwendung von computergesteuerten Infusionssystemen kann besonders unerfahrenen Anästhesisten die subjektive Einschätzung der Narkosetiefe erleichtern und die Korrelation zwischen subjektiver Einschätzung und einem objektiven EEG-Parameter (BIS/AAI) als Surrogatparameter der zugrunde liegenden tatsächlichen Narkosetiefe verbessern.
2. Hypothese: Die Verwendung von computergesteuerten Infusionssystemen zur Narkoseführung total intravenöser Anästhesien verbessert die hämodynamische Stabilität nach Narkoseeinleitung.
3. Hypothese: Die Verwendung von computergesteuerten Infusionssystemen reduziert die Anzahl der inadäquaten Narkosestadien, berechnet anhand des Bispektralindex als Surrogatparameter der tatsächlichen Narkosetiefe.
4. Hypothese: Die Verwendung von computergesteuerten Infusionssystemen zur Narkoseführung total intravenöser Anästhesien verkürzt die Ausleitungszeit.