

Aus der Klinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung der Eignung des nozizeptiven Flexorenreflexes zum  
Monitoring der chirurgischen Immobilität unter Sevofluran-  
Mononarkose.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Helena Elisa Marie Velten

aus Berlin

Datum der Promotion: 9.9.2016

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>3</b>
<b>1 ABSTRAKT.....</b>	<b>5</b>
<b>2 EINLEITUNG .....</b>	<b>7</b>
2.1 HINTERGRUND .....	7
2.2 DER BIS ALS MONITOR DER CEREBRALEN KOMponentEN BEWUSSTLOSIGKEIT UND AMNESIE .....	10
2.3 DER NOZIZEPTIVE FLEXORENREFLEX ALS MONITOR DER UNTERDRÜCKUNG DER SPINALEN REAGIBILITÄT .....	13
2.4 SEVOFLURAN .....	16
2.5 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG .....	18
<b>3 METHODIK.....</b>	<b>21</b>
3.1 PROBANDEN.....	21
3.2 PROBANDENVORBEREITUNG UND NACHSORGE.....	21
3.3 MESSAUFBAU UND MESSABLAUF.....	22
3.4 NFR-MESSUNG.....	22
3.5 DEFINITION DES NFR UND DER NFR-SCHWELLE.....	24
3.6 BIS-MONITORING .....	25
3.7 REAKTIONSPROTOKOLL AUF VERBALE UND SCHMERZREIZE.....	26
3.8 SEVOFLURAN APPLIKATION UND NARKOSEÜBERWACHUNG .....	26
3.9 STATISTISCHE DATENAUSWERTUNG .....	27
3.9.1 Vergleich der individuellen Messwerte der drei Parameter für ausbleibende und stattfindende Reaktion.....	27
3.9.2 Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeiten, $P_K$ -Werte.....	28
3.9.3 Pharmakokinetisch-pharmakodynamisches Modell.....	29
<b>4 ERGEBNISSE .....</b>	<b>31</b>
4.1 ALLGEMEINE ERGEBNISSE .....	31
4.2 KONZENTRATIONSABHÄNGIGE WIRKUNG VON SEVOFLURAN AUF NFR-SCHWELLE UND BIS.....	31
4.3 VORHERSAGE VON REAKTION AUF ANSPRACHE.....	34

4.3.1	Individuelle Mittelwerte der drei Parameter für stattfindende und ausbleibende Reaktion .....	34
4.3.2	Individuelle Vorhersagewahrscheinlichkeiten.....	35
4.3.3	Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeiten .....	35
4.4	VORHERSAGE VON REAKTION AUF SCHMERZREIZ.....	36
4.4.1	Individuelle Mittelwerte der drei Parameter für stattfindende und ausbleibende Reaktion .....	36
4.4.2	Individuelle Vorhersagewahrscheinlichkeiten.....	37
4.4.3	Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeiten .....	37
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>39</b>
5.1	KONZENTRATIONSABHÄNGIGE EFFEKTE VON SEVOFLURAN .....	39
5.2	VORHERSAGEWAHRSCHEINLICHKEITEN DER PARAMETER NFR-SCHWELLE UND BIS FÜR STATTFINDENDE UND AUSBLEIBENDE REAKTIONEN .....	43
5.3	EINSCHRÄNKUNGEN DER STUDIE .....	46
5.4	FAZIT UND AUSBLICK .....	47
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>49</b>
	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>58</b>
	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>60</b>
	<b>PUBLIKATIONS LISTE.....</b>	<b>61</b>
	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>62</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ASA	American Society of Anesthesiology
BIS	Bispektralindex
BMI	<i>Body-Mass-Index</i> (Körpermasseindex; bezieht das Körpergewicht auf das Quadrat der Körperoberfläche)
$C_{\text{eff}}$	Konzentration im Effektkompartiment
$C_{\text{et}}$	Konzentration in der Ausatemluft (endtidal)
cm	Zentimeter
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
DNIC	<i>Diffuse noxious inhibitory controls</i> (endogenes schmerzhemmendes System)
$E_0$	Ausgangseffekt
$E_{\text{max}}$	Maximaler Effekt
EC <sub>50</sub>	Konzentration bei halbmaximalem Effekt
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
FDA	Food and Drug Administration
GCP	<i>Good clinical practice</i> (Gute klinische Praxis)
HFIP	Hexafluorisopropanol
Hz	Hertz
$k_{e0}$	Äquilibrationskonstante
kHz	Kilohertz
95%-KI	95%-Konfidenzintervall

kΩ	Kiloohm
M	Musculus
MAC	<i>Minimal alveolar concentration</i> (Minimale alveoläre Konzentration)
ml	Milliliter
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
μV	Mikrovolt
mV	Millivolt
MW	Arithmetischer Mittelwert
N	Nervus
NFR	<i>Nociceptive flexor reflex</i> (Nozizeptiver Flexorenreflex)
NFRT	<i>Nociceptive flexor reflex threshold</i> (Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes)
NONMEM	<i>Nonlinear mixed-effect modeling</i>
P <sub>K</sub>	<i>Prediction probability</i> (Vorhersagewahrscheinlichkeit)
PK/PD	pharmakokinetisch und -dynamisch
PONV	<i>Postoperative nausea and vomiting</i> (Postoperative Übelkeit und Erbrechen)
s	Sekunde
SD	<i>Standard deviation</i> (Standardabweichung des Mittelwertes)
Tab.	Tabelle
Vol%	Volumenprozent
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Abstrakt

**Einleitung:** Sowohl unzureichender als auch übermäßiger Einsatz von Anästhetika innerhalb einer Narkose kann negative Auswirkungen auf das Patienten-Outcome haben. Daher ist die adäquate Dosierung ein zentrales Ziel der Allgemeinanästhesie. Um diese über den Gesamtverlauf einer Operation gemäß individuellem Bedarf und wechselnder chirurgischer Stimuli gewährleisten zu können, ist ein kontinuierliches Monitoring der Anästhesietiefe erforderlich. In dieser Studie wurde die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFRT) als möglicher Surrogatparameter zum Monitoring der chirurgischen Immobilität während einer Allgemeinanästhesie mit Sevofluran untersucht. Hierfür wurde die Korrelation der NFRT mit der Sevofluran-Konzentration untersucht und die Vorhersagekraft der NFRT für Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize mit der des Bispektralindex (BIS) verglichen.

**Methodik:** Nach Zustimmung der Ethikkommission und schriftlicher Einwilligung erhielten 14 männliche Probanden eine Mononarkose mit Sevofluran, wobei die mittlere Konzentration schrittweise alle 10 min um 0,2 Vol% erhöht wurde. Nach dem Bewusstseinsverlust wurde alle 5 Minuten die Reaktion auf Schmerzreiz mit einem 30sekündigen Tetanus von 80mA am N. ulnaris getestet. Drei Konzentrationsstufen oberhalb des Erlöschens der Bewegungsreaktionen auf den Schmerzreiz wurde die Gabe von Sevofluran beendet. Während der gesamten Narkose erfolgte eine kontinuierliche Bestimmung der NFRT mittels elektrokutaner Stimulation des linken N. suralis und EMG-Ableitung am ipsilateralen M. biceps femoris, sowie eine kontinuierliche Aufzeichnung von BIS und Sevofluran-Konzentration.

**Ergebnisse:** Die pharmakokinetisch-pharmakodynamische Modellierung der NFRT mit  $E_{\max}$ -Modell zeigte unter Sevofluran einen konzentrationsabhängigen Anstieg bis in einen narkoseüblichen Dosierungsbereich. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_K$ ) für Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize betrug für die normierte NFRT  $0,91 \pm 0,02$ , den BIS  $0,79 \pm 0,02$  und die Sevofluran-Konzentration  $0,89 \pm 0,02$ . Die  $P_K$ -Werte der NFRT und der Sevofluran-Konzentration unterschieden sich signifikant von dem des BIS ( $p < 0,05$ , PKDMACRO), nicht jedoch untereinander ( $p > 0,05$ , PKPDMACRO).

**Diskussion:** Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die NFR-Schwelle als Parameter zur Vorhersage von motorischen Reaktionen auf Schmerzreize und somit zum Monitoring der chirurgischen Immobilität unter Sevofluranmononarkose geeignet ist. Die NFRT zeigte eine der endtidalen Sevofluran-Konzentration vergleichbare Präzision und war dem kortikalen Parameter BIS signifikant überlegen.

**Introduction:** The overdosage and underdosage of anaesthetics are known to have a negative influence on patient outcomes. Therefore, ensuring that anaesthetics are optimally applied is a central goal in general anaesthesia. In order to guarantee optimal anaesthesia for an individual patient, both initially and across changing surgical stimuli, continuous monitoring of anaesthetic depth is necessary. In this study the nociceptive flexion reflex threshold (NFRT) was investigated as a potential surrogate parameter to monitor surgical immobility during sevoflurane anaesthesia. The correlation between the NFRT and the sevoflurane concentration were analysed and the performance of the NFRT and the bispectral index (BIS) in predicting movement reactions to noxious stimuli were compared.

**Methods:** After approval of the local ethics committee and written informed consent, 14 male subjects received a sevoflurane mono anaesthesia, for which the end-tidal concentration was increased in steps of 0,2 vol% every 10 min. After loss of consciousness the reaction to noxious stimuli was tested every 5 minutes by electrical tetanic stimulation of the ulnar nerve with 80 mA for 30 sec. After the loss of responses to the noxious stimuli, the concentration was increased by three more steps, and then the sevoflurane administration was ceased. The NFRT was assessed continuously by analysing the EMG responses at the biceps femoris muscle to electro-cutaneous stimulation of the ipsilateral sural nerve. BIS and sevoflurane concentration were also continuously recorded.

**Results:** The pharmacodynamic-pharmacokinetic modelling of the NFRT using a sigmoid  $E_{\max}$ -model showed a concentration dependent increase even in common dosage for general anaesthesia. The prediction probability ( $P_K$ ) for movement reactions to noxious stimulation was  $0,91 \pm 0,02$  for the NFRT,  $0,79 \pm 0,02$  for the BIS and  $0,89 \pm 0,02$  for sevoflurane concentration. The  $P_K$ -values of the NFRT and the sevoflurane concentration differ significantly from the  $P_K$ -value of the BIS ( $p < 0,05$ , PKPDMACRO) but not when compared with one another ( $p > 0,05$ , PKPDMACRO).

**Discussion:** The results of the study suggest that the NFR-threshold can be used as a continual determinable parameter for the prediction of movement responses to a noxious stimulus and hence to monitor surgical immobility under sevoflurane mono-anaesthesia. Further, the predictive accuracy was comparable to the sevoflurane concentration and significantly higher than the BIS.

## 2 Einleitung

### 2.1 Hintergrund

Die Allgemeinanästhesie – umgangssprachlich unter dem Begriff Vollnarkose bekannt – ist ein medikamentös induzierter Zustand, der sich aus mehreren Komponenten zusammensetzt. Klassischerweise werden dazu Bewusstlosigkeit, Analgesie, Amnesie, chirurgische Immobilität sowie die Unterdrückung vegetativer Reflexe gezählt.<sup>1</sup>

Diese eng zusammenhängenden Komponenten beruhen im Wesentlichen auf einem Zustand fehlender Reagibilität des Individuums auf äußere Reize und werden überwiegend durch die pharmakologische Wirkung der Anästhetika auf das Zentralnervensystem (ZNS) verursacht.<sup>2</sup> Im ZNS hemmen Anästhetika über ihre Wirkung im Gehirn die bewusste Wahrnehmung einwirkender Reize, führen zu Amnesie und in hohen Dosierungen zur Bewusstlosigkeit.<sup>3</sup> In Abhängigkeit von seiner Intensität kann ein schmerzhafter Stimulus diesen Zustand jedoch durchbrechen und zu vegetativen und motorischen Reaktionen oder sogar zum Erwachen führen.<sup>3,4</sup> Dem wirken Anästhetika und Analgetika in erster Linie auf spinaler Ebene entgegen, wo sie die Weiterleitung nozizeptiver Reize inhibieren und zu Analgesie sowie der Unterdrückung vegetativer und motorischer Reaktionen führen.<sup>3</sup>

Eine unzureichende Dosierung von Anästhetika kann dazu führen, dass die verschiedenen Komponenten der Allgemeinanästhesie nicht ausreichend herbeigeführt werden. Bei unzureichender cerebraler Unterdrückung und flacher Narkose besteht die Gefahr von intraoperativen Wachheitserlebnissen, so genannter „Awareness“, einer seltenen, von Patienten jedoch häufig befürchteten Komplikation.<sup>5</sup> Auch eine unzureichende Unterdrückung der spinalen Reagibilität kann während einer Allgemeinanästhesie über verschiedene Mechanismen negative Konsequenzen haben. So kann es intraoperativ zu unerwünschten motorischen Bewegungsreaktionen oder hämodynamischen Ereignissen wie Tachykardie und Hypertonie kommen.<sup>6,7</sup> Eine weitere mögliche Folge ist die Auslösung der endokrinen und metabolischen Stressreaktion, sowie die Entwicklung akuter und chronischer postoperativer Schmerzen durch zentrale Sensitivierung.<sup>8-10</sup>

Doch auch die übermäßige Dosierung von Anästhetika kann negative Folgen für den Patienten haben. So steigt unter hohen Dosierungen das Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen wie Bradykardie und Hypotonie.<sup>1</sup> Weiterhin wurde gezeigt, dass die kumulative Dauer tiefer Hypnose das perioperative Patientenoutcome negativ beeinflusst.<sup>11-13</sup> Ebenfalls zu beachten sind

ökonomische Nachteile verlängerter Aufwachzeiten und verlängerter postoperativer Überwachung als Folge übermäßiger Anästhetikadosierung.<sup>2,14</sup>

Bisherige Studien zeigten damit deutlich, dass sowohl zu niedrige als auch zu hohe Mengen Anästhetika dem Patienten schaden und eine zu flache oder zu tiefe Narkose daher vermieden werden muss.<sup>2</sup> Wichtiges Ziel bei der Durchführung einer Allgemeinanästhesie ist somit die adäquate Dosierung der eingesetzten Medikamente.<sup>15</sup> Der Bedarf an Anästhetika innerhalb einer Allgemeinanästhesie ist jedoch neben pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Faktoren auch von der im Operationsverlauf wechselnden Intensität der chirurgischen Stimuli abhängig.<sup>16</sup> Um die adäquate Dosierung von Anästhetika und eine optimale Narkosetiefe zu gewährleisten, bedarf es daher eines kontinuierlichen Narkosetiefe-Monitorings.<sup>17</sup>

Eine moderne umfassende Definition der Narkosetiefe beschreibt diese als die Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens von Reaktionen auf Stimuli.<sup>3</sup> Ob Reaktionen stattfinden oder ausbleiben ist dabei abhängig von der applizierten Stimulusstärke, der Qualität der beobachteten Reaktion und der Konzentration des verabreichten Anästhetikums am Wirkort der Unterdrückung der Reaktion.<sup>3</sup> Um die Narkosetiefe zu bestimmen, müssen nach diesem Modell die stattfindenden oder ausbleibenden Reaktionen auf verschiedene Reize beurteilt werden. Damit kann die Narkosetiefe also nicht direkt gemessen werden, sondern es bedarf indirekter klinischer Merkmale als Surrogatparameter.<sup>18,19</sup> Da aufgrund der unterschiedlichen Wirkorte der Anästhetika zur Vermittlung der unterschiedlichen Komponenten der Anästhesie einzelne Surrogatparameter keine Aussage über die Gesamtheit der Anästhesietiefe erlauben, werden für die verschiedenen Komponenten der Allgemeinanästhesie unterschiedliche Surrogatkriterien benötigt.<sup>18-20</sup>

Die cerebralen Komponenten Bewusstlosigkeit und Amnesie werden im Rahmen der Narkoseeinleitung und -ausleitung im klinischen Alltag mit der Reaktionsfähigkeit des Patienten auf Ansprache beurteilt.<sup>2</sup> Zur Einschätzung der spinalen Komponenten Analgesie, chirurgische Immobilität und vegetative Stabilität dienen in erster Linie die Reaktionen auf einen Schmerzreiz. Dabei wird unterschieden zwischen vegetativen Reaktionen wie Veränderung von Blutdruck, Herzfrequenz, Tränenfluss und Schweißproduktion als Ausdruck unzureichender vegetativer Stabilität und motorischen Reaktionen als Ausdruck unzureichender chirurgischer Immobilität.<sup>21</sup> Die Betrachtung beider Reaktionsformen zusammen kann wiederum als Surrogatkriterium für die Analgesie verwendet werden, da sie unterschiedliche Effektoren des gemeinsamen nozizeptiven Inputs darstellen. Herzfrequenz- oder Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize können somit durch die Unterdrückung der Effektoren, also beispielsweise durch

Gabe von Betablockern und Muskelrelaxantien, verhindert werden, oder aber durch Unterdrückung des Inputs mittels Erhöhung der Analgetikadosis oder Erhöhung der Dosis spinal wirksamer Anästhetika.

Als Maß der Unterdrückung der spinalen Reagibilität erweisen sich jedoch alle klinischen Surrogatparameter im klinischen Alltag durch verschiedene Faktoren als unzulänglich. Die genannten vegetativen Reaktionen unterliegen während der Allgemeinanästhesie vielen Einflussfaktoren und sind daher häufig weder sensitiv noch spezifisch.<sup>22,23</sup> Beispielsweise werden Veränderungen von Herzfrequenz und Blutdruck vom Volumenstatus beeinflusst, der abhängig von intraoperativen Verlusten oder Flüssigkeitszufuhr variiert; auch der Einsatz verschiedener kreislaufwirksamer Medikamente ohne anästhetische Effekte kann die Beurteilung dieser Parameter einschränken.<sup>21,24</sup>

Aus diesem Grund haben die motorischen Reaktionen im Vergleich zu hämodynamischen Parametern eine besondere Bedeutung für die Einschätzung der spinalen Reagibilität unter Allgemeinanästhesie. Diese spiegelt sich auch in dem von Eger eingeführten Konzept der minimalen alveolären Konzentration (MAC) wider, das weltweit als Maßstab anästhetischer Potenz volatiler Anästhetika verwendet wird. Der MAC-Wert (bzw. MAC50) stellt diejenige Narkosegaskonzentration dar, unter der bei 50 % der Patienten eine Abwehrreaktion auf einen schmerzhaften Stimulus ausbleibt.<sup>25</sup> Die chirurgische Immobilität, also die fehlende Bewegungsreaktion auf einen Schmerzreiz, stellt somit den klinischen Standardparameter zur Einschätzung des Ausmaßes der Unterdrückung der spinalen Reagibilität unter Allgemeinanästhesie dar.

Im klinischen Alltag kann die Verwendung dieses Surrogatparameters jedoch problematisch sein, insbesondere bei gleichzeitigem Einsatz neuromuskulär blockierender Medikamente.<sup>17</sup> Weiterer Nachteil aller genannten klinischen Surrogatparameter ist, dass sie, wenn sie ohne explizite Testung auftreten, eigentlich zu spät reagieren, da sie erst dann eine relevante Veränderung zeigen, wenn die Anästhetikadosierung bereits inadäquat gering ist.<sup>26</sup> Sie erlauben zum Beispiel die Aussage über den aktuellen Grad der spinalen Unterdrückung erst bei einer positiven Reaktion wie Bewegung oder Herzfrequenzanstieg. Zu diesem Zeitpunkt ist die spinale Wirkung jedoch bereits zu niedrig.<sup>7</sup> Zur frühzeitigen Erfassung einer zu niedrigen Dosierung vor Verabreichung des klinischen Schmerzreizes müsste eine regelmäßige Beurteilung von Reaktionen auf Teststimuli erfolgen, wobei diese jeweils nur zu einzelnen definierten Zeitpunkten stattfinden kann.<sup>7,27</sup> Eine engmaschige Einschätzung der Narkosetiefe erfordert

daher eine kontinuierliche Testung. Da sich dies in der Praxis mit klinischen Surrogatparametern als wenig praktikabel erwiesen hat, werden stattdessen apparative Surrogatparameter eingesetzt.

Heute existiert eine Vielzahl unterschiedlicher apparativer Surrogatparameter zur Messung der verschiedenen Komponenten der Narkosetiefe.<sup>2</sup> Es überwiegen hierbei die EEG-basierten Monitorsysteme zur Bestimmung der Unterdrückung der cerebralen Komponente, darunter der Bispektralindex (BIS).<sup>28</sup> An etablierten Parametern zur intraoperativen Einschätzung der Unterdrückung der spinalen Reagibilität fehlt es jedoch bisher.<sup>21</sup> Im Rahmen dieser Studie soll ein möglicher Surrogatparameter zum Monitoring der chirurgischen Immobilität während der Allgemeinanästhesie untersucht werden: der nozizeptive Flexorenreflex (NFR).

## **2.2 Der BIS als Monitor der cerebralen Komponenten Bewusstlosigkeit und Amnesie**

Die das Bewusstsein erzeugenden physiologischen Prozesse sowie die dafür verantwortlichen anatomischen Strukturen sind bisher nur zu geringen Teilen verstanden. Ebenso sind die Mechanismen, über welche Anästhetika Bewusstlosigkeit induzieren, erst ansatzweise geklärt.<sup>29</sup>

Vermutlich wirken Anästhetika im Gehirn über die direkte Interaktion mit spezifischen Membranproteinen, die als Ionenkanäle oder Rezeptoren an der synaptischen Transmission und am Membranpotential von Neuronen beteiligt sind und verändern deren Aktivität.<sup>30</sup> Es konnten unterschiedliche Areale des zentralen Nervensystems identifiziert werden, welche am Zustand der Bewusstlosigkeit beteiligt sind. Insbesondere zählen dazu die Effekte von Anästhetika auf den Thalamus sowie auf verschiedene posteriore Kortexregionen.<sup>31</sup> Dennoch ist nach heutigem Kenntnisstand nicht alleinig die Ausschaltung eines bestimmten Gehirnareals für die Bewusstlosigkeit verantwortlich. Vielmehr wird aufbauend auf verschiedenen Bewusstseinstheorien davon ausgegangen, dass durch den cerebralen Einfluss von Anästhetika die kortikale Konnektivität reduziert wird, die als Voraussetzung für die Integration von Informationen und damit Bewusstseinsentstehung gesehen wird.<sup>31,32</sup> Dabei scheint der Bewusstlosigkeit induzierende Effekt der Anästhetika am ehesten auf einer Dysfunktion des thalamokortikalen Systems zu beruhen.<sup>29</sup>

Bewusstlosigkeit und auch Amnesie sind also Zustände, die eine verminderte Aktivität jener zentralnervösen Strukturen reflektieren. Eine Messung dieser Aktivität lässt demnach Rückschlüsse auf jene beiden Komponenten der Narkose zu.<sup>17</sup>

Die klassische Methode zur Beurteilung der Aktivität der Großhirnrinde ist die Elektroenzephalographie (EEG).<sup>26</sup> Mittels oberflächlicher Ableitung über die Kopfhaut werden durch Summationspotentiale inhibitorischer und exzitatorischer kortikaler Pyramidenzellen generierte Potentialveränderungen des Gehirns erfasst und graphisch dargestellt.<sup>33</sup> Bereits 1931 konnten unter dem Einfluss von Chloroform Veränderungen im EEG beobachtet werden.<sup>34</sup> Seither wurden die Effekte diverser Anästhetika beschrieben und das EEG als Instrument der Narkoseüberwachung eingesetzt. Was seinen klinischen Einsatz jedoch limitiert, ist der mehrphasische Verlauf des Spontan-EEGs.<sup>21</sup> Im entspannten Wachzustand mit geschlossenen Augen weisen die meisten Menschen einen Alpha-Rhythmus auf, der durch eine relativ hohe Frequenz (8 bis 13 Hz) und eine niedrige Amplitude gekennzeichnet ist.<sup>21</sup> In niedrigen Dosierungen wie beim Anfluten der Anästhetika unter Narkoseeinleitung kommt es durch schnellere Deaktivierung inhibierender Neurone zunächst zu einer Exzitation mit einer Zunahme der hochfrequenten EEG-Anteile.<sup>35</sup> Im weiteren Verlauf führen höhere Anästhetikakonzentrationen zu dosisabhängiger Verminderung der messbaren elektrischen Aktivität mit Abnahme der schnellen und Zunahme langsamer Frequenzen.<sup>35</sup> Bei weiterer Narkosevertiefung ist das so genannte Burst-Suppression-Muster zu beobachten, das durch den Wechsel hochfrequenter Aktivität ("Burst") mit teilweiser Unterdrückung der kortikalen Aktivität ("Suppression") gekennzeichnet ist.<sup>21</sup>

Dieses paradoxe Verhalten unter sehr niedrigen und sehr hohen Anästhetikakonzentrationen, sowie der aufwendige Messaufbau und die hohe Anfälligkeit des Signals gegenüber anderen elektrischen Störquellen machen das Roh-EEG für den routinemäßigen klinischen Einsatz als Überwachungsgerät ungeeignet.<sup>21,35</sup> Ein weiteres Problem stellt die Komplexität der Daten des Roh-EEGs dar, die stets die Analyse durch einen erfahrenen Untersucher erfordert.<sup>22</sup> Daher wurden verschiedene digitale computergestützte Verfahren entwickelt, die nach Weiterverarbeitung des Rohsignals einen einfacher interpretierbaren Parameter liefern.<sup>36</sup> Eine grundlegende Prozessierungstechnik ist dabei die Spektralanalyse mithilfe eines mathematischen Verfahrens, der so genannten Fourier-Transformation.<sup>2</sup> Mit der Fast-Fourier-Transformation wird eine zu analysierende EEG-Epoche in einzelne Sinusschwingungen bestimmter Frequenzen zerlegt und daraus ein Energiespektrum errechnet, das den Energieanteil der aufgetretenen Frequenzen an der Gesamtenergie darstellt.<sup>2</sup> Diese und weitere Analysen der EEG-Parameter dienen als Basis für die Entwicklung verschiedener Indizes zur Bestimmung der Hypnosetiefe.

Der erste kommerzielle Monitor zur Bestimmung der Narkosetiefe ist der 1992 von Aspect Medical Systems vorgestellte Bispektralindex (BIS). In den USA wurde er 1996 von der Food

and Drug Administration (FDA) als erstes EEG-basiertes Monitoring-Verfahren zur Überwachung der Anästhetikaeffekte zugelassen.<sup>37</sup> Die Berechnung des BIS erfolgt aus mehreren Analyseschritten, wobei der genaue Algorithmus nicht veröffentlicht wurde.<sup>35</sup> Er basiert auf der Auswertung großer Patientendatenbanken, in denen EEG-Aufzeichnungen mit unterschiedlichen klinischen Endpunkten der Narkose und verschiedenen Hypnotikakonzentrationen korreliert und einer stochastischen Analyse unterzogen wurden.<sup>37</sup> Dabei integriert der BIS mehrere unterschiedlich gewichtete Subparameter zu einem Wert. Grundlegend dabei ist die Bispektralanalyse, die neben der konventionellen Spektralanalyse zusätzlich nichtlineare Phasenbeziehungen der Frequenzkomponenten analysiert.<sup>36</sup> Die Quantifizierung der Phasenverschiebung zwischen den einzelnen Sinuswellen erlaubt weitere Informationen über das EEG.<sup>33</sup> Zur Kalkulation des BIS wird das abgeleitete EEG-Signal zunächst digitalisiert und auf Artefakte – verursacht durch Bewegung, EKG oder Elektrokauter – gefiltert, sowie einer Burst-Suppression Erkennung unterzogen.<sup>21</sup> Diese artefaktgestörten Signalabschnitte werden von der Weiterverarbeitung ausgeschlossen. Anschließend erfolgen die Fast-Fourier-Transformation, sowie die Berechnung der spektralen und bispektralen Variablen.<sup>35</sup> Der dabei generierte Index ist eine dimensionslose numerische Zahl zwischen 0 und 100. Ein Wert von 100 soll dabei dem Zustand vollständiger Wachheit, ein Wert von 0 einem isoelektrischen oder Nulllinien-EEG entsprechen.<sup>38</sup> Vom Hersteller werden Werte zwischen 40 und 60 als adäquat für chirurgische Eingriffe angegeben, Werte unter 40 entsprechen tiefer Hypnose.<sup>37</sup>

Der BIS wurde bereits in zahlreichen Studien auf seine Tauglichkeit zur Überwachung der Narkosetiefe untersucht. In einem Cochrane-Review von 2014 wurden diese zusammengefasst.<sup>38</sup> Es zeigte sich, dass die Ergebnisse in Abhängigkeit der analysierten klinischen Endpunkten sowie der eingesetzten Anästhetika variieren. Eine Abschätzung der Anästhetikakonzentration mit dem BIS konnte für verschiedene Hypnotika wie Propofol, Sevofluran, und Isofluran gezeigt werden.<sup>39-41</sup> Außerdem reduziert sich unter BIS-gesteuerter Narkose der Narkotikabedarf für Propofol sowie die volatilen Anästhetika Desfluran, Isofluran und Sevofluran.<sup>38</sup> Des Weiteren hat sich der BIS als Prädiktor des Sedierungsgrades für verschiedene Narkotika wie Propofol, Sevofluran, Midazolam, Isofluran, Alfentanil validiert und zeigt sich darin sowohl anderen elektrophysiologischen Parametern als auch klinischen Variablen überlegen.<sup>20,23,42-44</sup> Es gibt keine Korrelation des BIS mit der Sedierungstiefe unter Ketamin- oder Lachgasnarkosen.<sup>45-48</sup> Für ein Patientenkollektiv mit erhöhtem Risiko intraoperativer Wachheit konnte eine verminderte Inzidenz gezeigt werden, wenn die Narkose nach dem BIS und nicht nach klinischen Kriterien

gesteuert wurde.<sup>49-51</sup> Galt im Vergleich die endtidale Narkosegaskonzentration als Steuerungskriterium, konnte diese Risikoreduktion nicht gefunden werden.<sup>52</sup> Die Verwendung des BIS führt außerdem zu verkürzten Aufwachzeiten sowie einer verkürzten Zeit in der postoperativen Überwachung.<sup>53</sup>

Bezüglich des Nutzens zur Vorhersage motorischer Reaktionen auf chirurgische Stimulation ist die Datenlage widersprüchlich. Während mehrere Studien für verschiedene Anästhetika – darunter Propofol, Isofluran, Lachgas und Thiopental – zeigen, dass anhand des BIS-Wertes eine Voraussage von Bewegung als Reaktion auf einen Hautschnitt möglich ist,<sup>54-58</sup> wird dem in aktuelleren Studien widersprochen.<sup>23,40,59</sup> Eine mögliche Erklärung ist, dass der BIS kortikale Anästhetikaeffekte reflektiert, während die Unterdrückung von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize in erster Linie auf subkortikaler Ebene vermittelt wird.<sup>1</sup> Bei Nutzung höherer Dosen von stark auf subkortikaler Ebene wirksamen Substanzen wie beispielsweise Opiaten würde somit keine Korrelation zwischen BIS und Bewegungsreaktionen auftreten. Bei nur geringer Dosierung von spinal wirksamen Substanzen erfolgt dahingegen die Unterdrückung von Bewegungsreaktionen ausschließlich anhand erhöhter Dosen von primär im Gehirn wirksamen Substanzen wie beispielsweise Propofol, wobei die Abbildung dieser Dosen im BIS wiederum eine Korrelation mit den Bewegungsreaktionen zeigen würde.<sup>60</sup>

### **2.3 Der nozizeptive Flexorenreflex als Monitor der Unterdrückung der spinalen Reagibilität**

Während innerhalb einer Allgemeinanästhesie die Komponenten Amnesie und Bewusstlosigkeit primär durch die Unterdrückung kortikaler Strukturen erreicht werden, sind die Komponenten Analgesie, chirurgische Immobilität und vegetative Stabilität Ausdruck einer unterdrückten spinalen Reagibilität. Erreicht ein noxischer – also aktuell oder potentiell gewebeschädigender – Stimulus über afferente Nervenendigungen der nozizeptiven Neurone durch die hintere Spinalwurzel das Hinterhorn des Rückenmarks, erfolgt hier eine erste Verschaltung und Verarbeitung des Signals.<sup>61</sup> Während die Weiterleitung an thalamokortikale Strukturen zur bewussten Wahrnehmung und dem Empfinden von Schmerz führen, kommt es gleichzeitig durch direkte spinale Verschaltung zur Aktivierung von Efferenzen, die unabhängig der subjektiven Wahrnehmung zu vegetativen und motorischen Reaktionen führen.<sup>61</sup> Durch den Einsatz spinal wirksamer Medikamente mit inhibitorischen Effekten auf den afferenten oder efferenten Teil der Signalverarbeitung wird einerseits die Weiterleitung an höhere Strukturen gehemmt, andererseits führen sie zu einer direkten Unterdrückung dieser Reaktionen.

Eine Beurteilung der spinalen Reagibilität ist unter Narkose daher indirekt anhand der Reaktionen des Körpers auf nozizeptive Stimuli möglich, wobei üblicherweise vegetative und motorische Reaktionen beobachtet werden.<sup>7</sup> Hierbei kommt den motorischen Reaktionen eine Sonderstellung zu, da diese im Vergleich zu vegetativen Reaktionen weniger durch andere Faktoren beeinflusst werden und damit eine deutlich höhere Spezifität für die inadäquate Unterdrückung der spinalen Reagibilität aufweisen.<sup>62</sup> Wie auch im oben beschriebenen MAC-Konzept wird daher im Rahmen der Allgemeinanästhesie häufig die motorische Reaktion als primäres Surrogat für die Einschätzung der spinalen Komponenten verwendet und die chirurgische Immobilität als Surrogatmerkmal für adäquate Unterdrückung der spinalen Reagibilität.<sup>7</sup> Die chirurgische Immobilität kann somit als klinischer Standardparameter zur Quantifizierung der Unterdrückung der spinalen Reagibilität unter Allgemeinanästhesie gesehen werden. Ein Monitor der spinalen Reagibilität mit chirurgischer Immobilität als Endpunkt sollte die Wahrscheinlichkeit einer Bewegung vorhersagen und damit eine rechtzeitige Anpassung der spinal wirksamen Medikamente ermöglichen.

Wie beschrieben scheint der kortikale BIS-Monitor keine zufriedenstellende Vorhersage von Bewegung auf einen chirurgischen Stimulus liefern zu können.<sup>23,40,59</sup> Im Gegensatz zu hypnotischen Effekten erweist sich die Messbarkeit chirurgischer Immobilität mit kortikalen Parametern als schwierig.<sup>21</sup> Verschiedene Forschungsarbeiten konnten zeigen, dass die Unterdrückung von Bewegung auf einen Schmerzreiz nicht kortikal sondern primär auf spinaler Ebene erfolgt.<sup>1</sup> Rampil beobachtete am Rattenmodell, dass eine Dekortikation oder die Durchtrennung des Rückenmarkes keinen Einfluss auf den MAC-Wert von Isofluran hat.<sup>63,64</sup> Antognini analysierte an Ziegen die selektive Wirkung von Isofluran auf Rückenmark und Großhirn. Weiterhin wurde beobachtet, dass sich bei isolierter cerebraler Perfusion der MAC-Wert für Isofluran auf 3% erhöhte im Gegensatz zu 1,2% bei Ganzkörperapplikation.<sup>65,66</sup> Beide Autoren schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass chirurgische Immobilität durch Anästhetika in erster Linie über spinale Mechanismen vermittelt wird.<sup>63-65</sup>

Eine Aussage über mögliche Bewegung auf einen Schmerzreiz sollte daher nicht anhand kortikaler Parameter erfolgen, sondern über Messinstrumente, die auf spinaler Ebene ansetzen und den Aktivitätszustand des Rückenmarkes wiedergeben.<sup>67</sup> Eine solche Möglichkeit die Anästhetikawirkung auf das Rückenmark zu untersuchen, bzw. ihren Einfluss auf eine Schmerzreaktion zu beurteilen stellt der nozizeptive Flexorenreflex (NFR) dar.

Der NFR ist ein polysynaptisch multisegmental verschalteter spinaler Rückzugsreflex. Wie bereits 1910 von seinem Erstbeschreiber Sherrington beobachtet, führt eine schmerzhafte

Stimulation zu einer schnellen Wegziehbewegung der betroffenen Extremität.<sup>68</sup> Der NFR lässt sich an der unteren Extremität nach elektrischer Stimulation des Nervus suralis elektromyografisch über dem ipsilateralen Muskulus biceps femoris ableiten.<sup>69</sup> Dabei sind anhand der gemessenen EMG-Aktivitäten zwei Komponenten zu unterscheiden, die auf unterschiedliche Leitungsgeschwindigkeiten der am Reflex beteiligten Afferenzen zurückzuführen sind.<sup>70</sup> Namensgebend ist dabei die Klassifikation von Nervenfasern nach Hunt und Lloyd.<sup>71,72</sup> Die frühe RII-Komponente mit einer Latenz von 40 bis 60 ms wird der Erregung schnell leitender somatosensorischer A $\beta$ -Nervenfasern vom Typ II zugeordnet.<sup>70,73</sup> Die spätere RIII-Komponente, für deren Zeitfenster in der Literatur Angaben im Bereich zwischen 85 bis 180 ms zu finden sind, entsteht durch die Exzitation nozizeptiver A $\delta$ -Nervenfasern des Typ III.<sup>69,74-76</sup> Da keine Beteiligung von Typ I Nervenfasern am NFR gezeigt wurde, fehlt dementsprechend eine RI-Komponente.

Am Reflexbogen des NFR ist neben den bereits erwähnten Afferenzen ein komplexes Netzwerk spinaler Neurone und Interneurone beteiligt, welches afferente sensorische Informationen sowie deszendierende motorische Befehle integriert und für die Steuerung der Motoneurone zuständig ist.<sup>77</sup> Auch ein Einfluss supraspinaler Strukturen auf den NFR wird angenommen.<sup>77</sup> Weiterhin wurde gezeigt dass innerhalb eines endogenen Systems der Schmerzmodulation („diffuse nocuous inhibitory controls“, DNIC) absteigende inhibitorische Bahnen im Rückenmark eine Unterdrückung der RIII-Komponente bewirken können.<sup>78-82</sup>

Seinen besonderen Stellenwert in der klinischen Forschung erlangt der NFR aufgrund der Schmerzspezifität der RIII-Komponente, weshalb er von einigen Autoren synonym als RIII-Reflex bezeichnet wird. Zwei Erkenntnisse sind dabei für die Schmerzforschung von entscheidender Bedeutung. Zum einen wurde festgestellt, dass die elektromyografisch bestimmte Amplitude der RIII-Komponente mit der subjektiv empfundenen Schmerzintensität korreliert.<sup>83-85</sup> Der NFR eignet sich somit also als objektives Messinstrument der individuellen Schmerzwahrnehmung.<sup>86</sup> Der zweite für die Forschung wichtige Parameter ist die NFR-Schwelle, also die zur Auslösung eines NFR-Reflexes benötigte Stimulationsintensität. In mehreren Studien wurde eine Korrelation zwischen der individuell gemessenen NFR-Schwelle und der subjektiven Schmerzschwelle beobachtet.<sup>69,87-89</sup>

Diese Eigenschaften machen den NFR zu einem nützlichen Instrument zur Untersuchung physiologischer und pathologischer Aspekte von Schmerz und seiner pharmakologischen Modulation.<sup>77</sup> Um Einflüsse verschiedener Anästhetika auf den NFR zu untersuchen, lassen sich Veränderungen in seiner Amplitude und der Reflexschwelle beurteilen.<sup>77</sup> Wird die Beeinflussung

der Amplitude bei konstanter Stimulationsintensität untersucht, kann es unter ansteigenden Anästhetikadosierungen zur kompletten Unterdrückung des Reflexes kommen.<sup>90</sup> Um dies zu verhindern und auch bei hohen Anästhetikakonzentrationen einen aussagekräftigen Effekt messen zu können, bedarf es bereits beim wachen Patienten maximaler, mitunter schmerzhafter Stimulationsstärken. Der Vorteil der Schwellenmessung liegt darin, dass die dabei applizierten Stimuli sowohl im wachen als auch im anästhesierten Zustand maximal im Bereich der Schmerzschwelle liegen.<sup>91</sup> Daher ist sie als Monitoringinstrument besonders geeignet.

Für diverse Medikamente konnte ein Einfluss auf den NFR gezeigt werden,<sup>77</sup> wobei im Hinblick auf seinen möglichen Nutzen als intraoperatives Monitoringinstrument die Effekte von Analgetika und Hypnotika von besonderem Interesse sind. In mehreren Studien konnte eine starke Beeinflussung durch Analgetika, insbesondere Opiate beobachtet werden.<sup>77,92</sup> Die Arbeitsgruppe um Willer konnte zeigen, dass es unter intravenös verabreichtem Morphin zu einem linearen dosisabhängigen Anstieg der NFR-Schwelle kommt und parallel zum Anstieg der subjektiven Schmerzschwelle.<sup>93</sup> Ähnliche Ergebnisse konnten für Fentanyl und Alfentanil gefunden werden.<sup>90,94</sup>

Während zahlreiche Studien zu Analgetikaeffekten existieren, wurde der Einfluss sedativer Medikamente bisher nur wenig untersucht.<sup>67</sup> Für Propofol und Isofluran konnte gezeigt werden, dass sie in subanästhetischen Konzentrationen zu einem signifikanten Anstieg der NFR-Schwelle führen.<sup>94,95</sup>

In vorhergehenden Studien konnte bereits gezeigt werden, dass sich die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes als Monitor chirurgischer Immobilität eignet. Unter Propofol-Mononarkose war anhand der Veränderung der NFR-Schwelle die Voraussage von Bewegung als Reaktion auf einen schmerzhaften Stimulus möglich.<sup>60,67</sup>

Im Rahmen dieser Studie soll daher untersucht werden, ob diese Beziehung auch für volatile Anästhetika gilt, die im Unterschied zu Propofol andere molekulare Zielstrukturen, anatomische Wirkorte, sowie Wirkmechanismen besitzen.<sup>96-98</sup>

## **2.4 Sevofluran**

Sevofluran ist in Deutschland als volatiles Anästhetikum unter dem Handelsnamen Sevofluran® seit 1995 für die klinische Anwendung zugelassen. Chemisch ist Sevofluran ein mit sieben Fluor-Atomen halogener Methylether (Fluormethyl-2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl)ethylether) mit der Summenformel  $C_4H_7OF_7$ . Bei Raumtemperatur liegt es als klare, farblose, nicht

brennbare Flüssigkeit vor und muss zur Anwendung über einen speziellen Verdampfer vaporisiert werden.<sup>99</sup> Durch seinen milden Geruch und die geringe Schleimhautirritation kann Sevofluran als Monosubstanz ohne zusätzliche intravenöse Anästhetika zur inhalativen Narkoseeinleitung und -weiterführung verwendet werden.<sup>100</sup>

Sevofluran besitzt als Narkosegas sehr günstige pharmakokinetische Eigenschaften. Der niedrige Blut/Gas-Verteilungskoeffizient von 0,69 bedingt eine schnelle Aufnahme von Sevofluran aus den Alveolen ins Blut, von dort führt der geringe ZNS/Blut-Verteilungskoeffizient zum raschen Übertritt in die Effektkompartimente Gehirn und Rückenmark.<sup>101</sup> Aufgrund seiner schlechten Lipidlöslichkeit mit einem Fett/Gas-Verteilungskoeffizient von 47 sowie der relativ niedrigen Metabolisierungsrate wird Sevofluran nach Beendigung der Zufuhr rasch pulmonal eliminiert.<sup>101-103</sup> Dies bedingt die kurze Ein- und Ausleitungsphase, sowie die gute Steuerbarkeit der Sevoflurannarkose. Die Zeitdauer für einen 50- bzw. 80-prozentigen Konzentrationsabfall von Sevofluran im Serum – 50% bzw. 80% Dekrementzeit – in Abhängigkeit von der Narkosedauer ist niedrig und spiegelt die gering ausgeprägte Kumulation wider.<sup>104</sup> So ergeben sich auch nach lang andauernden Operationen relativ kurze Aufwachzeiten.

Die Biotransformationsrate von Sevofluran beträgt 3 – 5% und erfolgt überwiegend in der Leber.<sup>105</sup> Dort wird es über das Enzym Cytochrom P450 2E1 zu Hexafluorisopropanol (HFIP), anorganischem Fluorid und CO<sub>2</sub> metabolisiert.<sup>106</sup> Während HFIP nach anschließender Glucuronidierung schnell über die Niere ausgeschieden wird, kann das entstehende Fluorid vor seiner renalen Elimination noch bis zu 48 Stunden in erhöhten Serumfluoridkonzentrationen nachgewiesen werden.<sup>102,106</sup> Bei der Reaktion von Sevofluran mit Atemkalk entsteht als Abbauprodukt unter anderem Compound A, ein bei Ratten nephrotoxischer Metabolit.<sup>107</sup> Aufgrund der fraglichen Übertragbarkeit dieser tierexperimentell gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen ist die klinische Bedeutung jedoch bisher nicht eindeutig geklärt. In der Literatur wurden bisher keine auf die Anwendung von Sevofluran zurückzuführenden Nierenschädigungen beschrieben.<sup>106</sup>

Die pharmakodynamischen Eigenschaften inhalativer Anästhetika beruhen im Wesentlichen auf der reversiblen Hemmung neuronaler Aktivitäten verschiedener Strukturen des zentralen Nervensystems.<sup>108</sup> Über einen bis heute nicht vollständig bekannten Wirkmechanismus führen sie somit zu den verschiedenen Komponenten der Allgemeinanästhesie. Von der klinischen Wirksamkeit zählt Sevofluran zu den primär hypnotischen Anästhetika. Über seine Wirkung im Gehirn haben bereits geringe Dosierungen amnestische und sedierende Effekte, hohe Dosierungen führen zu Bewusstlosigkeit.<sup>108</sup> Die analgetische Wirkkomponente von Sevofluran

ist schwach ausgeprägt, so dass es im Rahmen der Allgemeinanästhesie meist mit Analgetika kombiniert wird.<sup>105</sup> Die anästhetische Wirkstärke – angegeben als MAC Wert – ist altersabhängig und liegt bei Personen im mittleren Alter (30–60 Jahre) unter alleiniger Anwendung bei ca. 1,7 Vol.%.<sup>109</sup> Mit zunehmendem Alter verringert sich der Wert, während bei Kindern höhere Dosierungen erforderlich sind.<sup>108</sup> Als volatiles Anästhetikum führt Sevofluran zu einer Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize. Diese Wirkkomponente wird überwiegend über Effekte auf das Rückenmark vermittelt, wobei innerhalb der spinalen Schaltkreise die Efferenz stärker als die Afferenz betroffen zu sein scheint.<sup>1,64,65</sup> Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, dass die hemmenden Effekte volatiler Anästhetika auf Hinterhornneurone im Vergleich zu Effekten auf Vorderhornneurone deutlich geringer ausfallen.<sup>110-112</sup> Des Weiteren wird ein direkt hemmender Einfluss auf die motorische Endplatte diskutiert, worüber Inhalationsanästhetika zu einer Relaxierung der Skelettmuskulatur führen.<sup>113</sup> Sevofluran verstärkt und verlängert die Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien, deren Dosisbedarf durch einen MAC-Wert von 1 um ca. 30% vermindert wird.<sup>108</sup>

Neben diesen gewünschten anästhetischen Wirkungen führt Sevofluran zu einer dosisabhängigen Depression des kardiovaskulären und des respiratorischen Systems. Es hat eine negativ inotrope Wirkung am Herzen, führt zur Senkung des peripheren Widerstandes und damit zu einer Reduktion des kardialen Sauerstoffverbrauches sowie zu einer dosisabhängigen Abnahme des arteriellen Mitteldruckes, das Herzminutenvolumen und die Herzfrequenz bleiben dabei nahezu unbeeinträchtigt.<sup>105,108</sup> Sevofluran führt über eine Verminderung des zentralen Atemantriebes dosisabhängig zur Atemdepression.<sup>108</sup> Weitere unerwünschte Wirkungen von Sevofluran sind postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV), für deren Auftreten die Anwendung volatiler Anästhetika den höchsten Risikofaktor darstellt.<sup>114</sup> Von der Fachinformation wird angegeben, dass sie bei über einem von zehn Behandelten auftritt.<sup>115</sup>

## **2.5 Fragestellung und Zielsetzung**

Im Rahmen dieser Studie soll untersucht werden, inwiefern sich der nozizeptive Flexorenreflex als Surrogatparameter zum Monitoring der chirurgischen Immobilität während einer Allgemeinanästhesie mit Sevofluran eignet. Für die Eignung der NFR-Schwelle als Surrogatparameter gilt als notwendige Bedingung, dass sie empfindlich gegenüber den Substanzen ist, deren Effekte sie voraussagen soll.<sup>60</sup> Zahlreiche Studien belegen den Einfluss von Analgetika auf die NFR-Schwelle.<sup>93,116-120</sup> Auch für das primär hypnotisch wirksame intravenöse Anästhetikum Propofol konnte gezeigt werden, dass es zu einem Anstieg der NFR-Schwelle

führt.<sup>67</sup> Fraglich ist, ob das Inhalationsanästhetikum Sevofluran einen ähnlichen Einfluss auf den NFR besitzt und wie sich die Schwelle unter den bei einer Allgemeinanästhesie üblichen, höheren Konzentrationen verhält. Daraus ergibt folgende Fragestellung:

*1. Gibt es eine Korrelation der Sevofluran-Konzentration mit der NFR-Schwelle und bleibt diese Korrelation auch unter höheren, klinisch relevanten Konzentrationen bestehen?*

Die Konzentrationsabhängigkeit mit Sevofluran ist nur eine notwendige, jedoch nicht ausreichende Bedingung um die NFR-Schwelle als einen aussagekräftigen Surrogatparameter für die Unterdrückung der spinalen Reagibilität anzusehen. Als primäres Surrogat für die Unterdrückung der spinalen Reagibilität wird unter Allgemeinanästhesie die fehlende Bewegungsreaktion auf Schmerzreize verwendet,<sup>1,7</sup> da diese im Vergleich zu vegetativen Reaktionen eine höhere Spezifität aufweist.<sup>62</sup> Somit kann als Voraussetzung für einen Surrogatparameter seine Korrelation mit dem Auftreten oder Ausbleiben von motorischen Reaktionen auf Schmerzreize gesehen werden.<sup>60</sup> Zur Analyse der Korrelation zwischen der NFR-Schwelle und dem Auftreten motorischer Reaktionen auf Schmerzreize, sowie zur Beurteilung der Qualität dieser Korrelation lässt sich die Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_K$ ) der NFR-Schwelle für Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize untersuchen. Dies führt zu folgender, zweiter Fragestellung:

*2. Lässt sich anhand der NFR-Schwelle eine Vorhersage über das Auftreten oder Ausbleiben einer Bewegungsreaktion auf einen Schmerzreiz unter Sevofluran-Mononarkose treffen?*

Der BIS wurde entwickelt um die konzentrationsabhängigen Effekte von Anästhetika abzubilden. Als kortikaler Surrogatparameter gilt er als etablierter Standard zur Bestimmung der Narkosetiefe. Hingegen ist seine Eignung Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize vorherzusagen und somit auch als Surrogatparameter für die Unterdrückung der spinalen Reagibilität zu fungieren als eingeschränkt zu beurteilen.<sup>40,59</sup> Dennoch zeigte sich in einer vorhergehenden Studie, dass der BIS unter Propofol-Mononarkose eine mit der NFR-Schwelle vergleichbare Vorhersagekraft von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize besitzt.<sup>67</sup> Die Unterdrückung motorischer Reaktionen durch Sevofluran wird hauptsächlich auf Rückenmarksebene vermittelt.<sup>1</sup> Es lässt sich daher annehmen, dass die NFR-Schwelle als

spinaler Parameter Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize besser vorhersagt, als der kortikale Parameter BIS. Folglich lautet die dritte Fragestellung:

*3. Wie präzise ist die NFR-Schwelle in ihrer Vorhersage von Bewegungsreaktionen auf einen Schmerzreiz im Vergleich zu Vorhersagen anhand von BIS oder der endtidalen Sevofluran-Konzentration unter Sevofluran-Mononarkose?*

Die Untersuchung dieser Fragestellungen erfolgte im Rahmen dieser Arbeit anhand einer Probandenstudie mit 14 Teilnehmern, welche eine Sevofluran-Mononarkose in stufenweise steigenden Konzentrationen erhielten. Währenddessen erfolgte eine kontinuierliche Messung des NFR sowie des BIS und eine wiederholte Applikation eines elektrischen Schmerzreizes, welcher in der Intensität einem Hautschnitt entsprach.

## **3 Methodik**

### **3.1 Probanden**

Nach Zustimmung der Ethikkommission des Landes Berlin wurde die Studie an 14 Probanden durchgeführt. Nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung über Ziel, Zweck, Ablauf und Risiken der Studie, sowie Beantwortung eventuell auftretender Fragen wurde von allen Teilnehmern eine schriftliche Einwilligung eingeholt. Um zyklusabhängige Schwankungen der Reflexschwelle bei Frauen auszuschließen,<sup>121</sup> wurden nur männliche Probanden in die Studie eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien setzten voraus, dass es sich um volljährige, einwilligungsfähige, freiwillige und gesunde Studienteilnehmer handelte. Nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) sollten die Probanden als Status ASA 1 eingestuft sein, was einen gesunden Menschen ohne organische Pathologien beschreibt.<sup>122</sup> Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren schwerwiegende oder leichte Allgemeinerkrankungen, Muskelerkrankungen, Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems, Drogenkonsum oder Einnahme zentralnervös wirksamer Medikamente, Auftreten maligner Hyperthermie in der Blutsverwandtschaft, Erkrankungen mit erhöhtem Aspirationsrisiko (z.B. Adipositas mit BMI >30) und Gegenanzeigen bzw. bereits aufgetretene Unverträglichkeiten gegenüber Sevofluran.

### **3.2 Probandenvorbereitung und Nachsorge**

Alle Probanden erfüllten die für Narkosedurchführung notwendigen allgemein gültigen Kriterien der Nüchternheit; eine Nahrungs- sowie Nikotinkarenz von 6 Stunden und sie hatten in den letzten 2 Stunden vor Messbeginn keine klaren Flüssigkeiten zu sich genommen.<sup>123</sup> Zudem wurde innerhalb von 48 Stunden vorher die Einnahme von Schmerzmitteln, innerhalb von 24 Stunden vorher der Konsum von Alkohol und innerhalb von 6 Stunden vorher das Kauen von Kaugummi untersagt, um eine Verfälschung der Messergebnisse zu verhindern.<sup>77,124</sup> Die Probanden wurden gebeten sich am Tag der Messung keiner intensiven körperlichen Belastung auszusetzen und sich nicht ausgiebig sportliche zu betätigen.<sup>125</sup> Gemäß der Richtlinien für ambulante Narkosen wurden die Probanden nach Beendigung der Messung für weitere zwei Stunden überwacht, anschließend von einer volljährigen Person abgeholt, nach Hause gebracht und 24 Stunden betreut.<sup>126</sup> Sie wurden darauf hingewiesen in den darauffolgenden 24 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen, keinen Alkohol zu trinken und keine Verträge zu unterschreiben.

### 3.3 Messaufbau und Messablauf

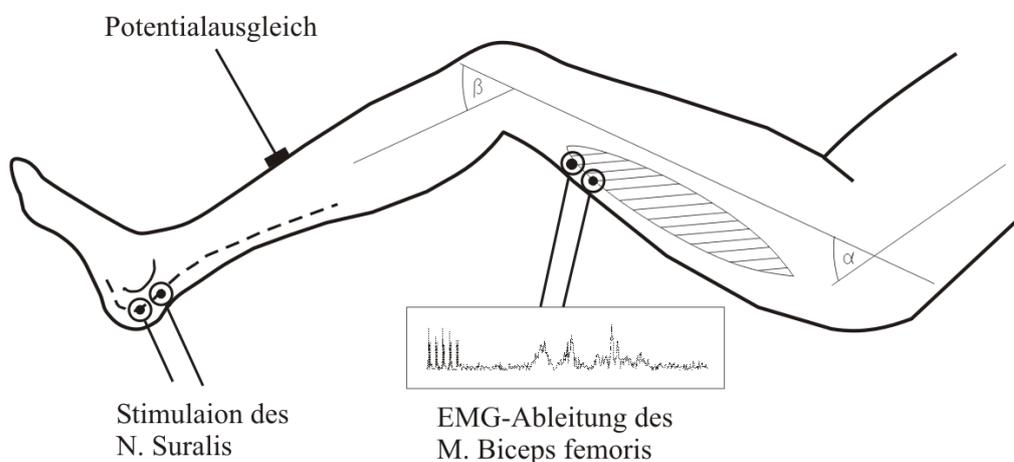
Die Messung erfolgte in Krankenhausbetten in Operationssälen der Charité Campus Mitte. Zur Minimierung des Einflusses zirkadianer Schwankungen der NFR-Schwelle auf die Ergebnisse fanden alle Messungen nachmittags im Zeitraum von 15 bis 19 Uhr statt.<sup>127</sup> Während der gesamten Messung wurde für eine angenehme Atmosphäre mit gedämpftem Licht, minimiertem Geräuschpegel und wohltemperiertem Raumklima gesorgt. Die Probanden befanden sich in bequemer Rückenlage bei 60° Hüft- und 50° Kniebeugung nach der Neutral-Null-Methode (Abb. 1).

Am Anfang erfolgte eine 15-minütige Messung des NFR im Wachzustand, sowie die Messung der Vitalparameter und des BIS. Dann begann die Sevofluranzufuhr mit 10minütlich schrittweise erhöhten Konzentrationen. Auf jeder dieser Stufen erfolgte eine Testung des Bewusstseinszustandes durch Ansprache und bei Bewusstlosigkeit eine Testung der Reagibilität auf Schmerzreize. Bei Ausbleiben von Reaktionen auf die Schmerzreize wurde nach drei weiteren Konzentrationsstufen die Sevofluranzufuhr beendet. Die Reflexmessung sowie die Messung des BIS wurde bis zur Wiederkehr der Reaktion auf Ansprache fortgesetzt.

### 3.4 NFR-Messung

Die NFR-Messung erfolgte nach dem von Willer 1977 erstmals beschriebenen Messaufbau.<sup>69</sup> Zur Auslösung des NFR am linken Bein wurde der Nervus suralis dorsal des Malleolus lateralis über Oberflächenelektroden stimuliert. Zur Minimierung des Hautwiderstandes auf Werte unter 2 k $\Omega$  wurde die Epidermis zuerst mit Sandpapier, dann mit Abrasionsgel (OneStep EEG-Gel, H+H Medizinprodukte GbR, D) oberflächlich abradiert und anschließend mit Desinfektionsspray (Softasept N, B. Braun, Melsungen AG, Deutschland) entfettet. Die selbstklebenden Doppelelektrodenpflaster (Elektrodenabstand 30 mm) wurden auf das vorbereitete Hautareal platziert, mit den Stimulationselektroden verbunden und mit Klebepflaster sowie elastischen Binden fixiert. Der Stimulus bestand aus einer Serie von fünf Rechteckreizen mit einer Dauer von einer Millisekunde (ms) und einem Abstand von 4 ms bei einer Frequenz von 200 Hz (2x DS5, Digitimer Ltd, Herfordshire, England). Diese Stimulation wird als singulärer, stechender Schmerzreiz wahrgenommen. Um die Erwartungshaltung des Probanden zu reduzieren und die Vorhersagbarkeit des Stimulus zu vermeiden wurde ein randomisiertes Interstimulationsintervall von 8 bis 12 s gewählt.<sup>128</sup>

Zur Detektion der Muskelantwort wurde ein Elektromyogramm (EMG) über Oberflächenelektroden am Muskelsehnenübergang des Caput brevis des linken Musculus biceps femoris 10 cm proximal der Fossa poplitea abgeleitet. Vorher wurde das entsprechende Hautareal rasiert und mittels des oben beschriebenen Verfahrens behandelt. Prätibial wurde eine Erdungselektrode angebracht. Ausgewertet wurde der EMG-Ausschlag im Poststimulationsintervall von 90 bis 150 ms.<sup>129</sup> Die detektierten elektromyographischen Signale wurden über einen Verstärker (g.BSamp, g.tec, Schiedberg, Österreich) gefiltert (Tiefpass 1 kHz, Hochpass 2 Hz) und 10.000-fach amplifiziert. Die Digitalisierung erfolgte mit Hilfe eines Analog-Digitalumwandlers (Mikro 1401 mk II, CED Ltd, Cambridge, England) bei einer Samplerate von 5 kHz. Anschließend wurden die Daten an einen Computer weitergeleitet und die Amplitude der Reflexantwort im Poststimulationsintervall von 90 bis 150 ms mit der Software Signal 3.10 (CED Ltd., Cambridge, UK) analysiert. Bei der EMG-Ableitung wurde ein Grundrauschen von maximal 5  $\mu\text{V}$  akzeptiert, bei darüber liegenden Werten die Stimulationsbedingungen optimiert.



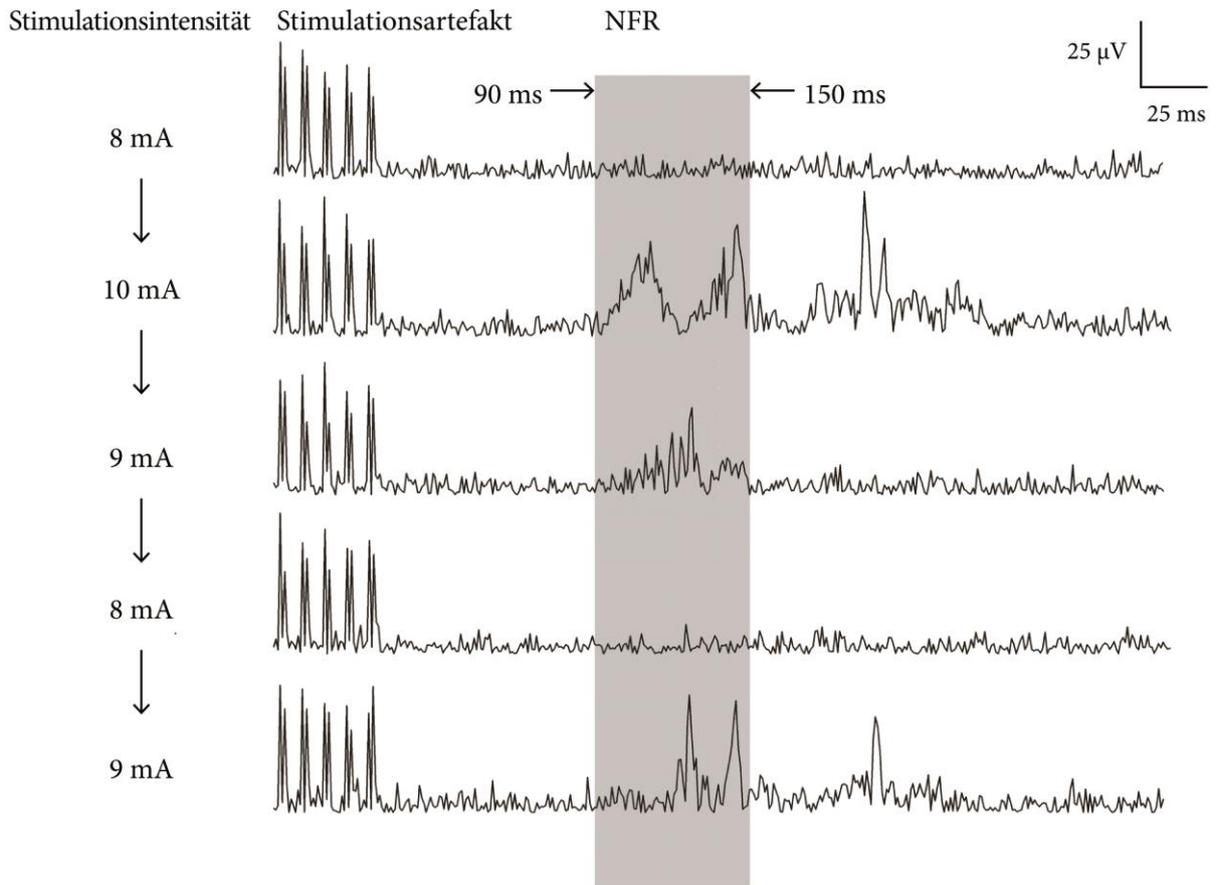
**Abbildung 1: Messaufbau zur Bestimmung des nozizeptiven Flexorenreflexes.** Skizziert ist die Position der Probanden während der Messung. Der Grad der Hüft- und Kniebeugung nach der Neutral-Null-Methode beträgt für  $\alpha$   $60^\circ$  und für  $\beta$   $50^\circ$ . Die schematische Darstellung zeigt die Platzierung der Stimulationselektroden im Verlauf des N. suralis dorsal des Malleolus lateralis, sowie der Ableitungselektroden über dem M. biceps femoris und die prätibiale Erdungselektrode zum Potentialausgleich.

### 3.5 Definition des NFR und der NFR-Schwelle

Als Kriterium, ob ein NFR stattgefunden hat, wurde der Intervall-Peak Z-Score verwendet. Dabei wurde eine EMG-Antwort mit einem Intervall Peak Z-Score von größer 10,32 im Poststimulationsintervall als NFR definiert.<sup>129</sup> Dieser Wert entspricht einer maximalen Reflexamplitude, die mindestens 10,32 Standardabweichungen über dem durchschnittlichen Grundrauschen liegt.

$$\text{Intervall Peak-Z-Score} = \frac{(\text{maximale Amplitude im Intervall} - \text{Mittelwert des Grundrauschens})}{\text{Standardabweichung des Grundrauschens}}$$

Als NFR-Schwelle wurde die Stimulations-Stromstärke definiert, die mit 50%iger Wahrscheinlichkeit eine Reflexantwort auslöst.<sup>130</sup> Die Bestimmung der NFR-Schwelle erfolgte mittels eines kontinuierlich messenden Computeralgorithmus auf Grundlage einer up-down-staircase-Methode.<sup>130</sup> Dabei wurde die auf den elektrischen Stimulus folgende myographische Antwort daraufhin analysiert, ob ein NFR stattgefunden hatte oder nicht. In Abhängigkeit davon wurde die Stärke des folgenden Reizes angepasst. Lag im EMG der Intervall Peak Z-Score im Poststimulationsintervall unter 10,32 wurde die Intensität des nächsten Reizes erhöht, lag er über 10,32 wurde sie erniedrigt (Abb. 2). Anschließend wurde aus den jeweils applizierten Stromstärken und den zugehörigen Reflexantworten mittels logistischer Regression die Reflexschwelle geschätzt. Beginnend mit einer Stimulationsintensität von 1 mA erhöhte sich die Stromstärke zunächst in 4-mA-Schritten bis zur Auslösung einer Reflexantwort. Die Stimulationsintensität wurde in Schritten von 4 bis 0,25 mA verändert, wobei die Größe der Änderung in Abhängigkeit von der Stabilität der Reflexschwelle reguliert wurde. Diese Methode der automatischen Schwellenbestimmung hat den Vorteil, dass sie im Gegensatz zur Staircase-Methode nach dem Standard-Modell eine kontinuierliche Messung der Reflexschwelle ermöglicht.<sup>131</sup>



**Abbildung 2: Automatische Bestimmung der NFR-Schwelle.** Dargestellt ist die elektromyographisch abgeleitete Muskelantwort auf den applizierten Reiz mit entsprechender Stromstärke. In Abhängigkeit des berechneten Z-Scores im Messfenster von 90 bis 150 ms des analysierten EMG-Signals (grau hinterlegt) erfolgt anschließend eine Erhöhung bzw. Erniedrigung der Stimulationsintensität des Folgereizes.

### 3.6 BIS-Monitoring

Für die Dauer der gesamten Messung wurde bei jedem Proband der BIS gemessen. Dazu wurden die Oberflächenklebeelektroden (Modell Quatro, BIS Sensor XP Elektrode, Aspect Medical Systems, inc., Newton, USA) frontotemporal befestigt. Zur Verminderung des hauteigenen Widerstandes wurde die Haut an diesen Stellen zuvor mit Sterilium (Softasept N, B. Braun, Melsungen AG, Deutschland) entfettet. Der Elektrodenwiderstand wurde anhand der automatischen Sensorkontaktprüfung laut des Herstellers auf unter 7,5kΩ gehalten. Die vom A200 Monitor berechneten BIS-Werte wurden kontinuierlich aufgezeichnet.

### **3.7 Reaktionsprotokoll auf verbale und Schmerzreize**

Zur Kontrolle des Bewusstseins und der Immobilität der Probanden wurde während der gesamten Messung die Reaktion auf verbale bzw. schmerzhaft Reize überprüft. Dazu wurde der Proband zunächst einmalig, dann wiederholt laut namentlich angesprochen, bzw. leicht an der Schulter gerüttelt. Zeigte sich keine Reaktion auf einmalige oder laut wiederholte Ansprache oder leichtes Rütteln, wurde ein Schmerzreiz appliziert. Der Schmerzreiz erfolgte mittels tetanischer Stimulation des Nervus ulnaris. Dazu wurden ventral an der ulnaren Seite des rechten Unterarms zwei Klebeelektroden befestigt, mit den beiden Stimulationselektroden eines handelsüblichen Relaxometers (Innervator, Fisher & Paykel Electronics Ltd, Auckland, New Zealand) verbunden und bei einer Stromstärke von 80 mA für 30 s tetanisch stimuliert. Dieser tetanische Schmerzreiz ist in seiner Intensität in etwa mit der eines Hautschnittes vergleichbar.<sup>132</sup> Der Proband wurde in fünfminütigem Abstand – das heißt zweimalig auf jeder Narkosestufe – auf seine Reaktionen getestet. Sobald der Proband auf einen Stimulus verbal oder in anderer Art reagierte, wurde dies als positive Reaktion gewertet und die Testung an dieser Stelle abgebrochen. Bei der Beurteilung der Reaktion auf den Schmerzreiz wurde jegliche Bewegung, unabhängig davon, ob es sich dabei um unspezifische oder gezielte Abwehrreaktionen handelte, als positive Antwort gewertet. Als Bewusstseinsverlust wurde jener Zeitpunkt definiert, zu welchem der Proband nicht mehr auf laut wiederholte verbale Ansprache oder leichtes Rütteln reagierte. Die Testung wurde dabei bei jedem Probanden während der gesamten Messung von demselben Untersucher durchgeführt. Die Auswertung erfolgte gesondert für die zwei Testkriterien Reaktion auf Ansprache und Reaktion auf Schmerzreiz.

### **3.8 Sevofluran Applikation und Narkoseüberwachung**

Während der gesamten Messung wurden die Vitalparameter mit den für Allgemeinanästhesie üblichen Überwachungsgeräten kontrolliert und aufgezeichnet. Dazu gehören eine Pulsoxymetrie zur Bestimmung von Puls und Sauerstoffsättigung, ein 3-Punkt-EKG zur Messung der Herzfrequenz, eine automatische, nichtinvasive Intervallblutdruckmessung mittels Blutdruckmanschette alle 5 Minuten, sowie eine festsitzende Narkosemaske zur Bestimmung des endtidalen CO<sub>2</sub>-Gehaltes. Um Hypoventilation, sowie Schwankungen des endtidalen CO<sub>2</sub>-Gehaltes unter höheren Narkosegaskonzentrationen zu vermeiden, erfolgte bei einigen Probanden die Anwendung des Esmarch-Handgriffs, bzw. zusätzlich der Einsatz eines Guedel-Tubus und/oder eine assistierte Maskenbeatmung. Jeder Proband erhielt eine periphere Venenverweilkanüle am linken Handrücken. Zum Ausgleich der durch die Nüchternheit und

Dauer der Messung erzeugten Hypovolämie wurde eine Infusion von 500 ml Vollelektrolytlösung verabreicht. Die Sevofluran-Applikation erfolgte über eine festsitzende, mit Gummibändern fixierte Gesichtsmaske mit Narkosebeatmungsgerät (Primus, Dräger Medical, Lübeck, Deutschland). Die kontinuierlich anhand des spektrophotometrischen Infrarot-Analysators des Anästhesiemonitors (iMM Anesthesia Monito, Datex Ohmeda S/5 FM, Helsinki, Finnland) bestimmte endtidale Sevofluran-Konzentration wurde im Abstand von je 10 min in 0,2 Volumenprozent (Vol%)-Schritten erhöht. Zur rascheren Anflutung von Sevofluran während der Konzentrationserhöhung wurden jeweils zu Beginn der einzelnen Stufen 2 bis 3 min höhere inspiratorische Konzentrationen eingestellt. Nach dem Verlust der Reaktion auf schmerzhaft stimuli wurden 3 weitere Konzentrationserhöhungs-Schritte durchgeführt, bevor die Sevofluranzufuhr beendet wurde.

### **3.9 Statistische Datenauswertung**

Alle aufgezeichneten Daten für Vitalparameter, Sevofluran-Konzentration, BIS- und NFR-Schwellen-Werte wurden in pseudonymisierter Form gemäß den Richtlinien von good clinical practice (GCP) und den Vorschriften des Datenschutzbeauftragten der Charité gespeichert und archiviert.

#### **3.9.1 Vergleich der individuellen Messwerte der drei Parameter für ausbleibende und stattfindende Reaktion**

In der Studie wurden die gewonnenen Messwerte von NFR-Schwelle, BIS und endtidaler Sevofluran-Konzentration jeweils für stattfindende und ausbleibende Reaktion sowohl auf Ansprache als auch auf Schmerzreiz miteinander verglichen. Zum Vergleich der Parameter hinsichtlich ihres Verhaltens bei Reaktion bzw. fehlender Reaktion auf Ansprache wurden anhand eines gepaarten T-Testes jeweils die individuellen Mittelwerte der drei Parameter vor Bewusstseinsverlust mit denen nach Bewusstseinsverlust verglichen. Zum Vergleich der Parameter hinsichtlich ihres Verhaltens bei Reaktion bzw. ausbleibender Reaktion auf Schmerzreiz dienten nur die gemessenen Werte nach Bewusstseinsverlust. Davon wurden die Werte für stattfindende und ausbleibende motorische Reaktionen anhand eines gepaarten t-Tests miteinander verglichen. Es wurden für jeden des oben beschriebenen Reaktionstestes die unmittelbar vor dem Test gemessenen Werte verwendet, um die Beeinflussung der Analysedaten durch die Testung selbst zu verhindern.

### 3.9.2 Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeiten, $P_K$ -Werte

Zur Beurteilung der Zuverlässigkeit der einzelnen Parameter in ihrer Vorhersage von fehlender bzw. stattfindender Reaktion auf Ansprache oder Schmerzreiz wurden jeweils die Vorhersagewahrscheinlichkeiten ( $P_K$ -Werte) für jeden Studienteilnehmer und jede Methode berechnet. Der  $P_K$ -Wert (englisch „prediction probability“) wurde 1996 von Smith entwickelt und dient als Maß für die Assoziation zwischen einer stetigen und einer ordinalen Variablen.<sup>133</sup> In dieser Analyse also für die Assoziation der einzelnen Parameter mit ausbleibender oder stattfindender Reaktion. Der  $P_K$ -Wert kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein  $P_K$ -Wert von 1 für die 100-prozentige Unterscheidung zwischen Reaktion und Nicht-Reaktion steht. Ein  $P_K$ -Wert von 0,5 bedeutet eine Unterscheidungswahrscheinlichkeit von 50%, also einem reinen Zufallsergebnis.  $P_K$ -Werte von unter 0,5 beschreiben einen inversen Zusammenhang des Parameters mit dem Reaktionsverhalten. Die Bestimmung der individuellen  $P_K$ -Werte erfolgte nach dem für Microsoft Excel entwickelten Macro PKMACRO wie von Smith et al. beschrieben.<sup>133</sup> Standardfehler wurden nach der Jackknife-Methode berechnet.

Zum Vergleich der individuellen  $P_K$ -Werte der drei Parameter wurde ein Friedman-Test mit einem post-hoc-Test nach Dunn angewandt. Die große interindividuelle Varianz der Werte für die NFR-Schwellen machte eine Normierung erforderlich. Im Hinblick auf einen klinischen Einsatz der Methode erschien ein Verzicht der Reflexmessung an wachen Patienten von Vorteil. Daher erfolgte bei der Berechnung der  $P_K$ -Werte für Reaktion auf einen Schmerzreiz die Normierung auf den zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlusts gemessenen Wert der Reflexschwelle. Zur Berücksichtigung der Altersabhängigkeit der Sevofluran-Wirkung wurden zusätzlich Werte mit altersangepasster minimaler alveolärer Konzentration analysiert.<sup>134</sup>

Um die verschiedenen Methoden in ihrer Vorhersagegenauigkeit von Reaktion auf Ansprache bzw. einen Schmerzreiz zu vergleichen, wurde die Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  für die nicht normierte bzw. die normierte NFR-Schwelle, den BIS und die endtidale Sevofluran-Konzentration für das gesamte Probandenkollektiv berechnet. Die hier verwendete  $P_K$ -Statistik basiert auf der Annahme unabhängiger Daten, wie sie in unserem Studienmodell aufgrund der Mehrfachstimulation eines einzelnen Probanden nicht vorlagen. Da jedoch keine vergleichbare Statistik für nicht-unabhängige Daten existiert, wurde sie in dieser Studie – wie auch schon von anderen Untersuchern beschrieben – dennoch angewandt. Als Folge sind die berechneten Standardfehler in dieser Analyse möglicherweise unterschätzt worden, falls die intraindividuelle Variabilität unter der interindividuellen liegt und überschätzt worden im umgekehrten Fall. Die

statistische Testung der Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeiten  $P_K$  erfolgte anhand des von Smith et al beschriebenen Macro (PKDMACRO) für Microsoft Excel.<sup>133</sup>

### 3.9.3 Pharmakokinetisch-pharmakodynamisches Modell

Zur Ermittlung einer Konzentrations-Wirkungs-Beziehung zwischen der Sevofluran-Konzentration und dem Effekt auf die NFR-Schwelle sowie den BIS-Wert wurde ein pharmakokinetisch-pharmakodynamisches (PK/PD) Modell verwendet. Die end-expiratorische Konzentration volatiler Anästhetika entspricht annähernd ihrer Konzentration im arteriellen Blut. Zwischen der maximalen Wirkstoffkonzentration im Blut und dem maximalen Effekt – messbar z.B. durch EEG-Parameter – kommt es zu einer zeitlichen Verzögerung, wodurch zwischen Anflutung und Abflutung ein Hystereseverhalten entsteht. Zum Ausgleich dieser Verzögerung wird in empirischen PK/PD-Modellen ein fiktives Effektkompartiment eingeführt. Die Konzentration des Anästhetikums im Effektkompartiment entspricht dabei der hypothetischen Konzentration an seinem Wirkort. Zur Beschreibung der Äquilibration zwischen alveolärer Konzentration ( $C_{et}$ ) und der Konzentration im Effektkompartiment ( $C_{eff}$ ) wurde die Äquilibrationskonstante  $k_{e0}$  eingeführt. Diese Konstante ist für jedes Anästhetikum spezifisch, unterliegt aber gleichzeitig einer großen interindividuellen Variabilität. In dieser Studie wurde der  $k_{e0}$ -Wert für die NFR-Schwelle sowie den BIS bestimmt und nach folgender Formel zur Bestimmung der Effektkompartiment-Konzentration aus der jeweiligen endtidalen Sevofluran-Konzentration berechnet:

$$\frac{dC_{eff}}{dt} = (C_{et} - C_{eff}) \times k_{e0}$$

Zur Untersuchung der Pharmakodynamik werden die berechneten Effektkompartiment-Konzentrationen gegen den Effekt des Anästhetikums – in dieser Studie die NFR-Schwelle und den BIS-Wert – untersucht. Das hier verwendete  $E_{max}$ -Modell beschreibt die Dosis-Wirkungskurve anhand einer sigmoidalen, so genannten Hill-Funktion. Es ist charakterisiert durch die Parameter Ausgangswert ( $E_0$ ) ohne Anästhetikaeffekt, Maximalwert ( $E_{max}$ ) bei maximalem Effekt, sowie den Steigungsfaktor ( $\lambda$ ), der die Steilheit der Funktion angibt. Der  $EC_{50}$ -Wert gibt die Anästhetikakonzentration bei 50% des Maximaleffektes ( $E_{max}$ ) an. Die Korrelation zwischen der Sevofluran-Effektkompartiment-Konzentration und der NFR-Schwelle bzw. dem BIS-Wert wurde jeweils anhand des  $E_{max}$ -Modells nach folgenden Formeln ermittelt:

NFR-Schwelle:

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

BIS:

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

Die pharmakokinetische Auswertung erfolgte mit dem Softwareprogramm NONMEM (University of San Francisco, San Francisco, USA), das nicht-lineare Regressionsmodelle an erhobene Daten mittels eines „Maximum likelihood“-Algorithmus’ anpasst. Hierbei wird davon ausgegangen, dass sich aus den in der Messung gewonnenen Daten mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit die wahren Daten des PK/PD-Modell abschätzen lassen. Es gründet auf der Annahme, dass tatsächliche pharmakokinetische Parameter eines Individuums sich aus einem populationstypischen Mittelwert und einer individuumstypischen Abweichung zusammensetzen. Durch das Programm werden anhand der erhobenen Daten unter Berücksichtigung verschiedener beeinflussender Effekte pharmakokinetische Populationsparameter abgeschätzt. Es werden feste Effekte von zufällig verteilten inter- und intraindividuellen Effekten unterschieden. Zur Berücksichtigung dieser zufälligen Effekte wurde ein kombiniertes Fehlermodell verwendet. Zur Beschreibung der interindividuellen Variabilität ( $\eta$ ), die die Differenz zwischen dem für das Individuum charakteristischen und dem populationstypischen Wert ausdrückt, wurde ein exponentielles Fehlermodell angewandt. Abweichungen der vom Modell vorhergesagten Werte von den tatsächlich gemessenen Werten wurden als intraindividuelle Variabilität ( $\epsilon$ ) bezeichnet und mit einem additiven Fehlermodell berechnet.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Allgemeine Ergebnisse**

Es nahmen insgesamt 14 männliche Probanden im Alter von 23 bis 30 Jahren an der Studie teil. Im Median lag die Körpergröße bei 185 cm (Range 174–192 cm) und das Körpergewicht bei 75 kg (Range 61–90 kg).

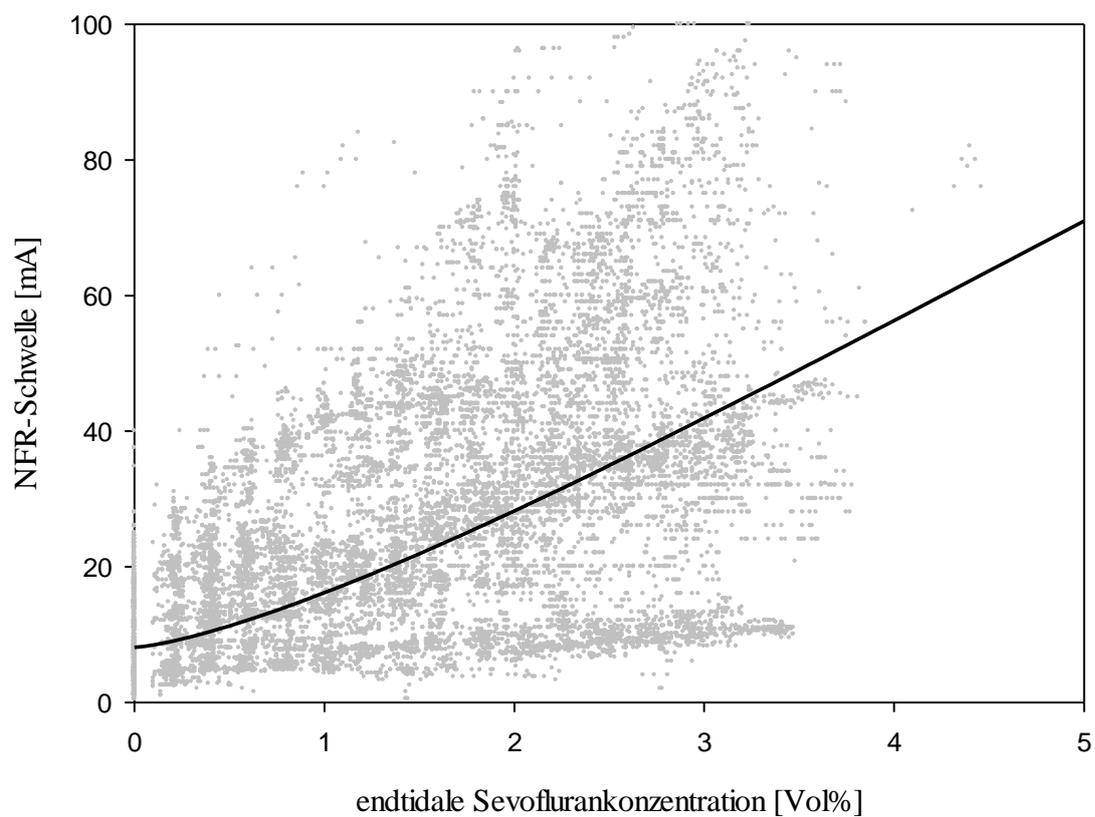
Während der gesamten Messung konnten auch unter höheren Sevofluran-Konzentrationen keine relevanten Schwankungen im arteriellen Blutdruck, der Herzfrequenz, dem endtidalen CO<sub>2</sub> sowie der arteriellen Sauerstoffsättigung beobachtet werden. Bei 8 von 14 Probanden wurde ein Guedel-Tubus zum Offenhalten der oberen Atemwege eingesetzt.

Der Bewusstseinsverlust trat im Median bei einer endtidalen Sevofluran-Konzentration von 1,6 Vol% (Range 0,8–2,0 Vol%) auf. Der Verlust motorischer Reaktionen auf einen Schmerzreiz lag bei einer medianen endtidalen Sevofluran-Konzentration von 2,6 Vol% (Range 2,2–3,0 Vol%).

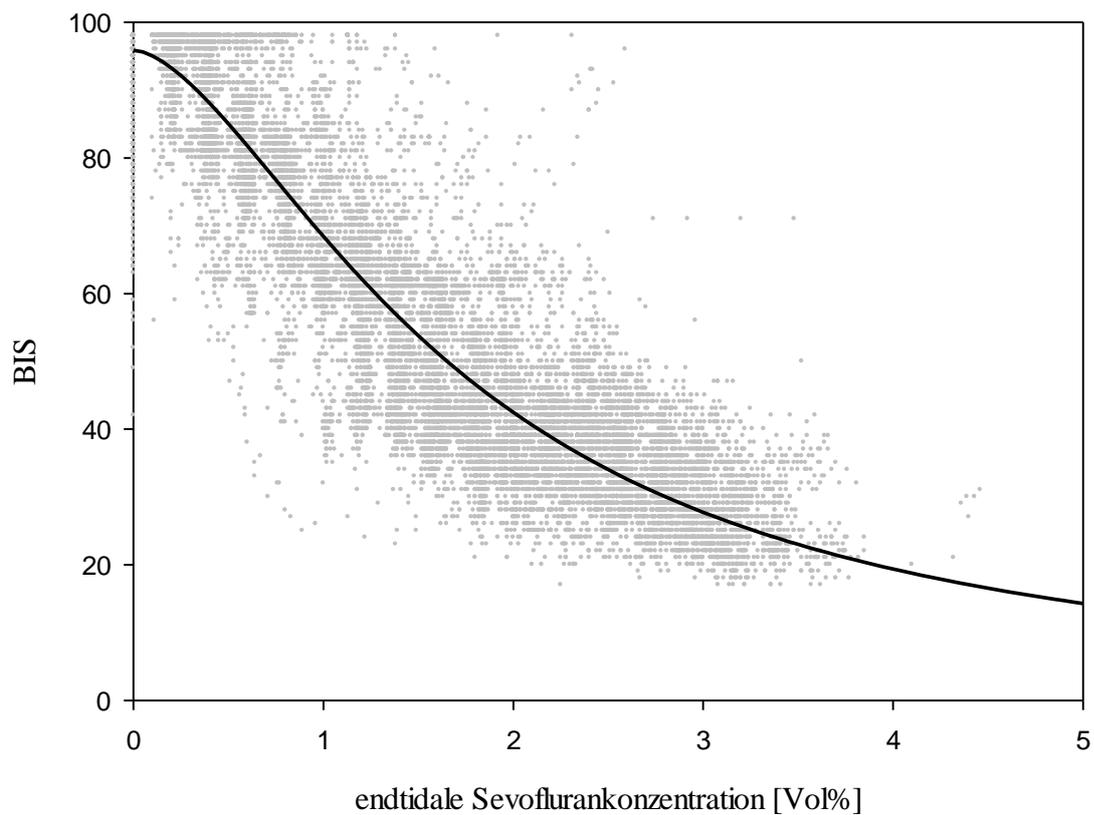
Bei allen Studienteilnehmern konnte ein NFR ausgelöst und die Bestimmung der NFR-Schwelle durchgeführt werden. Bei einem Probanden kam es unter Einfluss von Sevofluran zu technischen Problemen bei der Reflexstimulation, die zum Abbruch der Messung führten. Er wurde nachträglich von der Auswertung ausgeschlossen.

### **4.2 Konzentrationsabhängige Wirkung von Sevofluran auf NFR-Schwelle und BIS**

Unter dem Einfluss von Sevofluran kam es konzentrationsabhängig zu einem Anstieg der NFR-Schwelle und einem Abfall des BIS-Wertes. Die individuellen Messwerte sowie der Gesamtfit aller Daten sind in Abbildung 3 und 4 dargestellt. Die im pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Modell berechneten Werte sind in Tabelle 1 dargestellt.



**Abbildung 3: Gesamtfit für die NFR-Schwelle.** Konzentrations-Wirkungs-Beziehung der NFR-Schwelle in Abhängigkeit von der endtidalen Sevofluran-Konzentration anhand eines sigmoidalen Effektmodells. Dargestellt sind die einzelnen Messwerte aller Probanden (graue Punkte) sowie der Gesamtfit aller Datenpunkte (schwarze Linie).



**Abbildung 4: Gesamtfit für den BIS.** Konzentrations-Wirkungs-Beziehung des Bispektralindex in Abhängigkeit von der endtidalen Sevofluran-Konzentration anhand eines sigmoidalen Effektmodells. Dargestellt sind die einzelnen Messwerte aller Probanden (graue Punkte) sowie der Gesamtfit aller Datenpunkte (schwarze Linie).

	<b>NFR-Schwelle</b>	<b>BIS</b>
	<b>MW ± SD</b>	<b>MW ± SD</b>
<b><math>k_{e0}</math> [min<sup>-1</sup>]</b>	0,22 ± 0,02	0,20 ± 0,03
<b><math>E_0</math></b>	8,11 ± 0,38 [mA]	
<b><math>E_{max}</math></b>	440 ± 1,38 [mA]	95,9 ± 0,66
<b>EC50 [Vol%]</b>	18,6 ± 0,54	1,74 ± 0,07
<b><math>\lambda</math></b>	1,36 ± 0,34	1,65 ± 0,11

***Tabelle 1: PK/PD-Werte.** Dargestellt sind die im PK/PD-Modell berechneten Werte mit Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). Für den BIS zeigte sich, dass durch die Einführung eines von  $E_{max}$  unabhängigen Parameters  $E_0$  keine Verbesserung des Fits erreicht werden konnte. Der Unterschied zwischen den  $k_{e0}$ -Werten für NFR-Schwelle und BIS war nicht signifikant.*

### **4.3 Vorhersage von Reaktion auf Ansprache**

#### **4.3.1 Individuelle Mittelwerte der drei Parameter für stattfindende und ausbleibende Reaktion**

Die individuellen Mittelwerte der drei Parameter NFR-Schwelle, BIS und endtidaler Sevofluran-Konzentration zum Zeitpunkt stattfindender Reaktion auf Ansprache waren signifikant niedriger als die gemessenen Mittelwerte bei ausbleibender Reaktion ( $p < 0,01$ ). Der Median sowie der Range der Mittelwerte der einzelnen Probanden vor sowie nach Bewusstseinsverlust sind für die drei Parameter in Tabelle 2 dargestellt.

	Stattfindende Reaktion auf Ansprache	Ausbleibende Reaktion auf Ansprache
NFR-Schwelle [mA]	12,0 (4,2–29,1)	36,2 (9,0–64,2)
BIS	87,5 (77,8–92,6)	38,6 (34,4–51,4)
Sevofluran-Konzentration [Vol%]	0,4 (0,1–0,6)	2,1 (1,8–2,4)

**Tabelle 2: Individuelle Mittelwerte für Reaktion auf Ansprache.** Dargestellt sind für jeden Parameter der Median und Range, über den die individuellen Mittelwerte der Probanden zum Zeitpunkt stattfindender und ausbleibender Reaktion auf Ansprache verteilt sind. Der Vergleich der Mittelwerte zeigte einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,01$ ).

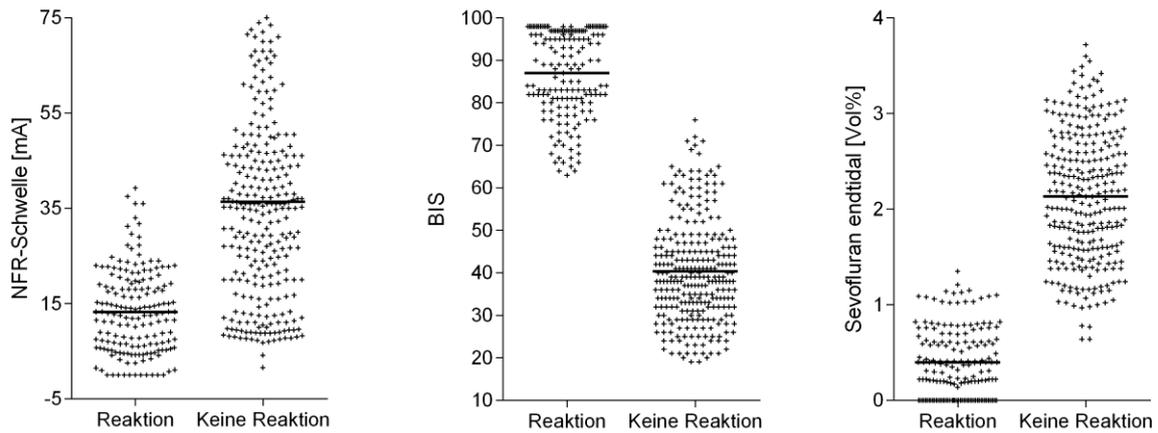
#### 4.3.2 Individuelle Vorhersagewahrscheinlichkeiten

Die individuellen Vorhersagewahrscheinlichkeiten ( $P_K$ -Werte) für Reaktion auf Ansprache betragen im Median 1,0 für den BIS (Range 0,99–1,00) und die endtidale Sevofluran-Konzentration (Range 0,97–1,00). Für die NFR-Schwelle lag der  $P_K$ -Wert im Median bei 0,99 (Range 0,88–1,00). Die Unterschiede der individuellen Vorhersagewahrscheinlichkeiten beim Vergleich der drei Parameter untereinander waren nicht signifikant ( $p > 0,05$ , Friedman Test mit Dunn Post-Test).

#### 4.3.3 Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeiten

Alle gemessenen Einzelwerte aller Probanden für die drei Parameter NFR-Schwelle, BIS und endtidale Sevofluran-Konzentration vor und nach dem Verlust von Reaktion auf Ansprache sind in Abbildung 5 dargestellt. Die berechneten Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit für alle Studienteilnehmer ergaben für die NFR-Schwelle einen  $P_K$ -Wert von  $0,84 \pm 0,02$  (MW  $\pm$  SE), für den BIS einen  $P_K$ -Wert von  $0,99 \pm 0,01$  (MW  $\pm$  SE) und für die endtidale Sevofluran-Konzentration einen  $P_K$ -Wert von  $0,99 \pm 0,01$  (MW  $\pm$  SE). Alle errechneten Vorhersagewahrscheinlichkeiten unterschieden sich signifikant von einem  $P_K$ -Wert 0,5 also einer rein zufälligen Vorhersage ( $p < 0,01$ , PKDMACRO).

Beim Vergleich der Parameter untereinander zeigte sich der  $P_K$ -Wert sowohl für die Sevofluran-Konzentration als auch für den BIS signifikant höher als der  $P_K$ -Wert für die NFR-Schwelle ( $p < 0,01$ , PKDMACRO). Beim Vergleich zwischen den  $P_K$ -Werten für die Sevofluran-Konzentration und den BIS fand sich kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ , PKDMACRO).



**Abbildung 5: Individuelle Einzelwerte für Reaktion auf Ansprache.** Alle gemessenen Werte für die NFR-Schwelle, den BIS und die endtidale Sevofluran-Konzentration. Abgebildet sind die jeweils unmittelbar vor der Testung gemessenen Werte aller Probanden für die drei Parameter in Abhängigkeit von stattfindender oder ausbleibender Reaktion auf Ansprache. Die Mittelwerte sind als waagerechte Balken dargestellt.

#### 4.4 Vorhersage von Reaktion auf Schmerzreiz

##### 4.4.1 Individuelle Mittelwerte der drei Parameter für stattfindende und ausbleibende Reaktion

Die individuellen Mittelwerte der drei Parameter NFR-Schwelle, BIS und endtidale Sevofluran-Konzentration zum Zeitpunkt stattfindender Reaktion auf einen Schmerzreiz nach Bewusstseinsverlust waren signifikant niedriger als die gemessenen Mittelwerte bei ausbleibender Reaktion ( $p < 0,01$ ). Der Median und der Range der individuellen Mittelwerte nach Bewusstseinsverlust, vor sowie nach dem Verlust der Reaktion auf Schmerzreize, sind für die drei Parameter in Tabelle 3 dargestellt.

	<b>Stattfindende Reaktion auf Schmerzreiz</b>	<b>Ausbleibende Reaktion auf Schmerzreiz</b>
<b>NFR-Schwelle [mA]</b>	29,7 (7,5–53,3)	49,1 (11,8–81,0)
<b>BIS</b>	45,0 (37,3–57,1)	35,1 (23,3–43,6)
<b>Sevofluran-Konzentration [Vol%]</b>	1,8 (1,4–2,0)	2,6 (2,2–3,4)

*Tabelle 3: Individuelle Mittelwerte für Reaktion auf Schmerzreiz. Dargestellt sind für jeden Parameter der Median und Range, über den die individuellen Mittelwerte der Probanden nach Bewusstseinsverlust zum Zeitpunkt stattfindender und ausbleibender Reaktion auf Schmerzreize verteilt sind. Diese Mittelwerte unterscheiden sich signifikant ( $p < 0,01$ ).*

#### 4.4.2 Individuelle Vorhersagewahrscheinlichkeiten

Die individuellen Vorhersagewahrscheinlichkeiten von motorischer Reaktion auf einen Schmerzreiz betragen für die NFR-Schwelle im Median 0,97 (Range 0,85–1,00) und lagen damit signifikant höher als die des BIS mit im Median 0,91 (Range 0,56–1,00;  $p < 0,05$ , Friedman Test mit Dunn Post-Test). Kein signifikanter Unterschied konnte beim Vergleich der Vorhersagewahrscheinlichkeiten von NFR-Schwelle und endtidaler Sevofluran-Konzentration mit einem Median von 0,93 (Range 0,82–1,00) festgestellt werden ( $p > 0,05$ , Friedman Test mit Dunn Post-Test). Der Unterschied zwischen der endtidalen Sevofluran-Konzentration und dem BIS war ebenfalls nicht signifikant ( $p > 0,05$ , Friedman Test mit Dunn Post-Test).

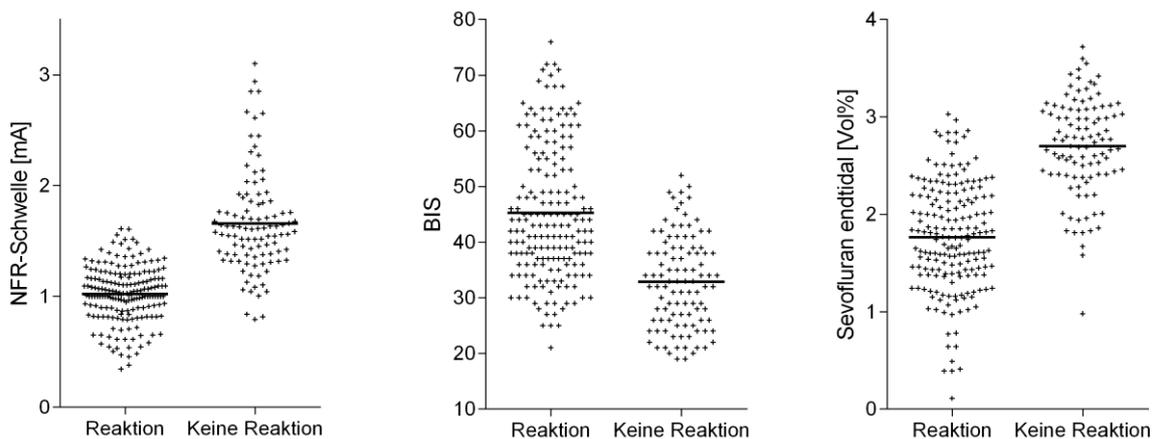
#### 4.4.3 Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeiten

Zur Berechnung der Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeiten wurde die NFR-Schwelle auf den Wert nach Bewusstseinsverlust normiert. Eine Normierung der BIS-Werte oder der endtidalen Sevofluran-Konzentrationen erbrachte keine Verbesserung ihrer Vorhersageergebnisse. Ebenso führte die Normierung der endtidalen Sevofluran-Konzentration auf altersangepasste MAC-Werte zu keiner gesteigerten Vorhersageleistung. Alle nach dem individuellen Bewusstseinsverlust gemessenen Werte sämtlicher Probanden für die normierte NFR-Schwelle, den BIS-Wert, sowie die endtidale Sevofluran-Konzentration sind in Abbildung 6 dargestellt.

Die berechnete Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit für alle Studienteilnehmer ergab für die normierte NFR-Schwelle einen  $P_K$ -Wert von  $0,91 \pm 0,02$  (MW  $\pm$  SE), für den BIS einen  $P_K$ -Wert von  $0,79 \pm 0,02$  (MW  $\pm$  SE) und für die endtidale Sevofluran-Konzentration einen  $P_K$ -Wert von

$0,89 \pm 0,02$  (MW  $\pm$  SE). Alle errechneten Vorhersagewahrscheinlichkeiten unterschieden sich signifikant von einem  $P_K$ -Wert von 0,5, also einer rein zufälligen Vorhersage ( $p < 0,01$ , PKDMACRO).

Beim Vergleich der Vorhersagefähigkeit der einzelnen Parameter untereinander zeigte sich zwischen der NFR-Schwelle und dem BIS, sowie zwischen der endtidalen Sevofluran-Konzentration und dem BIS ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ , PKDMACRO mit Korrektur nach Bonferroni). Die Differenz der  $P_K$ -Werte für die NFR-Schwelle und die endtidale Sevofluran-Konzentration war nicht signifikant ( $p > 0,05$ , PKDMACRO mit Korrektur nach Bonferroni). Die nicht-normierte NFR-Schwelle zeigte mit einem  $P_K$ -Wert von  $0,70 \pm 0,03$  eine signifikant niedrigere Genauigkeit in ihrer Vorhersageleistung.



**Abbildung 6: individuelle Einzelwerte für Reaktion auf Schmerzreiz.** Sämtliche nach Bewusstseinsverlust gemessenen Werte für die normierte NFR-Schwelle, den BIS-Wert, sowie die endtidale Sevofluran-Konzentration aller Probanden. Dargestellt sind die jeweils unmittelbar vor der Testung gemessenen Werte der drei Parameter in Abhängigkeit von stattfindender oder ausbleibender motorischer Reaktion. Die waagerechten Balken stellen die Mittelwerte aller Messwerte dar.

## 5 Diskussion

Sowohl unzureichender als auch übermäßiger Einsatz von Anästhetika innerhalb einer Narkose kann negative Auswirkungen auf das Outcome des Patienten haben.<sup>135</sup> Eine optimale Narkosetiefe über die adäquate, individuell abgestimmte Dosierung hypnotischer und analgetischer Medikamente zu erreichen ist daher ein zentrales Ziel der Allgemeinanästhesie.<sup>17,28</sup>

Um dies über den Gesamtverlauf einer Operation auch bei wechselnder Intensität des chirurgischen Stimulus zu gewährleisten, bedarf es einer kontinuierlichen Überwachung der Narkosetiefe.<sup>17</sup> Für eine umfassende Beurteilung der verschiedenen Komponenten der Allgemeinanästhesie ist ein getrenntes Monitoring der kortikalen und spinalen Effekte der eingesetzten Anästhetika erforderlich.<sup>136</sup>

Bei der Vielzahl an existierenden apparativen Surrogatparametern zur Bestimmung der Narkosetiefe überwiegen bisher EEG-basierte Monitorsysteme, die zur Vorhersage der cerebralen Unterdrückung entwickelt wurden.<sup>28</sup> An etablierten Parametern zur intraoperativen Einschätzung der Unterdrückung der spinalen Reagibilität fehlt es hingegen noch.<sup>21</sup>

Im Rahmen dieser Studie wurde die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFR) als möglicher Surrogatparameter zum Monitoring der chirurgischen Immobilität während einer Allgemeinanästhesie mit Sevofluran untersucht. Es wurde beobachtet, dass die NFR-Schwelle über einen weiten Konzentrationsbereich eine Korrelation mit der Sevofluran-Konzentration aufweist, sowie dass es anhand der NFR-Schwelle möglich ist, eine Vorhersage von Bewegungsreaktionen auf einen Schmerzreiz unter Sevofluran-Mononarkose zu treffen. Des Weiteren war die Präzision der Vorhersage von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize anhand der NFR-Schwelle einer Vorhersage anhand des BIS überlegen.

### 5.1 Konzentrationsabhängige Effekte von Sevofluran

Für einen potentiellen Surrogatparameter zum Monitoring der Unterdrückung der spinalen Reagibilität gilt als Voraussetzung, dass er empfindlich gegenüber den in der Allgemeinanästhesie hierzu eingesetzten Substanzen ist.<sup>60</sup> Wir untersuchten daher folgende Fragestellung:

*1. Gibt es eine Korrelation der Sevofluran-Konzentration mit der NFR-Schwelle und bleibt diese Korrelation auch unter höheren, klinisch relevanten Konzentrationen bestehen?*

Es zeigte sich, dass es unter dem Einfluss von Sevofluran zu einem konzentrationsabhängigen Anstieg der NFR-Schwelle kommt. Innerhalb der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Analyse konnte die Korrelation zwischen der Sevofluran-Konzentration und der NFR-Schwelle anhand eines sigmoidalen  $E_{max}$ -Modells dargestellt werden. Für Analgetika wurde dieser konzentrationsabhängige Einfluss auf die NFR-Schwelle bereits in zahlreichen Studien gezeigt.<sup>77,92</sup> Auch für die Hypnotika Propofol und Isofluran wurde unter subanästhetischen Konzentrationen ein Anstieg der NFR-Schwelle beobachtet.<sup>94,95</sup> Bisher war jedoch unklar, ob die NFR-Schwelle auch unter höheren, klinisch üblichen Dosierungen zu bestimmen ist oder ob es hier zu einer vollständigen Unterdrückung des Reflexes kommt. Für Propofol konnte auch unter narkoserelevanten Dosierungen ein konzentrationsabhängiger Verlauf der NFR-Schwelle gezeigt werden.<sup>67</sup> Eine Vergleichsstudie von Baars, in welcher die Effekte von Propofol und Sevofluran auf die Reflexamplitude des NFR untersucht wurden, fand keinen signifikanten Unterschied im Ausmaß der Supprimierung des Reflexes zwischen den beiden Anästhetika.<sup>137</sup> Demnach wäre auch für Sevofluran ein ähnlicher Effekt auf die NFR-Schwelle zu erwarten. Als volatiles Anästhetikum besitzt Sevofluran jedoch andere anatomische Zielstrukturen und molekulare Wirkmechanismen, so dass sich die für Propofol gewonnenen Ergebnisse nicht auf Sevofluran übertragen lassen.<sup>96-98</sup> Die innerhalb unserer PK/PD-Analyse ermittelte  $EC_{50}$ , also die Konzentration, bei der Sevofluran die Hälfte seines maximalen Effektes auf die NFR-Schwelle ausübt, lag deutlich oberhalb der in einer Allgemeinanästhesie üblichen Dosierung. Eine Auslösung des Reflexes und die Bestimmung der Schwelle sind somit auch unter höheren Konzentrationen möglich. Somit ist die Grundvoraussetzung für die Einsetzbarkeit der NFR-Schwelle als Monitoringinstrument unter Allgemeinanästhesie mit Sevofluran erfüllt.

Auch der BIS zeigte eine Korrelation mit der Sevofluran-Konzentration. Da er als zerebraler Monitor zur Abbildung konzentrationsabhängiger EEG-Effekte von Anästhetika entwickelt wurde, war dieser Zusammenhang zu erwarten.<sup>37</sup> Im Gegensatz zur NFR-Schwelle, die als spinaler Monitor den Aktivitätszustand des Rückenmarks reflektiert,<sup>129</sup> zeigt der kortikale Parameter BIS primär Effekte auf das Großhirn an.<sup>52</sup> Um zu unterscheiden, ob die Einflüsse von Sevofluran auf NFR-Schwelle und BIS nun tatsächlich auf jeweils getrennte Wirkorte in Gehirn und Rückenmark zurückzuführen sind, oder ob ein einzelner Wirkort über Transmission für die Effekte an beiden Stellen verantwortlich ist, bietet sich ein Vergleich der Äquilibrationskonstanten  $k_{e0}$  für die Effekte auf BIS und NFR-Schwelle an. Diese Konstante beschreibt die zeitliche Verzögerung zwischen Applikation eines Anästhetikums und dem Auftreten des klinischen Effekts und reflektiert damit jene Zeitspanne, die für die Umverteilung

vom zentralen Kompartiment in sein Effektkompartiment beansprucht wird.<sup>138</sup> Unterschiedliche Äquilibrationskonstanten sprechen somit für verschiedene effektvermittelnde Wirkungsorte.<sup>139</sup> Folglich sind für NFR-Schwelle und BIS unterschiedliche  $k_{e0}$ -Werte zu erwarten. In der Analyse zeigte sich jedoch beim Vergleich dieser beiden Werte kein signifikanter Unterschied. Eine mögliche Erklärung könnte der bereits beschriebene supraspinale Einfluss deszendierender Bahnen auf die motoneuronale Erregbarkeit und den NFR sein, deren Dämpfung durch Sevofluran den direkten spinalen Effekt überlagert und somit zu einer ähnlichen Anschlagzeit der NFR-Schwelle führt.<sup>77</sup> Die in dieser Studie ermittelten Äquilibrationskonstanten lassen sich jedoch nur sehr eingeschränkt verwenden, weil der Großteil der zugrunde liegenden Messwerte bei konstanten Konzentrationen im Bereich des Plateaus der Dosis-Wirkungskurve lag. Da die durch den  $k_{e0}$ -Wert beschriebene Verzögerung nur aufgrund sich verändernder Konzentrationen stattfindet, war die Bestimmung in der vorliegenden Studie eher ungenau. Für eine reliable Ermittlung der  $k_{e0}$ -Werte, die einen aussagekräftigen Vergleich zur Differenzierung verschiedener Wirkungsorte erlaubt, wären mehr Messdaten im ansteigenden Teil der Kurve notwendig gewesen.

Der konzentrationsabhängige Verlust der Reaktion auf Ansprache lag in einem Bereich der endtidalen Sevofluran-Konzentration von 0,8 bis 2,0 Vol%. In der Literatur werden für die minimale alveoläre Konzentration, die bei 50% der untersuchten Personen zum Bewusstseinsverlust führt ( $MAC_{awake}$ ) 95%-Konfidenzintervalle beschrieben, die in einem Bereich von 0,43 bis 0,91 Vol% liegen.<sup>140-145</sup> Der in dieser Studie ermittelte Wertebereich von 0,8 bis 2,0 Vol% ist damit deutlich höher. Eine mögliche Erklärung dafür, dass die in dieser Studie ermittelten Werte im oberen Bereich der in der Literatur beschriebenen Werte liegen, ist die starke Altersabhängigkeit der Sevofluranwirkung. So wurde für die minimale alveoläre Konzentration, die bei 50% der Studienteilnehmer die Bewegungsreaktion auf einen Hautschnitt verhindert ( $MAC_{Inzision}$ ), eine Erniedrigung um ca. 6% pro Lebensdekade beschrieben.<sup>134</sup> Katoh konnte zeigen, dass die  $MAC_{awake}$  mit zunehmendem Alter in einem ähnlichen Maß wie die  $MAC_{Inzision}$  erniedrigt wird.<sup>142,143</sup> Da in der vorliegenden Studie der Altersdurchschnitt der Probanden mit 26 Jahren deutlich niedriger lag als in den oben genannten Studien mit einem durchschnittlichen Alter von 40 bis 60 Jahren, ist eine höhere MAC zu erwarten gewesen. Ein weiterer Einflussfaktor bei der Bestimmung der  $MAC_{awake}$  ist die Definition und Testung des Bewusstseinsverlusts, was bedeutet: die Qualität des Reizes sowie die Bewertung einer positiven Reaktion. Die meisten Autoren richten sich dabei nach dem Erstbeschreiber der  $MAC_{awake}$  und definieren Bewusstseinsverlust als den Zeitpunkt, zu dem die erste mündliche Aufforderung die

Augen zu öffnen nicht befolgt wird.<sup>146</sup> Die ermittelte  $MAC_{awake}$  wird deutlich höher ausfallen wenn – wie in der vorliegenden Studie – die Reaktion auf laute wiederholte Ansprache bzw. leichtes Rütteln getestet und dabei jegliche Reaktion (verbal oder motorisch) als positiv gewertet wird. Weitere Einflussfaktoren können zusätzliche Medikamenteneinnahme oder eine Prämedikation sein, durch welche die  $MAC_{awake}$  erniedrigt wird.

Der Verlust der Reaktion auf den maximalen Schmerzreiz – den elektrischen Tetanusreiz – erfolgte in einem Bereich der endtidalen Sevofluran-Konzentration von 2,2 bis 3,0 Vol%. In der Literatur liegen die beschriebenen 95%-KI zur Bestimmung der  $MAC_{Tetanus}$  in einem Wertebereich von 1,03 bis 2,12 Vol% und damit deutlich niedriger als in unserer Messung.<sup>137,147,148</sup> Für die Eignung des elektrischen Tetanus Reizes als einfach durchzuführendes, nicht-invasives, wiederholbares Äquivalent zum Hautschnitt, sind vergleichbare Werte von  $MAC_{Tetanus}$  und  $MAC_{Inzision}$  die Voraussetzung. Die Angaben über die 95%-KI der MAC für den Hautschnitt als Schmerzreiz schwanken in der Literatur zwischen 1,14 bis 2,34 Vol%<sup>109,140,141,149-152</sup> und liegen damit ebenfalls deutlich unter dem in unserer Studie ermittelten Bereich für die  $MAC_{Tetanus}$ . Auch in diesen Studien lag der Altersdurchschnitt der Probanden überwiegend in einem höheren Bereich von 30 bis 60 Jahren. Fragen verglich in seiner Arbeit die  $MAC_{Inzision}$  von älteren Patienten über 70 Jahren und jüngeren mit einem Altersdurchschnitt von 25 Jahren. Es zeigte sich, dass die  $MAC_{Inzision}$  in der Gruppe der Älteren bei 1,45 Vol% lag, im Gegensatz zu 2,6 Vol% bei den Jüngeren.<sup>153</sup> Die ermittelte  $MAC_{Inzision}$  in der jüngeren Gruppe ist damit übereinstimmend mit dem in unserer Studie berechneten Wert für die  $MAC_{Tetanus}$ . Eine weitere mögliche Erklärung für die abweichenden Ergebnisse dieser Studie von den in der Literatur beschriebenen Werten ist auch bei der Bestimmung von  $MAC_{Tetanus}$  und  $MAC_{Inzision}$  die variierenden Definitionen einer positiven Reaktion auf den applizierten Reiz. Während in vielen Studien nur zielgerichtete Abwehrbewegungen als Reaktion gewertet werden, nicht jedoch Husten, Grimassieren oder schwache Extremitätenbewegungen, zählte in unserer Untersuchung jegliche Bewegung als positive Reaktion, was wiederum höhere ermittelte MAC-Werte zu Folge hat. Die identischen Werte von 2,6 Vol% für die in Fragens Studie bestimmte  $MAC_{Inzision}$  und die  $MAC_{Tetanus}$  unserer Analyse in einer Altersgruppe von durchschnittlich 25 bzw. 26 Jahren sprechen für eine dem Hautschnitt vergleichbare Schmerzintensität des hier eingesetzten elektrischen Tetanusreizes. Damit wird die bereits beschriebene Annahme der Anwendbarkeit des Tetanusreizes als reproduzierbares Äquivalent des chirurgischen Hautschnittes unterstützt.<sup>132</sup>

## 5.2 Vorhersagewahrscheinlichkeiten der Parameter NFR-Schwelle und BIS für stattfindende und ausbleibende Reaktionen

Die Konzentrationsabhängigkeit der NFR-Schwelle als notwendige Bedingung für ihre Eignung als Surrogatparameter konnte gezeigt werden. Als weitere Voraussetzung gilt die Korrelation mit dem vorherzusagenden Effekt.<sup>60</sup> Da unter Allgemeinanästhesie die Bewegungsreaktion auf Schmerzreize als primäres Surrogat für die inadäquate Unterdrückung der spinalen Reagibilität verwendet wird,<sup>1,7</sup> leitete sich folgende Fragestellung ab:

*2. Lässt sich anhand der NFR-Schwelle eine Vorhersage über das Auftreten oder Ausbleiben einer Bewegungsreaktion auf einen Schmerzreiz unter Sevofluran-Mononarkose treffen?*

Es konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen der individuellen NFR-Schwelle und dem Auftreten oder Ausbleiben von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize besteht. Im Vergleich lagen die Mittelwerte der Schwelle für stattfindende Reaktionen signifikant unter den Werten für ausbleibende Reaktionen. Die zur Beurteilung der Qualität dieser Korrelation berechneten individuellen Vorhersagewahrscheinlichkeiten ( $P_K$ -Werte) lagen im Median bei 0,97. Um die inter-individuelle Vorhersagequalität der NFR-Schwelle zu ermitteln, wurde die Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit auf Grundlage der kombinierten Daten aller Probanden berechnet. Aufgrund der hohen inter-individuellen Variabilität der NFR-Schwelle ergaben sich hierfür deutlich niedrigere  $P_K$ -Werte. Zur Optimierung der Vorhersageleistung wurde daher eine Normierung der individuellen Werte auf den jeweils direkt nach Bewusstseinsverlust gemessenen Schwellenwert vorgenommen. Dies bietet einerseits den Vorteil dem Patienten schmerzhaftes Wachmessungen zu ersparen, andererseits wird damit eine weitgehende Einschränkung der supraspinalen Beeinflussung ermöglicht, welcher die Schwelle im Wachzustand unterliegt.<sup>77</sup> Die anhand der normierten NFR-Schwelle berechnete Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit für das Probandenkollektiv lag bei 0,91. Der NFR lässt sich demnach als kontinuierlich bestimmbarer Surrogatparameter für die Unterdrückung von Bewegung auf Schmerzreize unter Sevofluran-Mononarkose einsetzen und eignet sich prinzipiell als Monitor der Unterdrückung der spinalen Reagibilität.

Die  $P_K$ -Analyse gilt als Goldstandard in der Beurteilung der Zuverlässigkeit von Narkosetiefe-Monitoren.<sup>21</sup> Sie bestimmt die Fähigkeit eines Parameters zwischen verschiedenen Bedingungen der Narkose zu unterscheiden, indem sie die Korrelation zwischen dem gemessenen Parameterwert und dem beobachteten klinischen Narkosezustand quantifiziert.<sup>154</sup> Dabei steht ein  $P_K$ -Wert von 1 für eine 100%-ige Korrelation also eine bestmögliche Unterscheidung des Parameters zwischen den untersuchten Zuständen. Ein wichtiger Faktor bei der Beurteilung eines

Narkosetiefe-Indexes anhand der  $P_K$ -Analyse ist jedoch die Kenntnis der genauen Zeitpunkte der Messung. Je weiter diese auseinander bzw. entfernt vom Umschlagpunkt zwischen ausreichender und insuffizienter Narkosetiefe liegen, desto größer werden die Korrelation und der  $P_K$ -Wert sein.<sup>148</sup> Liegen die Messpunkte hingegen alle eng um diesen Punkt, also in unserem Fall knapp vor und knapp hinter dem Verlust der Schmerzreaktion, desto schwieriger wird eine Trennung und desto niedriger der  $P_K$ -Wert sein.<sup>2</sup> Daher erfordert die aussagekräftige Einschätzung der Güte der anhand des  $P_K$ -Wertes berechneten Korrelation den Vergleich mit einer Referenz. Als Referenzwerte wurden in dieser Studie der BIS und die endtidale Sevofluran-Konzentration verwendet, da für beide Parameter bekannt ist, dass sie zur Abbildung konzentrationsabhängiger und hypnoseabhängiger Effekte geeignet sind.<sup>40,44</sup> Während der BIS als etablierter Standard zur Beurteilung der cerebralen Komponenten der Anästhesie gilt, wird seine Fähigkeit als Monitor der Unterdrückung der spinalen Reagibilität eine Vorhersage von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize zu leisten bisher als nur eingeschränkt beurteilt.<sup>17,40,59</sup> Unsere dritte Fragestellung lautete daher:

*3. Wie präzise ist die NFR-Schwelle in ihrer Vorhersage von Bewegungsreaktionen auf einen Schmerzreiz im Vergleich zu Vorhersagen anhand von BIS oder der endtidalen Sevofluran-Konzentration unter Sevofluran-Mononarkose?*

Auch der BIS zeigte eine Korrelation mit dem Auftreten oder Ausbleiben von Bewegungsreaktionen auf einen Schmerzreiz. Die für die einzelnen Probanden berechneten individuellen Vorhersagewahrscheinlichkeiten betragen im Median 0,91 und lagen damit signifikant unter den  $P_K$ -Werten der NFR-Schwelle.

Zum Vergleich der Vorhersagequalität wurden auf Grundlage der kombinierten Daten des Probandenkollektivs jeweils die Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit für die normierte NFR-Schwelle, den BIS und die endtidale Sevofluran-Konzentration berechnet. Für den BIS und die endtidale Sevofluran-Konzentration erbrachte eine Normierung keine Verbesserung der Vorhersageleistung. Beim Vergleich der  $P_K$ -Werte der drei Parameter zeigte sich eine Überlegenheit von sowohl der normierten NFR-Schwelle als auch der endtidalen Sevofluran-Konzentration gegenüber dem BIS. Es konnte damit demonstriert werden, dass unter Sevofluran-Mononarkose anhand der NFR-Schwelle mit einer der endtidalen Sevofluran-Konzentration vergleichbaren Genauigkeit das Stattfinden und Ausbleiben von Bewegungsreaktionen auf einen Schmerzreiz vorhergesagt werden kann. Der BIS erzielte dabei eine signifikant geringere Präzision. In einer vorhergehenden Studie unter Propofol-Mononarkose hatte der BIS in der

Vorhersage von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize eine der NFR-Schwelle vergleichbare Präzision gezeigt.<sup>67</sup>

Die Unterdrückung der spinalen Reagibilität und somit der Bewegungsreaktion auf Schmerzreize findet im Rückenmark statt.<sup>1</sup> Im Gegensatz zu Propofol, bei welchem ein relevanter Anteil der spinalen Unterdrückung über veränderte Einflüsse der absteigenden cerebro-spinalen Bahnen und somit sekundär aus der kortikalen Aktivitätsminderung erzeugt wird, wird die Unterdrückung motorischer Reaktionen durch Sevofluran überwiegend direkt auf Rückenmarksebene vermittelt.<sup>1</sup> Dabei wird derzeit angenommen, dass die spinalen Mechanismen, über welche diese Effekte erreicht werden, sich primär auf die efferente Komponente der betroffenen Schaltkreise auswirken. Tierstudien zeigten, dass volatile Anästhetika zwar hemmend auf die Aktivität nozizeptiver und sensorischer Hinterhornneurone wirken, ihre Effekte auf Vorderhornneurone jedoch überwiegen.<sup>110,111</sup> Eine Probandenstudie, die die spinalen Effekte von Sevofluran und Propofol im Vorder- und Hinterhorn miteinander verglich, fand unter Konzentrationen, die Immobilität auslösen, durch Sevofluran eine relativ stärkere Wirkung auf das Vorderhorn des Rückenmarks als durch Propofol.<sup>137</sup> Es ist daher anzunehmen, dass volatile Anästhetika die Komponente chirurgische Immobilität zu relativ größeren Anteilen über ihre Wirkung am motorischen Vorderhorn vermitteln und dort zu einer verminderten Erregbarkeit spinaler Motoneurone führen.<sup>111,137</sup> Die Verwendung der chirurgischen Immobilität als Surrogat für adäquate Analgesie setzt voraus, dass die Unterdrückung der Bewegungsreaktion tatsächlich durch hemmende Effekte auf die nozizeptive Komponente also auf die Afferenz vermittelt wird. Da Sevofluran die Bewegungsreaktion auf einen Schmerzreiz sowie den NFR jedoch primär über seine Wirkung an der Efferenz unterdrückt, ist in diesem Kontext die Bedeutung der Immobilität als Surrogat für Analgesie fraglich.

Ebenfalls in ihrer Vorhersageleistung dem BIS überlegen zeigte sich die NFR-Schwelle, wenn Propofol mit hohen Dosierungen einer stark auf subkortikaler Ebene wirksamen Substanz, dem Opiat Remifentanyl kombiniert wurde.<sup>60</sup> Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass die NFR-Schwelle im Vergleich zum BIS zusätzliche Informationen über die Wahrscheinlichkeit von Bewegungsreaktionen liefert, insbesondere wenn die Immobilität über analgetische oder spinale Mechanismen erreicht wird.

### 5.3 Einschränkungen der Studie

Ein entscheidender Nachteil der NFR-Schwelle für ihre Einsetzbarkeit als Monitoringinstrument unter Allgemeinanästhesie ist ihre hohe inter-individuelle Variabilität. Die zahlreichen Faktoren, die bekanntermaßen einen Einfluss auf die NFR-Schwelle haben, wurden in dieser Studie durch verschiedene Maßnahmen weitestgehend minimiert. So beschränkte sich das Probandenkollektiv auf junge, gesunde, ausschließlich männliche Teilnehmer, denen die Einnahme zentralnervös wirksamer oder analgetischer Medikamente, sowie anstrengende körperlicher Aktivitäten vor den Messterminen untersagt wurden. Die Messungen fanden stets zu ähnlicher Tageszeit in gleichbleibend ruhiger Atmosphäre statt. Trotz dieses experimentellen Settings zeigten sich große Schwankungen der individuellen Reflexschwellen sowohl im Wachzustand als auch nach Bewusstseinsverlust. Als mögliche Erklärung für die dennoch beobachtete hohe inter-individuelle Variabilität kommen nicht-beeinflussbare anatomische und physiologische Unterschiede in Frage. Dabei können unter anderem eine variable Lage des Nervus suralis, sowie Unterschiede in Muskel- und Fettmasse, die zwischen Nerv und Stimulationselektrode bzw. zwischen Muskel und Ableitelektrode liegen, verantwortlich sein. Ohne die zum Ausgleich dieser inter-individuellen Unterschiede vorgenommene Normierung der NFR-Schwelle ergab sich eine sehr viel schlechtere Vorhersageleistung.

Für die Anwendbarkeit im klinischen Umfeld muss berücksichtigt werden, dass im Vergleich zu unserem experimentellen Kontext mit zahlreichen zusätzlichen unkontrollierbaren Einflussfaktoren gerechnet werden muss. So spielen neben Alter<sup>155</sup> und Geschlecht<sup>156,157</sup> auch mögliche Vorerkrankungen wie beispielsweise Neuropathien, chronische Schmerzen<sup>158</sup>, periphere oder spinale Nervenläsionen<sup>159</sup> eine Rolle. Eine weitere Einschränkung für die klinische Anwendung ist die Einnahme von den NFR beeinflussenden Medikamenten. Beispielsweise ist bekannt, dass Antidepressiva<sup>89,160</sup> oder die häufig eingesetzten nicht-steroidalen Antiphlogistika<sup>116,161,162</sup> zur Anhebung der NFR-Schwelle führen können. Des Weiteren können zusätzliche im Rahmen der Narkose verwendete Medikamente die spinale Erregbarkeit beeinflussen. So scheinen Anxiolytika aus der Gruppe der Benzodiazepine, wie sie regelmäßig zur Prämedikation eingesetzt werden, die NFR-Schwelle zu beeinflussen.<sup>163</sup>

Der größte limitierende Faktor für die NFR-Schwelle als Monitor unter Allgemeinanästhesie stellt jedoch der bei chirurgischen Eingriffen standardmäßige Einsatz von neuromuskulär blockierenden Medikamenten dar. Diese wirken meistens über eine reversible Blockade der Rezeptoren an der motorischen Endplatte der quergestreiften Muskulatur und verhindern damit eine Kontraktion des Muskels. Damit verliert sowohl die motorische Reaktion auf einen

Schmerzreiz als Surrogat der Unterdrückung der spinalen Reagibilität ihre Aussagekraft als auch der NFR als ihr Surrogatparameter.

Eine weitere Einschränkung dieser Studie ergibt sich daraus, dass nur männliche Probanden untersucht wurden. Damit sollte die inter-individuelle Variabilität bedingt durch geschlechtsspezifische oder mögliche zyklusabhängige Einflussfaktoren reduziert werden. Während einige Studien zeigten, dass sowohl die individuelle Schmerz- als auch die NFR-Schwelle hormonellen Schwankungen unterliegen<sup>121,164</sup> und in Abhängigkeit vom Menstruationszyklus variieren, widerlegen aktuellere Studien diese Aussage.<sup>165-168</sup> Für eine Übertragung unserer Ergebnisse auf ein weibliches Kollektiv wäre eine Wiederholung der Untersuchung an Frauen mit zyklusangepassten Messungen erforderlich. Unabhängig von dieser intra-individuellen Variabilität bei Frauen fand sich ein genereller Unterschied der NFR-Schwelle und der Schmerzwahrnehmung in Abhängigkeit des Geschlechtes. Dabei weisen Frauen im Allgemeinen vergleichsweise niedrigere Reflexschwellen<sup>156,157</sup> und eine erhöhte Schmerzsensibilität<sup>167</sup> auf als Männer. Aufgrund dieser Einflussfaktoren wurde in dieser Studie ein ausschließlich männliches Probandenkollektiv untersucht. Da die NFR-Schwellen in dieser Studie auf die individuellen Werte nach Bewusstseinsverlust normiert wurden, wären jedoch für weibliche Probanden keine anderen Ergebnisse zu erwarten.

Ein Nachteil der NFR-Schwellenbestimmung im Vergleich zu EEG-basierten Parametern wie dem BIS ist der aufwendige Messaufbau. Während für das BIS-Monitoring die Platzierung einer Klebeelektrode auf der Stirn ausreichend ist, erfordert die Vorbereitung der Schwellenmessung erfahrenes Personal und einen Zeitaufwand von 10 bis 20 Minuten. Kommt es innerhalb des Operationsverlaufs zu Störungen der Messung, lässt unter Umständen die erschwerte Zugänglichkeit des Beins keine Kontrolle oder Optimierung der Messbedingungen zu. Des Weiteren ist aufgrund der notwendigen Normierung der NFR-Schwelle auf Werte nach Bewusstseinsverlust kein Messbeginn innerhalb der Narkose möglich.

#### **5.4 Fazit und Ausblick**

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass sich die NFR-Schwelle als kontinuierlich bestimmbarer spinaler Parameter zur Vorhersage von motorischen Reaktionen auf Schmerzreize unter Sevofluran-Mononarkose eignet. Sie zeigte eine der endtidalen Sevofluran-Konzentration vergleichbare Präzision und war dem kortikalen Parameter BIS signifikant überlegen.

Da jedoch lediglich eine kleine Gruppe junger, gesunder und ausschließlich männlicher Probanden untersucht wurde, sind für allgemeingültige Aussagen und eine mögliche Übertragung auf das klinische Umfeld weitere Studien notwendig.

Aufgrund des aufwendigen Messaufbaus und der eingeschränkten Aussagekraft insbesondere bei gleichzeitigem Einsatz neuro-muskulär blockierender Medikamente könnte sich die Eignung der NFR-Schwelle auf den wissenschaftlich-experimentellen Kontext begrenzen. Hier könnte sie sich beispielsweise als experimentelles Instrument zur Entwicklung und Evaluation anderer Surrogatparameter der Unterdrückung der spinalen Reagibilität einsetzen lassen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Antognini JF, Carstens E. In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth* 2002;89:156-66.
2. Bischoff P, Schneider G, Kochs E. Anesthetics Drug Pharmacodynamics. In: Schüttler J SH, ed. *Modern Anesthetics Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin - Heidelberg: Springer; 2008:279-408.
3. Shafer SL, Stanski DR. Defining depth of anesthesia. *Handb Exp Pharmacol* 2008:409-23.
4. Sanders RD, Tononi G, Laureys S, Sleigh JW. Unresponsiveness  $\neq$  unconsciousness. *Anesthesiology* 2012;116:946-59.
5. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg* 2004;99:833-9, table of contents.
6. Singh H, Sakai T, Matsuki A. Movement response to skin incision: analgesia vs. bispectral index and 95% spectral edge frequency. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:610-4.
7. Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20:161-80.
8. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002;183:630-41.
9. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother* 2009;9:723-44.
10. Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:331-8.
11. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesth Analg* 2010;110:816-22.
12. Kertai MD, Pal N, Palanca BJ, et al. Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology* 2010;112:1116-27.
13. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005;100:4-10.
14. Drummond JC. Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall. *Anesthesiology* 2000;93:876-82.
15. Kent CD, Domino KB. Depth of anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:782-7.
16. Myles PS. Prevention of awareness during anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21:345-55.
17. 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.
18. Kissin I. General anesthetic action: an obsolete notion? *Anesth Analg* 1993;76:215-8.
19. Kissin I. Depth of anesthesia and bispectral index monitoring. *Anesth Analg* 2000;90:1114-7.
20. 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;86:836-47.
21. Schmidt GN, Müller J, Bischoff P. [Measurement of the depth of anaesthesia]. *Anaesthesist* 2008;57:9-30, 2-6.

22. Lehmann A, Thaler E, Boldt J. [Is measuring the depth of anesthesia sensible? An overview on the currently available monitoring systems]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36:683-92.
23. Struys MM, Jensen EW, Smith W, 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;96:803-16.
24. Dauderer M, Schwender D. [Depth of anesthesia, awareness and EEG]. *Anaesthesist* 2001;50:231-41.
25. Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965;26:756-63.
26. Schneider G. Monitoring anesthetic depth. In: Mashour GA, ed. *Consciousness, Awareness, and Anesthesia*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010:114-30.
27. von Dincklage F. [Monitoring of pain, nociception, and analgesia under general anesthesia : Relevance, current scientific status, and clinical practice]. *Anaesthesist* 2015.
28. Ellerkmann RK, Soehle M, Kreuer S. Brain monitoring revisited: what is it all about? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013;27:225-33.
29. Hudetz AG. General anesthesia and human brain connectivity. *Brain Connect* 2012;2:291-302.
30. Franks NP. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:370-86.
31. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science* 2008;322:876-80.
32. Tononi G. An information integration theory of consciousness. *BMC Neurosci* 2004;5:42.
33. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:980-1002.
34. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. Zweite Mitteilung. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1931;94:16-60.
35. Wallenborn J. Neurophysiological monitoring in clinical anaesthesia. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2012;53:151-67.
36. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994;10:392-404.
37. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000;93:1336-44.
38. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD003843.
39. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 1997;78:180-4.
40. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998;88:642-50.
41. Olofsen E, Dahan A. The dynamic relationship between end-tidal sevoflurane and isoflurane concentrations and bispectral index and spectral edge frequency of the electroencephalogram. *Anesthesiology* 1999;90:1345-53.

42. 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;31:41-7.
43. Jensen EW, Litvan H, Revuelta M, 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.
44. Revuelta M, Paniagua P, Campos JM, et al. Validation of the index of consciousness during sevoflurane and remifentanyl anaesthesia: a comparison with the bispectral index and the cerebral state index. *Br J Anaesth* 2008;101:653-8.
45. Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE. Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;82:827-30.
46. Hirota K, Kubota T, Ishihara H, Matsuki A. The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:779-83.
47. Sakai T, Singh H, Mi WD, Kudo T, Matsuki A. The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:212-6.
48. Suzuki M, Edmonds HL, Tsueda K, Malkani AL, Roberts CS. Effect of ketamine on bispectral index and levels of sedation. *J Clin Monit Comput* 1998;14:373.
49. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:20-6.
50. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1757-63.
51. Puri GD, Murthy SS. Bispectral index monitoring in patients undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:451-6.
52. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008;358:1097-108.
53. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003843.
54. Sebel PS, Bowles SM, Saini V, Chamoun N. EEG bispectrum predicts movement during thiopental/isoflurane anesthesia. *J Clin Monit* 1995;11:83-91.
55. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, et al. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997;84:891-9.
56. 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;80:780-5.
57. Kears LA, Manberg P, Chamoun N, deBros F, Zaslavsky A. Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1994;81:1365-70.
58. Leslie K, Sessler DI, Smith WD, et al. Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators. *Anesthesiology* 1996;84:52-63.
59. Velly LJ, Rey MF, Bruder NJ, et al. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. *Anesthesiology* 2007;107:202-12.

60. von Dincklage F, Hackbarth M, Mager R, Rehberg B, Baars JH. Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanyl by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br J Anaesth* 2010;104:201-8.
61. Handwerker HOS, H.-G. Nozizeption und Schmerz. In: Schmidt FS, H.-G., ed. *Neuro- und Sinnesphysiologie*: Springer; 2006:229-42.
62. Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev* 2001;53:597-652.
63. Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993;78:707-12.
64. Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994;80:606-10.
65. Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993;79:1244-9.
66. Borges M, Antognini JF. Does the brain influence somatic responses to noxious stimuli during isoflurane anesthesia? *Anesthesiology* 1994;81:1511-5.
67. von Dincklage F, 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. *Br J Anaesth* 2009;102:244-50.
68. Sherrington CS. Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *J Physiol* 1910;40:28-121.
69. Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977;3:69-80.
70. Hugon M. Exteroceptive reflexes to stimulation of the sural nerve in normal man. In: J.E. D, ed. *New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology*. Basel: Karger; 1973:713-29.
71. Hunt CC. Relation of function to diameter in afferent fibers of muscle nerves. *J Gen Physiol* 1954;38:117-31.
72. Lloyd DPC. Neuron patterns controlling transmission of ipsilateral hind limb reflex in the cat. *Journal of Neurophysiology* 1943;6:293-315.
73. Shahani B. Flexor reflex afferent nerve fibres in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:786-91.
74. Boureau F, Willer JC, Albe-Fessard D. [Role played in man by myelinated fibers of different diameters for the evocation of a nociceptive flex reflex and the accompanying pain sensation]. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 1978;286:1375-8.
75. Wiesenfeld-Hallin Z, Hallin RG, Persson A. Do large diameter cutaneous afferents have a role in the transmission of nociceptive messages? *Brain Res* 1984;311:375-9.
76. Ertekin C, Ertekin N, Karcioglu M. Conduction velocity along human nociceptive reflex afferent nerve fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38:959-65.
77. Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol* 2005;77:353-95.
78. Bouhassira D, Danziger N, Attal N, Guirimand F, Atta N. Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli. *Brain* 2003;126:1068-78.
79. De Broucker T, Cesaro P, Willer JC, Le Bars D. Diffuse noxious inhibitory controls in man. Involvement of the spinoreticular tract. *Brain* 1990;113 ( Pt 4):1223-34.

80. Serrao M, Rossi P, Sandrini G, et al. Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans. *Pain* 2004;112:353-60.
81. Villanueva L, Le Bars D. The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls. *Biol Res* 1995;28:113-25.
82. Willer JC, De Broucker T, Le Bars D. Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls in humans. *J Neurophysiol* 1989;62:1028-38.
83. Chan CW, Dallaire M. Subjective pain sensation is linearly correlated with the flexion reflex in man. *Brain Res* 1989;479:145-50.
84. Dowman R. Spinal and supraspinal correlates of nociception in man. *Pain* 1991;45:269-81.
85. Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Nguyen MA, Rambo P. Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels. *Psychophysiology* 2005;42:579-87.
86. Willer JC. [Clinical exploration of nociception with the use of reflexologic techniques]. *Neurophysiol Clin* 1990;20:335-56.
87. Willer JC, Boureau F, Albe-Fessard D. Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. *Brain Res* 1979;179:61-8.
88. Willer JC, Roby A, Le Bars D. Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. *Brain* 1984;107 ( Pt 4):1095-112.
89. Sandrini G, Ruiz L, Capararo M, Danilov A, Beretta A, Nappi G. Effects of dothiepin on nociceptive flexion reflex and diffuse noxious inhibitory controls in humans. *Eur J Pharmacol* 1993;243:99-102.
90. Chabal C, Jacobson L, Little J. Intrathecal fentanyl depresses nociceptive flexion reflexes in patients with chronic pain. *Anesthesiology* 1989;70:226-9.
91. von Dincklage F. Der nozizeptive Flexorenreflex als Parameter der Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie [Habilitation]. Berlin: Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2012.
92. Staahl C, Olesen AE, Andresen T, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Assessing analgesic actions of opioids by experimental pain models in healthy volunteers - an updated review. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:149-68.
93. Willer JC. Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man. *Brain Res* 1985;331:105-14.
94. 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;77:165-71.
95. Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, et al. Analgesic effect in humans of subanaesthetic isoflurane concentrations evaluated by experimentally induced pain. *Br J Anaesth* 1995;75:55-60.
96. Matute E, Rivera-Arconada I, López-García JA. Effects of propofol and sevoflurane on the excitability of rat spinal motoneurons and nociceptive reflexes in vitro. *Br J Anaesth* 2004;93:422-7.
97. Grasshoff C, Antkowiak B. Propofol and sevoflurane depress spinal neurons in vitro via different molecular targets. *Anesthesiology* 2004;101:1167-76.
98. Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:709-20.
99. Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg* 1975;54:758-66.

100. TerRiet MF, DeSouza GJ, Jacobs JS, et al. Which is most pungent: isoflurane, sevoflurane or desflurane? *Br J Anaesth* 2000;85:305-7.
101. Strum DP, Eger EI. Partition coefficients for sevoflurane in human blood, saline, and olive oil. *Anesth Analg* 1987;66:654-6.
102. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1995;82:1369-78.
103. Yasuda N, Targ AG, Eger EI. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. *Anesth Analg* 1989;69:370-3.
104. Bailey JM. Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 1997;85:681-6.
105. am Esch JS. Inhalationsanästhetika. *Anästhesie* 4. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011:149-59.
106. Nuscheler M. Sevofluran: Metabolismus und Toxizität. *Der Anaesthesist* 1998;47:24-32.
107. Keller KA, Callan C, Prokocimer P, et al. Inhalation toxicity study of a haloalkene degradant of sevoflurane, Compound A (PIFE), in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 1995;83:1220-32.
108. Larsen R. Inhalationsanästhesie. In: Larsen R, ed. *Anästhesie*. 8 ed. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2006:19-56.
109. Katoh T, Ikeda K. The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 1987;66:301-3.
110. Kim J, Yao A, Atherley R, Carstens E, Jinks SL, Antognini JF. Neurons in the ventral spinal cord are more depressed by isoflurane, halothane, and propofol than are neurons in the dorsal spinal cord. *Anesth Analg* 2007;105:1020-6, table of contents.
111. Jinks SL, Bravo M, Hayes SG. Volatile anesthetic effects on midbrain-elicited locomotion suggest that the locomotor network in the ventral spinal cord is the primary site for immobility. *Anesthesiology* 2008;108:1016-24.
112. Antognini JF, Carstens E. Increasing isoflurane from 0.9 to 1.1 minimum alveolar concentration minimally affects dorsal horn cell responses to noxious stimulation. *Anesthesiology* 1999;90:208-14.
113. Paul M, Fokt RM, Kindler CH, Dipp NC, Yost CS. Characterization of the interactions between volatile anesthetics and neuromuscular blockers at the muscle nicotinic acetylcholine receptor. *Anesth Analg* 2002;95:362-7, table of contents.
114. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 2002;88:659-68.
115. Sevofluran Baxter, Sevofluran Baxter GmbH, Stand: April 2015, Zulassungsnummer: 62886.00.00.
116. Piletta P, Porchet HC, Dayer P. [Central analgesic effect of paracetamol]. *Schweiz Med Wochenschr* 1990;120:1950-1.
117. 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.
118. 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;81:63-8.

119. Bossard AE, 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.
120. 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;29:1620-31.
121. 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;64:621-6.
122. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 1941;2:281-4.
123. (BDA) SdDGfAuIDudBDA. Präoperatives Nüchternheitsgebot bei elektiven Eingriffen. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2004;45:722-8.
124. 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.
125. Guieu R, Blin O, Pouget J, Serratrice G. Nociceptive threshold and physical activity. *Can J Neurol Sci* 1992;19:69-71.
126. BDAktuell/DGAInfo. Vereinbarung zur Qualitätssicherung ambulante Anästhesie des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten, der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und des Berufsverbandes der Deutschen Chirurgen. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2006;47:50-1.
127. Sandrini G, Alfonsi E, Bono G, Facchinetti F, Montalbetti L, Nappi G. Circadian variations of human flexion reflex. *Pain* 1986;25:403-10.
128. 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;126:221-33.
129. Rhudy JL, France CR. Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: a comparison of different scoring criteria. *Pain* 2007;128:244-53.
130. Levitt H. Transformed up-down methods in psychoacoustics. *J Acoust Soc Am* 1971;49:Suppl 2:467+.
131. von Dincklage F, Hackbarth M, Schneider M, Baars JH, Rehberg B. Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm. *Brain Res* 2009;1260:24-9.
132. 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;80:253-60.
133. Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996;84:38-51.
134. Mapleson WW. Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 1996;76:179-85.
135. Beese U. Überwachung der Narkosetiefe: Grundlagen und klinische Praxis: Deutscher Ärzteverlag; 2006.
136. Glass PS. Anesthetic drug interactions: an insight into general anesthesia--its mechanism and dosing strategies. *Anesthesiology* 1998;88:5-6.

137. 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.
138. Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:358-71.
139. 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;95:789-97.
140. Inomata S, Yaguchi Y, Toyooka H. The effects of clonidine premedication on sevoflurane requirements and anesthetic induction time. *Anesth Analg* 1999;89:204-8.
141. Suzuki A, Katoh T, Ikeda K. The effect of adenosine triphosphate on sevoflurane requirements for minimum alveolar anesthetic concentration and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. *Anesth Analg* 1998;86:179-83.
142. Katoh T, Bito H, Sato S. Influence of age on hypnotic requirement, bispectral index, and 95% spectral edge frequency associated with sedation induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 2000;92:55-61.
143. Katoh T, Suguro Y, Ikeda T, Kazama T, Ikeda K. Influence of age on awakening concentrations of sevoflurane and isoflurane. *Anesth Analg* 1993;76:348-52.
144. Katoh T, Uchiyama T, Ikeda K. Effect of fentanyl on awakening concentration of sevoflurane. *Br J Anaesth* 1994;73:322-5.
145. Goto T, Nakata Y, Ishiguro Y, Niimi Y, Suwa K, Morita S. Minimum alveolar concentration-awake of Xenon alone and in combination with isoflurane or sevoflurane. *Anesthesiology* 2000;93:1188-93.
146. Stoelting RK, Longnecker DE, Eger EI. Minimum alveolar concentrations in man on awakening from methoxyflurane, halothane, ether and fluroxene anesthesia: MAC awake. *Anesthesiology* 1970;33:5-9.
147. Katoh T, Ikeda K. The effect of clonidine on sevoflurane requirements for anaesthesia and hypnosis. *Anaesthesia* 1997;52:377-81.
148. 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* 2004;100:44-50.
149. Kimura T, Watanabe S, Asakura N, Inomata S, Okada M, Taguchi M. Determination of end-tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar anesthetic concentration in adults. *Anesth Analg* 1994;79:378-81.
150. Hamp T, Krammel M, Weber U, Schmid R, Graf A, Plöchl W. The effect of a bolus dose of intravenous lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 2013;117:323-8.
151. Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, Iwamoto T, Bito H, Ikeda K. The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 1999;90:398-405.
152. Fragen RJ, Fitzgerald PC. Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 70 years. *J Clin Anesth* 1999;11:466-70.
153. Fragen RJ, Dunn KL. The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane with and without nitrous oxide in elderly versus young adults. *J Clin Anesth* 1996;8:352-6.

154. Jordan D, Steiner M, Kochs EF, Schneider G. A program for computing the prediction probability and the related receiver operating characteristic graph. *Anesth Analg* 2010;111:1416-21.
155. 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;4:53-8.
156. France CR, Suchowiecki S. A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain* 1999;81:77-84.
157. Mylius V, Kunz M, Schepelmann K, Lautenbacher S. Sex differences in nociceptive withdrawal reflex and pain perception. *Somatosens Mot Res* 2005;22:207-11.
158. Lim EC, Sterling M, Stone A, Vicenzino B. Central hyperexcitability as measured with nociceptive flexor reflex threshold in chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *Pain* 2011;152:1811-20.
159. Milanov IG. Flexor reflex for assessment of common interneurone activity in spasticity. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1992;32:621-9.
160. Coquoz D, Porchet HC, Dayer P. Central analgesic effects of desipramine, fluvoxamine, and moclobemide after single oral dosing: a study in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:339-44.
161. Willer JC, De Broucker T, Bussel B, Roby-Brami A, Harrewyn JM. Central analgesic effect of ketoprofen in humans: electrophysiological evidence for a supraspinal mechanism in a double-blind and cross-over study. *Pain* 1989;38:1-7.
162. 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.
163. Willer JC, Ernst M. Diazepam reduces stress-induced analgesia in humans. *Brain Res* 1986;362:398-402.
164. Giamberardino MA, Berkley KJ, Iezzi S, de Bigontina P, Vecchiet L. Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrhoeic women, dysmenorrhoeic women and men. *Pain* 1997;71:187-97.
165. Bartley EJ, Rhudy JL. Endogenous inhibition of the nociceptive flexion reflex (NFR) and pain ratings during the menstrual cycle in healthy women. *Ann Behav Med* 2012;43:343-51.
166. Bartley EJ, Rhudy JL. Comparing pain sensitivity and the nociceptive flexion reflex threshold across the mid-follicular and late-luteal menstrual phases in healthy women. *Clin J Pain* 2013;29:154-61.
167. Rhudy JL, Bartley EJ. The effect of the menstrual cycle on affective modulation of pain and nociception in healthy women. *Pain* 2010;149:365-72.
168. Rhudy JL, Bartley EJ, Palit S, et al. Do sex hormones influence emotional modulation of pain and nociception in healthy women? *Biol Psychol* 2013;94:534-44.

## EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Helen Velten, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung der Eignung des nozizeptiven Flexorenreflexes zum Monitoring der chirurgischen Immobilität unter Sevofluran-Mononarkose“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an erfolgter Publikation**

Helena Velten hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

F. von Dincklage, H. Velten, B. Rehberg, J.H. Baars. Monitoring of responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index. British Journal of Anaesthesia, 2010

Beitrag im Einzelnen:

- Beitrag zu Planung und Entwicklung des Messaufbaus
- Unterstützung bei der Probandenrekrutierung
- Durchführung von Messungen
- Selbstständige Datenverarbeitung
- Datenauswertung und statistische Auswertung unter Anleitung
- Beitrag zur Ausformulierung der Publikation

Unterschrift der Doktorandin

## **LEBENS LAUF**

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

## **PUBLIKATIONSLISTE**

F. von Dincklage, H. Velten, B. Rehberg, J.H. Baars. Monitoring of responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index. *British Journal of Anaesthesia* 2010; 104: 740 – 5.

## **DANKSAGUNG**

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Falk von Dincklage für die exzellente Betreuung dieser Arbeit. Seiner immensen Geduld und Zuversicht, seiner konstruktiven Kritik und seiner zuverlässigen Bereitschaft meine Fragen und Sorgen aus der Welt zu räumen verdanke ich das Gelingen dieser Arbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Priv.-Doz. Dr. med. Jan Baars und Herrn Prof. Dr. med. Benno Rehberg-Klug sowie der gesamten Arbeitsgruppe Neuromonitoring, sowohl für die fachliche Unterstützung und den wissenschaftlichen Austausch als auch für die stets unkomplizierte, freundliche Atmosphäre, die diese Forschungszeit zu einem wertvollen und lehrreichen Lebensabschnitt machen.

Herzlich danken möchte ich auch meinen freiwilligen Probanden für die Teilnahme an dieser Studie.

Meinen Freunden danke ich ihre aufmunternden Worte, ihre hilfreichen Tipps und die geduldige Gesprächsbereitschaft.

Den größten Dank schenke ich meinen Eltern, meinem Freund, meiner Tochter und meiner Oma. Sie haben das Entstehen dieser Arbeit mit ihrer ermutigenden Anteilnahme und bedingungslosen Unterstützung begleitet, mir geduldig den Rücken frei gehalten und damit ihre Realisierung ermöglicht. Dafür und für ihre Liebe und ihr Vertrauen in mich möchte ich mich bedanken.