

# 1. Einleitung

Operative Eingriffe werden seit Jahrtausenden durchgeführt. Doch erst seit der Entdeckung der schmerzfreien Operation durch die Äthernarkose Mitte des 19. Jahrhunderts sind umfangreiche und langwierige Eingriffe möglich geworden (35). Der Begriff Anästhesie wurde geprägt.

Die anfangs häufigen narkosebedingten intraoperativen Zwischenfälle konnten seit den Zeiten der ersten Narkosen vor ca. 150 Jahren durch eine bessere Ausbildung der Anästhesisten, durch optimierte Überwachungstechniken, moderne Narkosegeräte und durch die Neuentwicklung besser verträglicherer und steuerbarer Narkotika minimiert werden. So ist es gelungen, die Narkose zu einem sicheren und komplikationsarmen Verfahren zu machen. Man versteht heute unter Anästhesie nicht nur Schmerzfreiheit, sondern:

- o Hypnose bzw. Amnesie,
- o Analgesie und
- o Immobilität

Nicht nur die Definition von „Narkose“, sondern auch die Beurteilung der Narkose wird immer schwieriger und umfangreicher (50,51,55,58,69):

Vor der Einführung der Muskelrelaxantien konnte sich der Anästhesist an klassischen Zeichen der Narkosetiefe, wie etwa Veränderungen der Atmung, Augenbewegungen, Abwehrbewegungen oder Muskeltonus orientieren. Nach der allgemeinen Einführung der Muskelrelaxantien kam der Reaktion des autonomen Nervensystems auf intraoperative Reize eine zunehmende Bedeutung zu (61).

Noch heute wird die Narkosetiefe in der Regel nach Veränderungen des Blutdruckes und der Herzfrequenz, sowie nach dem Ausmaß der Schweißsekretion oder des Tränenflusses bestimmt. Die zunehmende intraoperative Verwendung von Medikamenten, die keinen Einfluss auf die Narkosetiefe, aber wesentliche Auswirkungen auf das autonome Nervensystem haben, wie Alpha- und Betablocker, Vasodilantien und Katecholamine schränkt die Aussagekraft der hämodynamischen Zeichen jedoch deutlich ein (29). Die kardiovaskuläre Reaktion ist außerdem noch vom verwendeten Anästhetikum und von der Länge der Narkose abhängig (7,31).

Narkosetiefenbestimmungen hätten somit verschiedene Vorteile. Der Anästhesist hätte eine direkte Rückkopplung über die Wirkung seiner benutzten Narkosemittelkonzentration und könnte dem Operateur sichere Operationsbedingungen gewährleisten. Die gefürchtete intraoperative Wachheit könnte ausgeschlossen werden, wobei gleichzeitig Überdosierungen wegfallen würden.

Die Messung, Überwachung und Steuerung der Narkose ist somit ein zentrales Thema in der modernen Anästhesiologie (30,50,53,96). Es sind vermehrt Anstrengungen unternommen worden, Meßmethoden zu entwickeln, welche die einzelnen Komponenten der Narkose, .d.h. die Tiefe der Bewusstlosigkeit, die Immobilität des Patienten und andere Parameter objektivieren. Zu diesem Zweck wurden neben hämodynamischen und vegetativen Parametern bislang hauptsächlich Signale der Großhirnrinde wie das Electroencephalogramm (EEG) und akustisch evozierte Potentiale (AEP) verwendet. Studien weisen darauf hin, dass EEG-Parameter, wie der bispektrale Index BIS, mit dem Grad der Sedierung korrelieren und die Bewusstseinsausschaltung vorhersagen können (28).

Eine Vorhersage über Bewegungen auf einen Schmerzreiz, wie den Hautschnitt, scheinen kortikale Parameter hingegen nicht treffen zu können (19,22,42,52). Die Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte weisen darauf hin, dass die Unterdrückung von Bewegungen auf Schmerzreize nicht auf der Ebene des Großhirns, sondern auf spinaler Ebene hervorgerufen wird (4-9).

Am Rattenmodell beobachteten Rampil et al., dass sich die MAC der Anästhetika durch Dezerebration oder Durchtrennung des oberen Rückenmarks nicht änderten (72,75).

Antognini et al. untersuchten ebenfalls die unterschiedlichen Wirkungen von Anästhetika auf Großhirnebene und Rückenmark. Bei der vom Körper getrennten Durchblutung des Großhirns am Ziegenmodell stellten sie fest, dass bei isolierter zerebraler Perfusion mit Anästhetikum die Konzentration des Narkosegases erhöht werden musste, um die Reaktion auf einen Schmerzreiz auszuschalten (8,14). Sie schlossen auf wesentliche Wirkmechanismen der Narkosegase im Rückenmark. Somit müssen Parameter gefunden werden, mittels derer Aussagen über die Hemmung des Schmerzreflexes beziehungsweise den Aktivitätszustand des Rückenmarks während einer Narkose getroffen werden können.

In dieser Studie wurden unterschiedliche Parameter daraufhin untersucht, ob sich mit ihnen die narkoseinduzierte Immobilität messen lässt. Die Parameter müssen dafür folgende Bedingungen erfüllen:

Zum einen muss der Parameter die konzentrationsabhängigen Effekte der während der Narkose verwendeten Medikamente auf die Immobilität der Patienten widerspiegeln, zum anderen die Beeinflussung der Immobilität durch intraoperative Stimuli anzeigen.

Insgesamt sollte der Parameter den Grad der Immobilität eines Patienten einschätzen und vorhersagen können, ob sich ein Patient auf einen Schmerzreiz hin bewegen wird.

In der Vergangenheit wurden bereits verschiedene Parameter zu eben diesem Zweck untersucht. Dabei handelte es sich vor allem um EEG-Parameter.

Anästhetika unterdrücken die im EEG messbare elektrische Aktivität des zentralen Nervensystems reversibel. Die zerebrale elektrische Aktivität ändert sich mit der Dosis der Anästhetika. Nach Bearbeitung der Daten mit dem Computer könnte es sich um nützliche Parameter zur Beurteilung der Narkose handeln (73).

Es gab Versuche, anhand von EEG-Parametern verschiedene Aspekte der Narkose zu beurteilen. (12,13) Unter anderem wurden dabei auch verarbeitende Parameter des EEG auf ihre Vorhersagefähigkeit einer Bewegung untersucht. (18,19,21,33,42,56,59,60,94).

Ein großes Problem bei der Beurteilung des EEGs durch den Anästhesisten stellt die Komplexität der Daten dar. Daher wird versucht, das EEG so weiter zu verarbeiten, dass die Informationen durch wenige Parameter ausgedrückt werden und somit schnell eine Aussage über die vorliegende EEG-Aktivität getroffen werden kann. Eine vereinfachende Weiterverarbeitung des EEGs stellt die Fourier-Transformation dar. Sie dient der Umwandlung der Roh-EEG-Daten in das so genannte Energie- oder Powerspektrum des EEGs. Im Powerspektrum sind die Amplituden in Abhängigkeit von der Frequenz dargestellt.

Die komplexen Daten werden auf diese Art schnell in wenige, leicht interpretierbare Parameter umgewandelt.

.

SEF (spektrale Eckfrequenz):

Die spektrale Eckfrequenz entspricht der Frequenz des Powerspektrums unterhalb derer ein bestimmter Anteil des Amplitudenintegrals liegt. Bei der spektralen Eckfrequenz SEF95 liegen 95 Prozent der Gesamtenergie des EEGs unterhalb dieser Frequenz. Eine Veränderung der Frequenzverteilung im EEG lässt sich so mittels SEF95 erfassen. Die Eckfrequenz korreliert mit der Konzentration volatiler Anästhetika (73,84) und ist so ein wertvolles Instrument zur Quantifizierung von zentralen pharmakokinetischen Effekten verschiedener Anästhetika (17).

BIS (Bispectralindex):

Während die spektrale Eckfrequenz nur auf der Analyse der Frequenz und Amplitude der einzelnen Wellen des EEGs beruht, fließen in die bispektrale Analyse weitaus mehr Komponenten ein. Die bispektrale Analyse umfasst zusätzlich die Phaseninformation der verschiedenen Wellenmuster. So stellt die Phasenverschiebung zwischen zwei einzelnen Sinusfrequenzen ein weiteres wichtiges Kriterium zur Analyse des EEGs dar (11,20,90).

Die Bispektralanalyse umfasst die mathematische Analyse des Roh-EEGs auf abhängige und unabhängige Wellen (Bikohärenz) durch Berechnung der Kopplungen paarweiser Frequenzkombinationen untereinander (74). Um die Ergebnisse der Bispektralanalyse zu vereinfachen und für die klinische Anwendung zugänglich zu machen, wurde der bispektrale Index, kurz BIS® , eingeführt.

Der BIS stellt einen von der Firma Aspect Medical Systems (Framingham, MA, USA) entwickelten Index dar, in dem neben der Bispektralanalyse auch Daten aus dem konventionellen Powerspektrum einfließen (36) .

Der BIS wurde mit dem Ziel optimiert, die verschiedenen Narkosestadien korrekt widerzuspiegeln. Dazu wurde er mit der motorischen Reaktion auf Schmerzreize (43) und auch mit Effekten hypnotischer Wirkstoffe korreliert (59). Der BIS wird als dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100 angegeben. 100 bedeutet vollständiger Wachzustand und 0 entspricht einem Nulllinien-EEG.

Der BIS erhielt als erstes Verfahren zur Messung der „Narkosetiefe“ die Zulassung der amerikanischen Food and Drug Administration, FDA (36) . Untersuchungen zum BIS deuten darauf hin, dass er anderen EEG-Parametern gegenüber, wie der SEF, zur Beurteilung der „Narkosetiefe“ überlegen ist (91) .

Die in den bispektralen Index einfließenden Komponenten sind zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit nicht vollständig offen gelegt worden.

Trotz der durchgeführten Studien konnte bisher kein Verfahren entwickelt werden, mit dem die narkoseinduzierte Immobilität sicher gemessen werden kann. Es gibt jedoch in letzter Zeit immer mehr Hinweise darauf, dass die Unterdrückung von Reaktionen auf Schmerzreize hauptsächlich auf spinaler Ebene stattfindet. In der Vergangenheit gab es allerdings auch einige Hinweise auf zerebrale Einflüsse bei der Unterdrückung von motorischen Antworten auf Schmerzreize.

In der vorliegenden Studie wurden daher sowohl zerebrale als auch spinale Parameter untersucht. Um schmerzhaft operative Stimuli zu simulieren wurden in dieser Studie tetanische Reize über Elektroden an den Unterarmen der Patienten appliziert.

Schmerzreflexe werden über die Reizung freier Nervenenden ausgelöst. Durch den Reiz kommt es zu einem Aktionspotential in den afferenten Axonen der Nozizeptoren. Diese Axone enden im Hinterhorn des Rückenmarks an Interneuronen, die wiederum exzitatorisch und inhibitorisch die motorischen Vorderhornzellen beeinflussen, so daß motorische Bewegung, wie Abwehr- oder Fluchtbewegung, ausgelöst werden (10,37,80,82,83).

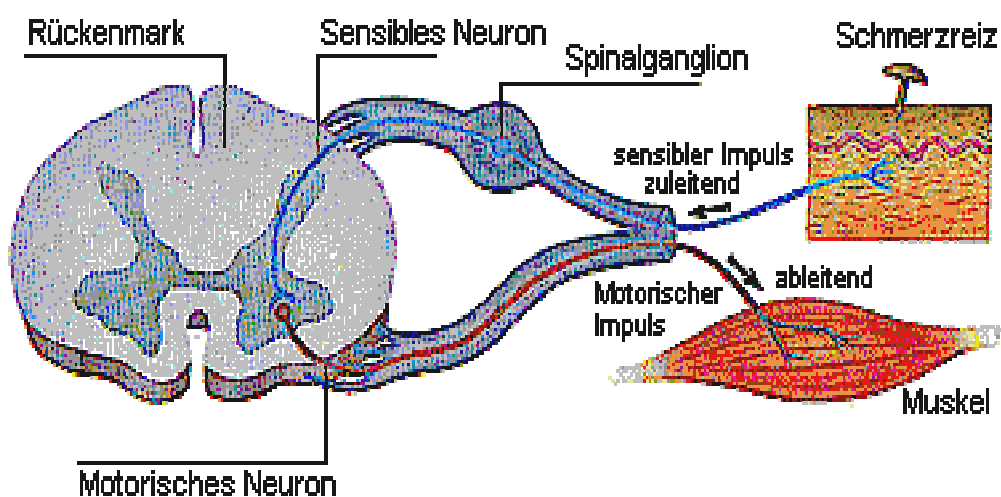


Abbildung 1: Der Schmerzreflex

Der Schmerzreiz wird von Neuronenenden in der Haut registriert und über afferente Neurone an das Rückenmark weitergeleitet, dort verschaltet und efferent an Muskeln weitergeleitet, es kommt zu einer reflektorischen Bewegung.

Die Verschaltung des Schmerzreflexes ist sehr komplex und schwer interpretierbar. Daher konzentriert sich diese Studie auf die gemeinsame motorische Endstrecke aller nozizeptiven und nicht-nozizeptiven Reflexe, das Motoneuron, dessen Erregbarkeit anhand der F-Welle gut messbar ist.

F-Wellen sind Antwortpotentiale eines Motoneurons, die durch retrograde Erregung nach peripherer Stimulation desselben Motoneurons erfolgen. Sie wurden zuerst an den kleinen Fußmuskeln gemessen und darum F-Wellen genannt (62).

F-Wellen finden in der Neurologie zur Messung des Ausmaßes der Erregbarkeit von Neuronen bei Einklemmungssyndromen, Polyneuropathien und Systemerkrankungen ihre Anwendung (1,16,27,46,47,57,67,95).

Definition der F-Welle:

Die F-Welle ist ein bei elektrischer Stimulation eines peripheren Nerven auftretendes Muskelantwortpotential infolge antidromer Erregung der Alphamotoneurone mit nachfolgender Impulsaussendung.(25)

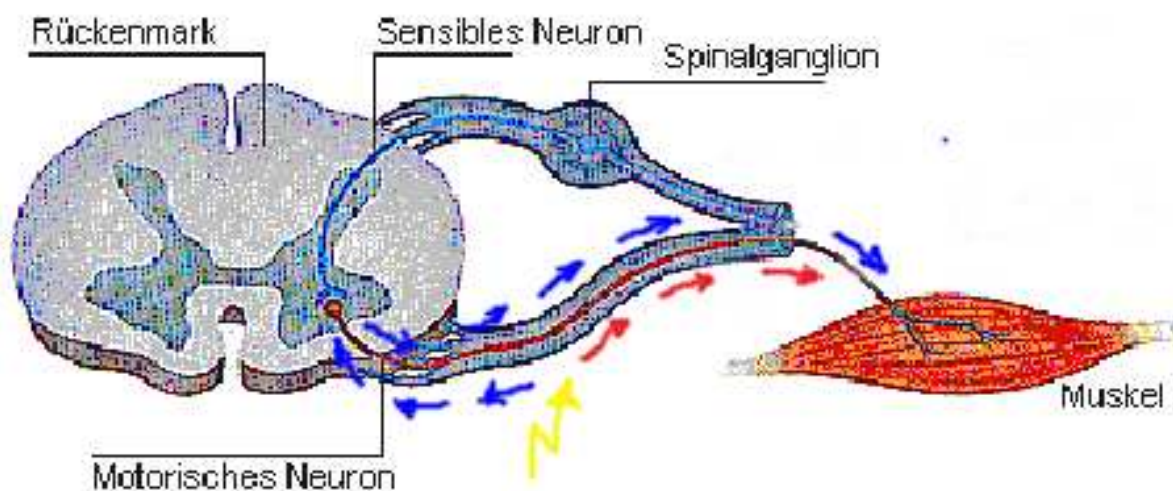


Abbildung 2: Die F-Welle

Reizt man ein peripheres Motoneuron (gelber Blitz), so wird das Motoneuron erregt, ein Aktionspotential entsteht, der zugehörige Muskel kontrahiert. Elektrophysiologisch wird diese anterograde Erregung (rote Pfeile) durch die M-Welle repräsentiert.

Der Nerv wird aber auch retrograd erregt (blaue Pfeile), die Nervenzelle feuert zurück und ein zweites, schwächeres Aktionspotential mit nachfolgender Muskelkontraktion entsteht. (F-Welle)

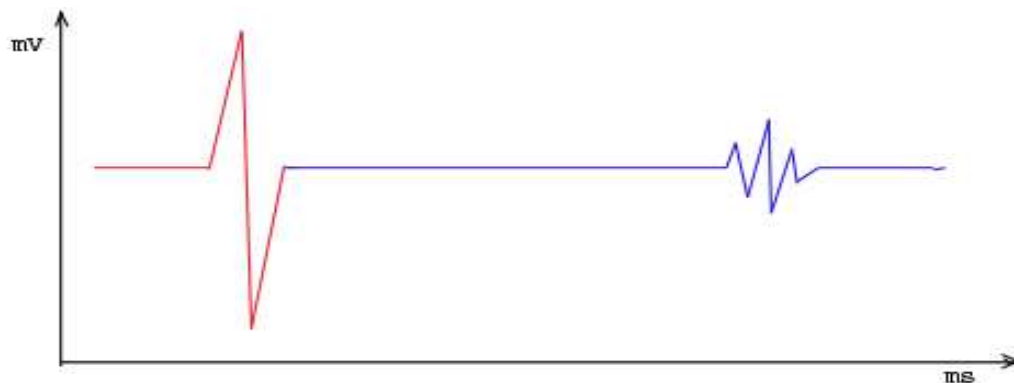


Abbildung 3: Muskelantwortpotentiale nach elektrischer Stimulation eines peripheren Nerven.

M-Welle (rot) = direkte Muskelantwort,

F-Welle (blau) = Muskelantwort nach retrograder Erregung des Motoneurons.

Für die Narkose wurde in dieser Studie Sevofluran verwendet. Sevofluran [Fluormethyl-2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)äthyl-Äther] ist ein im Jahr 1995 in Deutschland zugelassenes Narkosegas. Chemisch ist Sevofluran ein mit sieben, „sevo“, Fluor-Atomen halogener Methyl-Äther. Die fehlende Schleimhautirritation und das im Vergleich zu Halothan und Isofluran erheblich schnellere Anflutungsverhalten machen Sevofluran für den Einsatz im Rahmen von Inhalationseinleitungen interessant. Die hämodynamischen Änderungen sind unter Sevofluran nur gering ausgeprägt. Des Weiteren ist Sevofluran dazu geeignet, Mononarkosen durchzuführen. So konnte während der Studie gezielt die Wirkung von Sevofluran auf die Messparameter untersucht werden – ohne den störenden Einfluß anderer Medikamente.

Für die Untersuchung des Effekts von Sevofluran und schmerzhafter Stimuli auf spinale und kortikale Parameter legten wir o.g. Kriterien zugrunde: Zum einen muss der Parameter die konzentrationsabhängigen Effekte der während der Narkose verwendeten Medikamente auf die Immobilität der Patienten widerspiegeln, zum anderen die Beeinflussung der Immobilität durch intraoperative Stimuli anzeigen.



In dieser Studie verwendeten wir eine Sevofluran-Mononarkose und maßen deren Effekt auf spinaler und zerebraler Ebene unter folgender Annahme:

**1. Hypothese: Der Grad der Unterdrückung spinaler Parameter (F-Welle) korreliert mit der Narkosegaskonzentration im Rückenmark**

Vorangegangene Studien haben bereits gezeigt, dass der Grad der Unterdrückung zerebraler Parameter mit der Narkosegaskonzentration im zerebralen Effektkompartiment korreliert (85,86,88).

Die gemessenen Parameter sollten jedoch nicht nur darauf überprüft werden, ob ihr Unterdrückungsgrad mit der Narkosegaskonzentration korreliert, sondern auch, ob intraoperative Stimuli ebenfalls adäquat von diesem Parameter wiedergespiegelt werden. Denn die Immobilität des Patienten hängt nicht nur von der Narkosegaskonzentration ab, sondern u.a. auch von intraoperativen Stimuli. Als Stimulus wurde in dieser Studie ein tetanischer Reiz verwendet.

**2. Hypothese: Sowohl zerebrale als auch spinale Parameter zeigen Änderungen auf äußere Reize**

Vorangegangene Studien lassen vermuten, dass Reaktionen auf Schmerzreize, bzw. die Immobilität des Patienten auf Rückenmarksebene vermittelt werden und somit dort besser messbar sind als auf zerebraler Ebene. Daraus ergaben sich die letzten beiden Hypothesen:

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

**4. Hypothese: Spinale Parameter können unter Mononarkose für die Beurteilung der chirurgischen Immobilität eine bessere Vorhersage treffen als das EEG**