

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss des SmartPilot®-Systems auf die Narkoseführung bei
Allgemeinanästhesien: Kumulierter Medikamentenverbrauch,
Endtidale Inhalativa-Konzentrationen, Aufwachzeiten und
klinische Endpunkte der Aufwachraumversorgung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Martin Ertmer

aus Leinefelde

Datum der Promotion: 17.09.2021

1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	4
1.1 Abbildungsverzeichnis	4
1.2 Tabellenverzeichnis	6
2. Einleitung	13
2.1 Optimierung der Narkosetiefe	13
2.2 Akustisch evozierte Potenziale	15
2.3 Elektroencephalographie	16
2.4 Nozizeption und Monitoring von Analgesie	19
2.5 Pharmakokinetische Modelle	20
2.5.1 Propofol	20
2.5.2 Sevofluran	22
2.5.3 Fentanyl	24
2.5.4 Remifentanyl	25
2.6 Kombination bestehender pharmakokinetischer Modelle zu pharmakokinetisch/pharmakodynamischen (PKPD) Modellen	25
2.7 Der Noxious Stimulus Response Index (NSRI)	29
2.8 SmartPilot® View auf Infinity® Explorer C700	31
3. Fragestellung	35
4. Material und Methoden	35
4.1 Studiendesign	35
4.2 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien	36
4.3 Operationssaalvorbereitung und Aufbau zur SmartPilot® Narkose	37
4.4 Patientenvorbereitung	38
4.5 Perioperativer Verlauf und Einsatz von SmartPilot View®	38
4.6 Gruppengetrenntes Vorgehen und NSRI Zielwerte	40
4.7 Verblindung	41
4.8 Endpunkte der vorgelegten Dissertation	41
4.9 Statistik	41
5. Ergebnisse	42
5.1 Patientenkollektiv	42
5.2 STANDARD und SMART Gruppe	44
5.3 Charakterisierung der anästhesiologischen Endpunkte aller Narkosen	45
5.4 Anticipated Best Care (ABC) und Anticipated Worst Care (AWC) Gruppe	46
6. Diskussion	50
6.1 Studienkollektiv und Konzeption	50
6.2 Verwendete Pharmaka	51
6.3 Prozessiertes EEG und NSRI	53
6.4 Awareness	55
6.5 Klinische Endpunkte der Aufwachraumversorgung	55
6.6 Schlussfolgerungen	56
7. Referenzen	57

8. Eidesstattliche Versicherung	68
9. Lebenslauf	69
10. Publikationen	70
11. Danksagung	72

1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

1.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: schematische Darstellung AEPs: I N. cochlearis; II N. cochlearis, III Kochleäres Kerngebiet; IV obere Oliven; V Brücke; VI und VII unbekannt; P0 Postauricularreflex; Na Subcorticales Signal; Pa Corticales auditorisches Ereignis; I-VII Frühakustisch evozierte Potenziale; N0-Nb Mid-latente akustische Potenziale; P1-N2 Spätakustische Potenziale (11)	15
Abbildung 2: schematische Darstellung einzelner EEG Wellen: Beta-Aktivität bei geistiger Aktivität oder beginnender Sedierung; Alpha-Aktivität bei Wachheit; Theta-Aktivität bei leichtem Schlaf; Delta Aktivität bei Tiefschlaf; Burst Supression bei sehr tiefem Schlaf; Nulllinie bei Barbituratcoma oder Hirntod (17).....	16
Abbildung 3: BIS frontotemporale Klebeelektrode (25).....	17
Abbildung 4: Prinzipien von Pupillen-Dilatations-Reflex (PDR) und Nozizeptivem Flexorenreflex (NFR); Abbildung aus (50)	20
Abbildung 5: Drei-Kompartiment-Modell als Modell der Pharmakokinetik von Propofol; V1 zentrales Kompartiment, V2 und V3 periphere Kompartimente; kn Transferkonstanten, wobei k10 Eliminationskonstante; V Volumen; m Menge; c Konzentration; Abbildung aus (64)	21
Abbildung 6: Isobolengrafik mit additiver (links), synergistischer (Mitte) und infraadditiver Interaktion (D – Medikament; d Dosis) aus (94)	26
Abbildung 7: Response surface model für die pharmakodynamische Interaktion zweier Substanzen mit sigmoider Dosis-Wirkungsbeziehung (Drug A und Drug B) (94)	27
Abbildung 8: Berechnete Schmerzdämpfung und Antwortwahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt TOSS (links) und zum Zeitpunkt TOL (rechts) anhand TCI berechneter (Kennzeichnung TCI) oder Bayseischer Vorhersage (Kennzeichnung Post-Hoc Bayesian) ermittelter Effektkonzentrationen für Propofol und Remifentanil aus (95).....	28
Abbildung 9: Response Surface Grafik für Propofol und Remifentanil bei TCI nach Schnider et al. und Minto et al. für TOSS (links) und TOL (rechts), dicke Linie TOSS50, respektive TOL50 aus (95)	28
Abbildung 10: TOSS ₉₅ und TOL ₉₅ in Abhängigkeit von Propofoleffektkonzentration (nach Schnider) und Remifentanileffektkonzentration (nach Minto) aus (95)	29

Abbildung 11: Berechnung der Wahrscheinlichkeit der Toleranz der Laryngoskopie (P_{TOL}) anhand von Stärke der Laryngoskopie (N) und Intensitätsverhältnis (R_{lar}), sowie Steigungskonstante (θ) aus (96).....	30
Abbildung 12: Berechnung des NSRI anhand der Stärke der Laryngoskopie N , des Intensitätsverhältnisses R_{lar} und der Steigungskonstante sl aus (96)	30
Abbildung 13: Verhältnis von NSRI (Noxious Stimulus Response Index) zur Wahrscheinlichkeit die Laryngoskopie zu tolerieren ($PTOL$) aus (96)	30
Abbildung 14: SmartPilot® View auf Infinity® Explorer C700, Narkosearbeitsplatz vergleichbar dem Studienaufbau, entnommen aus (73) (Nutzung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck. Alle Rechte vorbehalten.).....	33
Abbildung 15: Benutzeroberfläche SmartPilot® View auf Infinity® Explorer C700, entnommen aus (100) (Nutzung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Nutzung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck. Alle Rechte vorbehalten.).....	34
Abbildung 16: Beispielabbildung der Firma Dräger Medical Deutschland GmbH mit Benutzeroberfläche des SmartPilot View® Systems auf Infinity® Explorer, weißer Kreis rechts unten kennzeichnet den Intubationszeitpunkt. (Nutzung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Nutzung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck. Alle Rechte vorbehalten.).....	39
Abbildung 17: Consort-Flow-Diagramm für die vorliegende Arbeit; BMI (Body mass index)	43
Abbildung 18: Vorhersageabweichungen bei einzelnen Patienten (Farbliche Kennzeichnung zur besseren Diskrimination der einzelnen Datenpunkte)	49

1.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PRST Score nach Evans: Anstieg des systolischen Blutdrucks (P; Pressure), Anstieg der Herzfrequenz (R; Rate), Schwitzen (S; Sweating), Tränenfluss (T; Tears); übersetzt nach (5).....	14
Tabelle 2: modifizierte OAAS (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale) Skala nach (112)	40
Tabelle 3: Deskriptive Morphometrie der Gesamtpopulation	43
Tabelle 4: deskriptive Statistik morphometrischer Daten der Gruppen STANDARD und SMART, BMI – Body mass index, dargestellt als Mittelwerte mit Standardabweichung, Signifikanzniveau $p < 0,05$, p-Wert nach T-Test.....	44
Tabelle 5: Applizierte Pharmaka nach Studiengruppen STANDARD und SMART, dargestellt als Mittelwerte mit Standardabweichung, Signifikanzniveau $p < 0,05$, p-Wert nach T-Test	45
Tabelle 6: zeitliche Endpunkte aller ausgewerteter Narkosen nach totalintravenöser (TIVA) oder balancierter (BAL) Anästhesie, dargestellt als Mediane mit Interquartilbereichen.....	46
Tabelle 7: deskriptive Statistik morphometrischer Daten der Gruppen ABC und AWC, dargestellt als Mittelwerte mit Standardabweichung.....	47
Tabelle 8: Applizierte Pharmaka nach Studiengruppen ABC und AWC, dargestellt als Mittelwerte mit Standardabweichung.....	48
Tabelle 9: zeitliche Endpunkte in den Gruppen ABC und AWC, dargestellt als Mediane mit Interquartilbereichen	48

Abkürzungsverzeichnis

AAITM	AAI™-index
ABC	Anticipated best care
AEP	Akustisch evoziertes Potenzial
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASA PS	American Society of Anesthesiologists Physical Status
AUDIT	Alcohol Use Disorder Identification Test
AWC	Anticipated worst care
AWR	Aufwachraum
BAL	Balancierte Anästhesie
BMI	Body Mass Index
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
EEG	Elektroencephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
GABA	Gamma-Amino-Butter-Säure
IQR	Interquartilbereich
MAC	Minimale Alveoläre Konzentration
NFR	Nozizeptiver Flexorenreflex
NSRI	Noxious Stimulus Response Index
OAAS	Observer's Assessment of Alertness/Sedation
PAR	Postanesthetic Recovery
PDR	Pupillen-Dilatations-Reflex
PK	Pharmakokinetisch
PKPD	Pharmakokinetisch/Pharmakodynamisch
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting
PRST	Pressure Rate Sweating Tears
PSI	Patient State Index
ROC	Return of Consciousness
SD	Standardabweichung
SOP	Standard Operating Procedures
TCI	Target Controlled Infusion
TIVA	Totalintravenöse Anästhesie
TOL	Tolerance of Laryngoscopy = no response to laryngoscopy

TOSS Tolerance of Shake and Shout = no response to shaking and shouting

Zusammenfassung

Einleitung

Das Erreichen einer adäquaten Anästhesietiefe ist seit Einführung der Allgemeinanästhesie ein relevanter Aspekt der Narkoseführung. Hierzu etablierte sich zunehmend die elektroencephalographie (EEG)-basierte Einschätzung der Hypnosetiefe ab den 2000er Jahren. Mit der Einführung des Noxious Stimulus Response Index (NSRI) steht erstmals ein Parameter auf Basis eines pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Modells zum klinischen Einsatz zur Verfügung. Dabei werden zur Berechnung des NSRI sowohl Hypnotika- wie auch Opioidanalgetikagaben herangezogen. Anhand des NSRI wird im SmartPilot® View System (Fa. Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck, Deutschland) eine Einschätzung der aktuellen Anästhesietiefe und eine Vorhersage für den Aufwachzeitpunkt getroffen.

Fragestellung

Es soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob die Verwendung des SmartPilot®-Systems einen Einfluss auf Anästhestikadosierungen (Propofoldosisraten, endtidale Sevoflurankonzentrationen, Fentanylkumulativdosen), Reduktion der Aufwachzeiten, Verkürzung der Aufwachraumaufenthaltsdauer sowie eine veränderte Inzidenz von Awareness hat. Zudem soll die Vorhersageabweichung zwischen tatsächlichem und durch das SmartPilot® System berechnetem Wiedererlangen des Bewusstseins sowohl im Gruppenvergleich wie auch über das Gesamtkollektiv untersucht werden.

Methoden

Nach Zustimmung der Ethikkommission und zentraler Registrierung der Studie wurden 360 Patienten für den Einschluss gescreent. Insgesamt wurden 150 Patienten eingeschlossen, zur finalen Analyse standen 94 Datensätze zur Verfügung. Davon erhielten 44 Patienten (STANDARD) eine Allgemeinanästhesie einschließlich prozessiertem EEG (BIS®) und 50 Patienten (SMART) eine Anästhesie mit zusätzlich den unverblindeten Parametern des SmartPilot® Systems. Hierbei sollte für die Phase der Aufrechterhaltung der Narkose ein Ziel NSRI von 30-50 angestrebt werden. In beiden Gruppen wurden Propofoldosisraten, endtidale Inhalativkonzentrationen und Fentanylapplikationen im SmartPilot® View erfasst. Darüber hinaus wurden Aufwachzeiten, Aufwachraumaufenthaltsdauer, Auftreten von Awareness, sowie

Vorhersageabweichung zwischen SmartPilot® View und klinischem Wiedererlangen des Bewusstseins aufgezeichnet.

Ergebnisse

Die Gruppen unterschieden sich in ihrer Morphometrie nicht. Die Anwendung des NSRI führte zu einer signifikant niedrigeren Inhalativkonzentration und entsprechend niedrigeren MAC Werten. In der SMART Gruppe zeigten sich signifikant höhere BIS® Werte während der Aufrechterhaltung. Unterschiede betreffend Propofoldosisraten, Fentanylgesamtapplikationsdosen, Aufwachraumaufenthaltsdauer und Vorhersageabweichungen zwischen SmartPilot® View und klinischem Wiedererlangen des Bewusstseins traten nicht auf. Awareness trat bei keinem Patienten auf.

Diskussion

Durch den Einsatz des SmartPilot® View Systems kann die eingesetzte Menge an Sevofluran reduziert werden. Inwieweit hieraus ein klinischer Nutzen für die Patienten oder Prozessgeschwindigkeiten im OP entsteht, sollte in einer erneuten klinischen Studie mit stärker standardisiertem Anästhesieregime untersucht werden. Darüber hinaus sollten die erfassten Patientenparameter erweitert werden (z.B. Hinzufügen eines Analgesiomonitors) und auf den Zusatznutzen in Richtung Analgesie des NSRI ausgelegt werden. Für die Verwendung des SmartPilot® View konnte gezeigt werden, dass es möglich ist Anästhesien mit bestimmtem Ziel NSRI zu führen.

Abstract

Introduction

Achieving an adequate depth of anaesthesia is a relevant medical effort. In the 2000s electroencephalography (EEG)-based assessment of depth of hypnosis was established. With the introduction of the Noxious Stimulus Response Index (NSRI), a parameter based on a pharmacokinetic-pharmacodynamic model is available for clinical use the first time. Hypnotic and analgesic drug dosage are used to calculate the NSRI. The SmartPilot® View System uses the NSRI to estimate the current depth of anaesthesia and predict the time of recovery.

Research Questions

The aim of this doctoral thesis was to demonstrate to which extent the use of the SmartPilot® system in NSRI-assisted anaesthesia leads to a reduction in recovery room stay, recovery time, propofol dose rates (PDR), endtidal sevoflurane concentrations (ESC) and cumulative intraoperative fentanyl dosage (CFD). The incidence of awareness in both groups should be determined and predictive variance between actual and calculated recovery of consciousness (ROC) should be investigated in group comparison and across the collective.

Methods

After approval of ethics committee and central registration 360 patients were screened. In total 150 patients were enrolled, and 94 data sets were available for evaluation. Of these, 44 patients (STANDARD) received standard anaesthesia including EEG (BIS®) and in 50 patients (SMART) additional unblinded SmartPilot® parameters were available. A target NSRI of 30-50 was aimed during maintenance of general anaesthesia. In both groups, PDR, ESC and CFD applications were recorded in the SmartPilot® View. Additionally, wake-up time, prediction deviation between SmartPilot® View and reality and recovery room stay were recorded.

Results

The groups did not differ in their morphometry. The application of the NSRI resulted in an application of significantly lower ESC and lower MAC values. In the SMART group, significantly higher BIS® was observed during maintenance. There were no differences

in PDR, CFD, recovery room duration, and no deviation between predicted ROC and clinical ROC. Awareness did not occur.

Discussion

By using the SmartPilot® View, the ESC can be reduced. However, the potential clinical benefit for patients or operating room processes should be investigated in another clinical study with a more standardised anaesthetic regimen. In addition, the patient parameters recorded must be broadened (e.g. usage of an additional pain assessment) and redesigned for the additional benefit of monitoring of analgesia by NSRI. The use of the SmartPilot® View has shown that it is possible to perform anesthesia with a specific NSRI target.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde stets das generische Maskulinum genutzt. Parallel schließt die Formulierung ebenfalls die Geschlechter feminin und divers ein.

2. Einleitung

2.1 Optimierung der Narkosetiefe

Die Ermittlung der idealen Narkosetiefe ist bereits seit Einführung der Allgemeinanästhesie durch Crawford W. Long 1842 und William T. G. Morton 1846 ein viel betrachtetes Feld (1, 2). Mit seiner Einteilung in verschiedene Stadien gelang Arthur E. Guedel erstmals eine Semiquantifizierung der Narkosetiefe (3). Guedel beschrieb dabei vier Stadien der inhalativen Allgemeinanästhesie: I Analgesie und Amnesie, II Exzitation, III Toleranz und IV Vergiftung. Etwa 20 Jahre später erweiterte Woodbridge den Begriff der Narkosetiefe um vier Komponenten die getrennt voneinander berücksichtigt werden sollten: mentaler Block, sensorischer Block, motorischer Block und reflektorischer Block (4).

Zur Überwachung der reflektorischen Blockade wurden initial Vitalparameter herangezogen. Diese dienten initial ausschließlich der Detektion einer unzureichenden Blockade im Sinne perioperativer Wachheit.

Als basaler Index zur Ermittlung der reflektorischen Blockade wurde der Pressure Rate Sweating Tears (PRST) Score von Evans eingeführt (5). Dabei werden systolischer arterieller Blutdruck und Herzfrequenz, sowie Schwitzen und Tränenfluss als Indikatoren einer vegetativen Reaktion betrachtet und 5 minütlich innerhalb einer Allgemeinanästhesie erhoben. Hier sind für die jeweiligen Indikatoren 0 bis 2 Punkte zu erreichen, wobei eine Punktsumme von 0 nach Evans der idealen Narkosetiefe entspricht und alle darüber hinaus gehenden Punktwerte mit einer Vertiefung der Anästhesie einhergehen sollen (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: PRST Score nach Evans: Anstieg des systolischen Blutdrucks (P; Pressure), Anstieg der Herzfrequenz (R; Rate), Schwitzen (S; Sweating), Tränenfluss (T; Tears); übersetzt nach (5)

Indikator	Beschreibung	Punkte
Anstieg des systolischen Blutdrucks	<15 mmHg ab Baseline	0
	15-30 mmHg ab Baseline	1
	>30 mmHg ab Baseline	2
Anstieg der Herzfrequenz	<15 min ⁻¹ ab Baseline	0
	15-30 min ⁻¹ ab Baseline	1
	>30 min ⁻¹ ab Baseline	2
Schwitzen	Kein Schwitzen	0
	Haut feucht	1
	Sichtbare Schweißperlen	2
Tränenfluss	Kein Tränenaustritt	0
	Tränenaustritt bei offenen Augen	1
	Überschießender Tränenfluss	2

Die betrachteten Surrogatparameter vegetativer Reaktion können auch zur Beurteilung der sensorischen Blockade herangezogen werden, unterliegen aber insgesamt starken interindividuellen Schwankungen und sind ebenso von der Art der applizierten Medikamente und einer möglichen Dauermedikation der Patienten abhängig. Darüber hinaus erlauben sie eher eine Abschätzung in Positivrichtung, das heißt in Richtung suspekter intraoperativer Wachheit (sog. Awareness). Erst in extremer Ausprägung in Form kardiozirkulatorischer Beeinträchtigung ist hier eine Abweichung in negativer Richtung, das heißt zu starker Blockade, zu vermuten.

Die Erkenntnisse von Tunstall legen nahe, dass andere Kalkulationshilfen zur Abschätzung und Überwachung einer adäquaten mentalen, sensorischen und motorischen Blockade nötig sind. Er untersuchte mit Hilfe der isolierten Unterarmtechnik zunächst 12 Schwangere auf ihre Narkosetiefe. Dabei wurde eine Blutdruckmanschette nach Abklingen der initialen neuromuskulären Blockade und vor erneuter depolarisierender Blockade mit Succinylcholin am Arm aufgeblasen und die Patientinnen unter lokaler Nicht-Relaxierung aufgefordert ihren Arm zu bewegen. Bei 9 Patientinnen kam es reproduzierbar zu Armbewegungen (6). Auch für Allgemeinanästhesien unter Thiopental wurde 1986 von Schultetus et al. bei 36 Patientinnen zur Geburt eine motorische Antwort bei isolierter Unterarmtechnik in 46 % der Patientinnen gezeigt (7). Ähnliche Ergebnisse erhielt auch Russell 1993 bei der Untersuchung von 32 Patientinnen unter Alfentanil und Midazolam geführter Allgemeinanästhesie bei gynäkologischen

Prozeduren. Er konnte zeigen, dass 72 % der Patientinnen unter Allgemeinanästhesie bei Verwendung der isolierten Unterarmtechnik auf einen Reiz mit einer motorischen Antwort reagierten, obwohl ihr PRST Score bei 0 lag (8).

2.2 Akustisch evozierte Potenziale

Die Technik der akustisch evozierten Potenziale und ihrer Latenz wurde 1971 erstmals am Menschen im Rahmen von Untersuchungen zur Allgemeinanästhesie mit Barbituraten eingesetzt (9). Weitere Aufmerksamkeit als anästhesiologisches Monitoringverfahren erhielt die Methode nach dem Einsatz zur Untersuchung von Inhalationsanästhesien mit Enfluran (10).

Dabei zeigen akustisch evozierte Potentiale die elektrischen Aktivitäten des Gehirns, die durch akustische Reize ausgelöst werden. Eine beispielhafte schematische Abbildung typischer AEPs findet sich in Abbildung 1. Mit zunehmender Hypnosetiefe verringert sich die Amplitude der AEP und ihre Latenz steigt an.

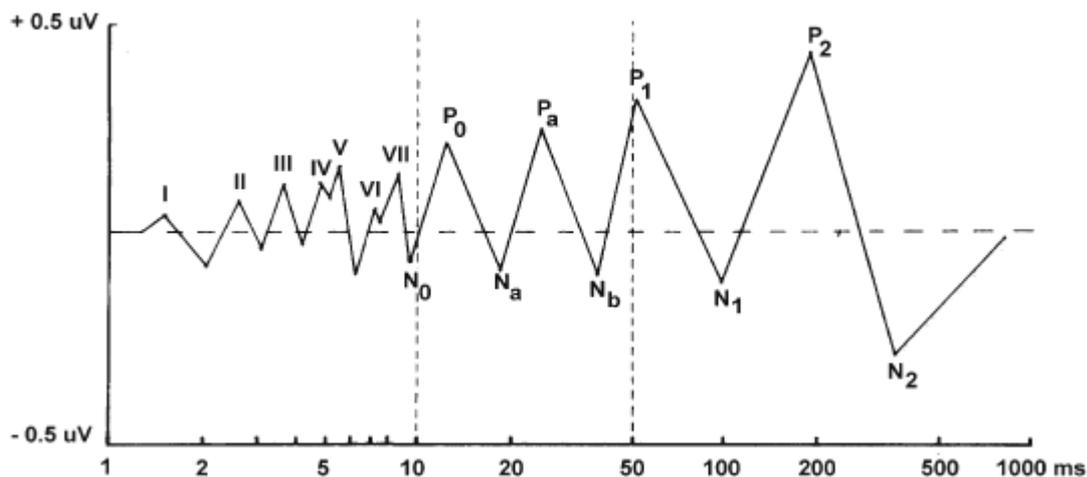


Abbildung 1: schematische Darstellung AEPs: I N. cochlearis; II N. cochlearis; III Kochleäres Kerngebiet; IV obere Oliven; V Brücke; VI und VII unbekannt; P0 Postauricularreflex; Na Subcorticales Signal; Pa Corticales auditorisches Ereignis; I-VII Frühakustisch evozierte Potenziale; N0-Nb Mid-latente akustische Potenziale; P1-N2 Spätakustische Potenziale (11)

Schwender et al. zeigten in einem Kollektiv von 30 Patienten zur elektiven Laparotomie, dass Awareness anhand akustisch evozierter Potenziale (AEP) nicht mit einer Veränderung der Vitalparameter einhergeht und schlussfolgerte, dass AEPs damit zur Untersuchung der Narkosetiefe besser geeignet sind als die bis dahin verwendeten Vitalparameter (12). Dass AEP geführte Narkose zu einer Dosisreduktion bei eingesetzten Hypnotika und Vasopressoren führt, zeigten Jildenstal et al. an 450 Patienten bei elektiven Augeneingriffen (13). Für den auf akustisch evozierten

Potenzialen beruhenden Index AAI™-index (AAITM) konnte eine Dosisreduktion bei Desflurananästhesien und eine damit verbunden kürzere Aufwachzeit gezeigt werden (14). Allerdings stellte sich in einigen Arbeiten die Erhebung zuverlässiger Datensätze für die AEPs als Herausforderung dar. Scheller et al. sahen eine sehr große Verringerung der Signalamplitude unter Allgemeinanästhesie als Problem, auch Notley et al. sahen besonders die Extraktion kleinamplitudiger Signale aus hochamplitudiger Aktivität als schwierig an (15, 16).

2.3 Elektroencephalographie

Das Elektroencephalogramm (EEG) ist ebenso wie die AEP dem funktionellen Neuromonitoring zuzuordnen und bildet die elektrische Spontanaktivität der Großhirnrinde ab. Typische EEG Wellen sind in Abbildung 2 dargestellt.

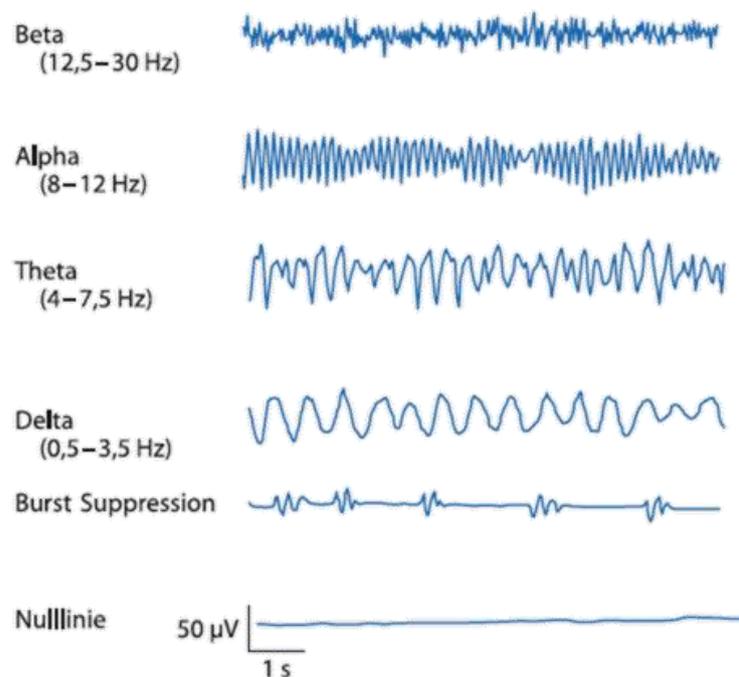


Abbildung 2: schematische Darstellung einzelner EEG Wellen: Beta-Aktivität bei geistiger Aktivität oder beginnender Sedierung; Alpha-Aktivität bei Wachheit; Theta-Aktivität bei leichtem Schlaf; Delta Aktivität bei Tiefschlaf; Burst Supression bei sehr tiefem Schlaf; Nulllinie bei Barbituratcoma oder Hirntod (17)

Die Veränderungen des EEG unter Hypnotikaapplikation wurden schon früh erkannt, dennoch folgten Studien zum zielgerichteten Einsatz in der Anästhesie erst viele Jahre später (18). Insgesamt erschien das EEG dennoch leichter zu erfassen als die bis dahin evaluierten AEP. Erste Arbeiten zum EEG unter Allgemeinanästhesie sahen die Technik zunächst nicht geeignet die Narkosetiefe vorherzusagen. Dwyer et al. zeigten bei 50

Patienten, dass sich das EEG der Patienten, die bei Hautschnitt eine motorische Reaktion boten (55 %), nicht von dem der nichtreagierenden Patienten unterschied (19). Allerdings zeigten Gurman et al. dass die anhand des intraoperativen EEG ermittelte spektrale Eckfrequenz in der Lage ist, gleichtiefe Hypnose mit Propofol und Isofluran abzubilden, wobei das Erreichen in der Isoflurangruppe signifikant längere Zeit dauerte und die Aufwachzeit in der Propofolgruppe signifikant kürzer war (20). Bei der spektralen Eckfrequenz handelt es sich um einen prozessierten Index, bei dem ein vordefinierter Anteil der Leistungsdichte bestimmter EEG Frequenzen erreicht ist. Die Spektraleckfrequenz dient der vereinfachten Interpretation des EEG Signals (17). Zu ebenfalls positiven Ergebnissen für die aus dem EEG ermittelten spektralen Eckfrequenzen kommen Gaitini et al., die in einer Kombination der isolierten Unterarmtechnik mit spektralen Eckfrequenzen bei 50 Patientinnen eine positive Korrelation von Awareness und spektralen Eckfrequenzen ableiten (21). Die Einführung der bispektralen EEG Analyse (BIS®) durch Kearse et al. zeigte diese zunächst bei 44 Patienten einer Standard EEG Analyse und auch kalkulierten Propofolplasmakonzentrationen überlegen (22). Diese wurde jedoch in der Literatur kritisch gesehen. So zeigten Goto et al. nur kurz nach Erscheinen der ersten Arbeit, dass der BIS® nicht in der Lage ist die Antwort auf eine verbale Aufforderung suffizient vorherzusagen (23). Die klinische Einführung des BIS® gelang damit zunächst verzögert. Bei der bispektralen EEG Analyse gehen zum Rohsignal insbesondere Burst Supression- und Beta-Wellen-Aktivität ein (24). Zur Erfassung des Rohsignals wird eine frontotemporale Klebeelektrode (bestehend aus 3 Subelektroden) auf den Kopf des Patienten aufgeklebt (Abbildung 3).



Abbildung 3: BIS frontotemporale Klebeelektrode (25)

Im Verlauf wurden aber die bereits zuvor bekannte Technik der akustisch evozierten Potentiale mehrfach mit dem BIS® verglichen und die Einsetzbarkeit des BIS® bestätigt

(26, 27). Luginbühl et al. zeigten für den BIS® bei 160 Patienten eine Propofoldosisreduktion und ein schnelleres Aufwachen, sowie eine erhöhte Patientenzufriedenheit und verringertes Auftreten postoperativer Übelkeit und Erbrechen für BIS®-gesteuerte Desfluranallgemeinanästhesien (28).

Für die Kombination aus Propofol und Sufentanil zeigten Forestier et al. in 110 Patienten, dass der BIS® geeignet ist, die kombinierte Narkosetiefe von Opiat und Hypnotikum wiederzugeben (29) und das Auftreten von Awareness zu reduzieren (30, 31). Außerdem konnte für den Einsatz des BIS® eine Reduktion des perioperativen Inotropikagebrauchs gezeigt werden (32). Auch betreffend der Zeit bis zur Extubation konnte ein Vorteil der BIS® geführten Narkose gegenüber dem Standardvorgehen ohne prozessiertes EEG gezeigt werden (33). Von Delius et al. untersuchten die Nutzung des BIS® für die Sedierung zur endoskopischen retrograden Cholangiopankreatographie (ERCP). Hier zeigte sich eine signifikant schnelle Aufwachzeit in der Gruppe der BIS geführten Sedierungen (34). Auch eine Arbeit von Ellerkmann et al. zeigt schnelle Zeit bis zur Extubation unter BIS geführter Allgemeinanästhesie (35). Bei Recart et al. und Song et al. gelangen eine Reduktion der Aufwachraumaufenthaltsdauer und eine Erhöhung des subjektiven Patientenkomforts bei BIS-geführter Narkose (36, 37). Auch im pädiatrischen Patientenkollektiv waren bei ambulanten Eingriffen Aufwachraumaufenthaltsdauer, Zeit bis zur Extubation und Zeit bis zur Entlassung nach Hause bei Patienten nach oralchirurgischen Eingriffen kürzer unter Einsatz des BIS® (38, 39).

Ähnliche Ergebnisse konnten für weitere Monitore/Indices des prozessierten EEG gezeigt werden. Für den Einsatz von Narcotrend® belegten Weber et al. eine Reduktion von Propofoldosisraten (40). Kreuer et al. zeigten eine vergleichbare Nutzbarkeit des Narcotrend® Monitors bei 50 Patienten bei elektiven orthopädischen Operationen (41). Drover et al. führten den Patient State Index (PSI) 2002 ein, für den ebenfalls eine geeignete Aussagekraft für die Sedierung mit Propofol gezeigt wurde (42, 43).

Allerdings stehen einige Arbeiten dem Einsatz des prozessierten EEG kritisch gegenüber. Schneider et al. untersuchten in 40 Patienten, inwieweit der BIS® in der Lage ist, tatsächlich Awareness zu detektieren und zweifeln die Fähigkeit des Index hierzu an (44). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt die selbe Arbeitsgruppe auch für den Narcotrend® Monitor (45). In einer 2000 Patienten umfassenden prospektiven Arbeit untersuchten Avidan et al. den Einsatz des BIS® und die damit verbundenen pharmakologischen Endpunkte und konnten keine Reduktion der Inhalativkonzentrationen oder von Awareness darstellen (46). Mashour et al.

untersuchten vergleichend ein MAC (minimale alveoläre Konzentration)- gegen ein BIS®-basiertes Vorgehen, dabei konnten sie zunächst keinen Vorteil für eines der Systeme zeigen, erst in der post hoc Analyse zeigte sich eine Reduktion der Awareness in der BIS® Gruppe (47). Betrachtet man die Zeit bis zur Entlassung aus dem Aufwachraum, so konnten Fritz et al. keinen Vorteil für ein BIS®- gegenüber einem inhalativkonzentrationsbasiertem Vorgehen feststellen (48). Zum gleichen Ergebnis kommen Villafranca et al. im kardiochirurgischen Setting (49).

2.4 Nozizeption und Monitoring von Analgesie

Durch die Anwendung des BIS® wird allerdings stets die hypnotische Komponente der Allgemeinanästhesie führend abgebildet. Inwieweit eine hinreichende Analgesie erzielt wird, kann der BIS® allein nicht darstellen. In der klinischen Praxis dient zur Beurteilung der Nozizeption das klinische Monitoring (50). Darüber hinaus stehen auch apparative Verfahren zur Verfügung, deren breite klinische Einführung jedoch aktuell noch aussteht. Dabei müssen Nozizeptionsmonitore von Analgesiemonitoren unterschieden werden. Während ein Nozizeptionsmonitor der Feststellung eines Ist-Zustandes dient, soll mit Hilfe von Analgesiemonitoren präemptiv anhand eines möglicherweise schmerzhaften Stimulus auf das Analgesieniveau geschlossen werden. Dies bedeutet, dass ein Nozizeptionsmonitor feststellt, dass der Patient aktuell Schmerzen hat, während ein Analgesiemonitor bereits vor dem schmerzhaften Stimulus mittels grenzwertig submaximaler Teststimuli ein Ausmaß an bestehender Analgesie beschreibt (50). Dabei korrelieren die Ergebnisse von Nozizeptionsmonitoren mit den Ergebnissen des klinischen apparativen und nicht-apparativen Monitorings. Insbesondere ein Zusammenhang mit Opiatdosis, Hämodynamik, Bewegungen und Schmerzintensität an wachen Patienten konnte für verschiedene Nozizeptionsmonitore gezeigt werden (50). Der Nozizeptionsparameter Surgical Pleth Index (SPI) reduzierte den Einsatz von Remifentanyl und Propofol bei 170 ambulanten Narkosen und resultierte ebenso in einer Verkürzung der Aufwachzeit (51, 52).

Als Parameter des Analgesiemonitorings stehen aktuell der Nozizeptive Flexorenreflex (NFR) und der Pupillen-Dilatations-Reflex (PDR) zur Verfügung. Für beide konnte gezeigt werden, dass sie einen Anstieg der Herzfrequenz und Bewegung auf einen Schmerzreiz hinreichend vorhersagen (53, 54). Inwieweit Nozizeption jedoch einen Einfluss auf das Langzeitoutcome hat, ist bislang nicht geklärt. Für den intraoperativen PDR wurde eine negative Korrelation mit unmittelbar postoperativen Schmerzen und eine Korrelation mit

der Zeit bis zur Extubation gezeigt (55). Beim NFR konnte keine signifikante Korrelation zu unmittelbar postoperativen Schmerzen, jedoch ebenfalls eine signifikante Korrelation mit der Zeit zur Extubation belegt werden (56). Im intensivmedizinischen Setting war der PDR in der Lage die Reaktion auf einen schmerzhaften Stimulus vorherzusagen (57). Weitere Untersuchungen zu NFR und PDR stehen aktuell noch aus, allerdings sind Messungen von PDR und NFR mit einem großen Aufwand verbunden. Ein Musteraufbau zur Messung von PDR und NFR ist in Abbildung 4 dargestellt. Insbesondere die Video-Pupillometrie, sowie die Ableitung des Elektromyogramms stellen dabei Herausforderungen dar.

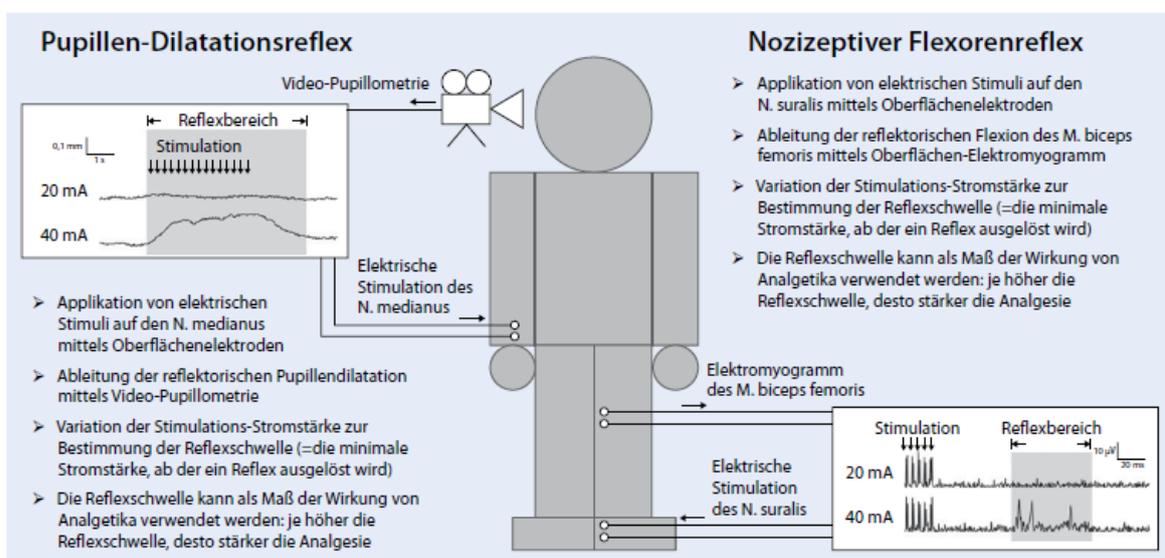


Abbildung 4: Prinzipien von Pupillen-Dilatations-Reflex (PDR) und Nozizeptivem Flexorenreflex (NFR); Abbildung aus (50)

2.5 Pharmakokinetische Modelle

2.5.1 Propofol

Propofol ist ein sehr häufig genutztes intravenös einzusetzendes Hypnotikum ohne analgetische Potenz (58, 59). Es handelt sich um ein lipidsubstituiertes Phenolderivat, das wasserunlöslich ist. In überwiegendem Maße wird Propofol an Plasmaproteine gebunden (~98 %) (60). Die Pharmakokinetik des Propofols entspricht dem Drei-Kompartiment-Modell (Abbildung 5) und erfolgt schnell, wird jedoch von den Einflussfaktoren Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht beeinflusst (61-63). Innerhalb des Drei-Kompartiment-Modells wird davon ausgegangen, dass ein konstanter Anteil eines Pharmakons pro Zeiteinheit zwischen mehreren Kompartimenten transferiert wird. Dabei

werden üblicherweise ein zentrales (m_1), ein schnelles (m_2) und ein langsames Kompartiment (m_3) unterschieden, wobei die initiale Dosisapplikation (I) im zentralen Kompartiment erfolgt und dann eine zeitabhängige Verteilung betrachtet wird.

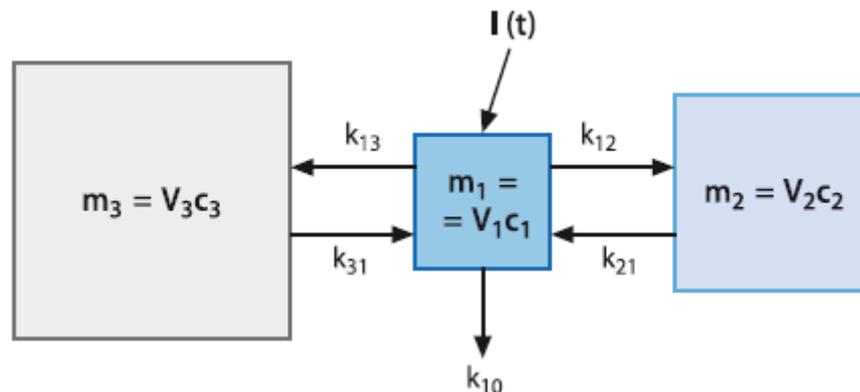


Abbildung 5: Drei-Kompartiment-Modell als Modell der Pharmakokinetik von Propofol; V₁ zentrales Kompartiment, V₂ und V₃ periphere Kompartimente; k_n Transferkonstanten, wobei k₁₀ Eliminationskonstante; V Volumen; m Menge; c Konzentration; Abbildung aus (64)

Die Metabolisierung erfolgt zu etwa 70 % in der Leber durch Konjugation und Glukuronidierung zu inaktiven Metaboliten, entsprechend werden 30 % des Propofols, sowie die hepatisch inaktivierten Metabolite extrahepatisch, insbesondere renal eliminiert. Dabei beträgt die Eliminationshalbwertszeit etwa 4 Stunden (60). Aktuell wird angenommen, dass Propofol als ein positiver allosterischer Modulator des Gamma-Amino-Butter-Säure (GABA) A Rezeptors und in über-anästhesiologischen Konzentrationen auch als Inhibitor am nikotinergen Acetylcholinrezeptor wirkt (58), der exakte Wirkmechanismus ist jedoch unklar (65). Effekte von Propofol auf spannungsabhängige Natriumkanäle, hyperpolarisationsaktivierte nukleotidregulierte Kanäle (HCN) und Kinesin sind beschrieben, ihre Folgen sind aktuell jedoch nicht klar (65).

Im klinischen Einsatz wird Propofol sowohl als Induktionshypnotikum, wie auch zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie eingesetzt. Dazu erfolgt die Dosierung bei kontinuierlicher Gabe entweder über Dosislaufzeiten oder anhand sogenannter Target Controlled Infusion (TCI) Modelle. Dabei wird eine errechnete Zielkonzentration im Effektkompartiment von Propofol via automatischer Dosislaufzeitenanpassung erzielt, hier erfolgt die Angabe der gewünschten Zielkonzentration durch den Benutzer, die Dosislaufzeit wird anhand eines pharmakokinetischen Modells (PK) automatisch errechnet. Verbreitete TCI Modelle sind von Marsh et al. und Schnider et al. eingeführt

worden (66, 67). Das Schnider Modell wurde anhand von 24 gesunden Freiwilligen im Alter von 26 bis 81 Jahren ermittelt. Dabei wurden Serumpropofolkonzentrationen nach Gabe von 25, 50, 100 und 200 $\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ über eine Stunde gemessen. Schnider et al. zeigten eine lineare Pharmakokinetik entsprechend der Infusionsraten (66). Für dieses Modell konnte eine klinisch akzeptable Vorhersagegenauigkeit ermittelt werden (68). In einer Vergleichsarbeit zur Untersuchung der Nutzbarkeit verschiedener PK Modelle empfahlen Masui et al. die Nutzung des Schnider Modells, da es von den untersuchten Modellen die beste Performance im Sinne einer Übereinstimmung von Modell und Wirklichkeit zeige (69). Anderes finden Lee et al. im kardiochirurgischen Setting. Hier zeigen sie für das Schnider Modell einen Vorhersagefehler von 45 % (70). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Chen et al. bei Patienten zu elektiven HNO Operationen. Hier konnten sie keine Korrelation zwischen errechneten und arteriellen Propofolkonzentrationen finden (71). Dennoch fassen Schnider et al. in einer Übersichtsarbeit zusammen, dass es aktuell keine Evidenz betreffend einer mangelnden Sicherheit, insbesondere Fehldosierungen, der TCI Modelle für Hypnotika gibt (72).

2.5.2 Sevofluran

Beim Sevofluran handelt es sich um ein 1990 eingeführtes halogeniertes Ätherderivat, das zur inhalativen Allgemeinanästhesie eingesetzt wird. Dabei ist Sevofluran nur mit Fluor halogeniert und unterscheidet sich dadurch zu den zuvor eingeführten Inhalativa Halothan, Enfluran und Isofluran, die jeweils mit Brom, Chlor und Fluor oder Fluor und Chlor halogeniert waren (73). Die Dosierung erfolgt wegen des Siedepunktes bei 58,5°C über einen speziellen Verdampfer am Beatmungsgerät.

Die Aufnahme von Sevofluran erfolgt über die Lunge, dabei wird der alveoläre und pulmonalkapilläre Partialdruck über Diffusion ausgeglichen. Anschließend erfolgt der physikalisch gelöste Transport im Blut zum zentralen Nervensystem. Dabei verfügt Sevofluran über einen im Vergleich zu den anderen halogenierten Inhalativa niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten, sodass es einer schnellen An- und Abflutungskinetik unterliegt. Hintergrund des niedrigeren Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten ist dabei der Ersatz von Brom und Chlor gegen Fluor, sodass eine schlechtere physikalische Löslichkeit im Blut erreicht wird, was einer schnelleren physikalischen Sättigung des Blutes entspricht (73). Darüber hinaus ist die Aufnahme von Sevofluran noch vom Frischgasfluss, der inspiratorischen Konzentration, dem Konzentrationseffekt, dem Zweitgaseffekt, Temperatur, Lebensalter des Patienten, der Ventilation, der funktionellen

Residualkapazität, dem Ventilations-Perfusions-Quotienten und dem Herz-Zeitvolumen abhängig (73).

Der Konzentrationseffekt entspricht dabei der Verringerung des alveolären Gasvolumens durch schnell diffundierende Inhalativa, sodass das verbliebene alveoläre Gasgemisch eine relativ höhere Konzentration des Hypnotikums enthält und der pulmonalkapilläre-alveoläre Gasgradient steigt. Dementsprechend wird die Anflutung beschleunigt. Ein ähnlicher Mechanismus liegt dem Zweitgaseffekt zugrunde. Dabei wird dem Sevofluran/Sauerstoff/Luft-Gemisch ein weiteres Trägergas zugegeben, das einer schnelleren Diffusion unterliegt und so ebenfalls eine relativ höhere pulmonale Hypnotikakonzentration induziert (73).

Die Eliminierung von Sevofluran erfolgt überwiegend unverändert über Abatmung, lediglich 4 % der aufgenommenen Substanz werden hepatisch metabolisiert und über den Urin ausgeschieden.

Der genaue Wirkmechanismus aller volatilen Hypnotika ist noch unklar, allerdings werden mehrere mögliche Theorien diskutiert. Die Meyer-Overton-Korrelation postuliert einen lipophilen Wirkort der Inhalationsanästhetika und eine höhere anästhetische Potenz mit steigender Lipidlöslichkeit (74). Aktuelle Literatur weist diesem Wirkmechanismus über unspezifische Membranlipide eine eher untergeordnete Bedeutung zu (75). Aktueller werden spezifischere Wirkmechanismen, wie die direkte Bindung an Membranproteine, die second messenger vermittelte Wirkung und die indirekte Wirkung auf ionenkanalassoziierte Lipide diskutiert (76).

Dabei verstärken Inhalativa die Inhibition am GABA A Rezeptor, modulieren den Glycin-Rezeptor, blockieren den Glutamatrezeptor und sorgen für eine verminderte Erregbarkeit zerebraler Acetylcholinrezeptoren (77).

Bailey beschrieb 1997 das Sevofluran als schnelles Hypnotikum mit einer kurzen kontextsensitiven Halbwertszeit und führte ein Modell zum Vergleich von Inhalativa und intravenösen Hypnotika ein (78). Dabei zog er allerdings keine Referenzpopulation zur Ermittlung der Kinetik heran, sondern nutzte für seine Simulation bestimmte fest angenommene Parameter (Atemminutenvolumen, funktionelle Residualkapazität, Kompartmentvolumina, Kompartmentperfusionsvolumina, Blut/Gas-Löslichkeitskoeffizienten und Gewebe/Blut Löslichkeitskoeffizienten).

Im klinischen Einsatz erfolgt der Einsatz von Sevofluran anhand endtidaler Konzentrationen respektive anhand der minimalen alveolären Konzentration (MAC). Das Konzept des MAC Wertes wurde 1963 von Markel und Eger eingeführt und dient zum

Vergleich äquipotenter Konzentrationen verschiedener Inhalationsanästhetika (79). Dabei können verschiedene MAC Werte herangezogen werden. Klinisch gebräuchlich ist der MAC₅₀, entsprechend der alveolären Konzentration eines Inhalationsanästhetikums bei der 50 % der Patienten nicht mehr auf einen Hautschnitt mit Bewegung reagieren.

2.5.3 Fentanyl

Beim Fentanyl handelt es sich um ein von Janssen erstmals als Derivat des Pethidin 1960 eingeführtes synthetisches Opiat (80). Da Fentanyl in großem Maße vom Fettgewebe aufgenommen wird, resultiert eine lange Eliminationshalbwertszeit von 3 bis 6 Stunden. Die Elimination von Fentanyl erfolgt zunächst über hepatische Metabolisierung durch Glukuronidierung und anschließende renale Ausscheidung.

Die analgetische Wirkung des Fentanyls erfolgt über G-Protein gekoppelte μ -, δ - und κ -Opioidrezeptoren im peripheren und zentralen Nervensystem. Diese wirken über eine second messenger gekoppelte Signalkaskade auf spezifische Ionenkanäle der Zellmembran (81).

Die Applikation im Rahmen der Allgemeinanästhesie erfolgt in der Regel diskontinuierlich intravenös in Form repetitiver Bolusgaben, da Fentanyl bei kontinuierlicher Zufuhr einer sehr langen und schnell steigenden kontextsensitiven Halbwertszeit unterliegt. Das heißt die Zeit nach Ende einer kontinuierlichen Fentanylapplikation bis zur Halbierung der Plasmakonzentration steigt dosisabhängig sehr steil linear an (82).

Weiterhin geht auch die kontinuierliche Applikation von Fentanyl mit wesentlichen Nebenwirkungen einher. Auch im Rahmen eines TCI Vorgehens wurde für die kontinuierliche Gabe von Fentanyl eine erhöhte Rate von postoperativen Atemstörungen, Sedierungsüberhang und postoperativer Übelkeit (PONV) gezeigt (83). Hierzu existierte zunächst nur das von McClain et al. publizierte TCI Modell (84). Dieses wurde von Scott et al. anhand klinischer Untersuchungen an sechs Patienten modifiziert. Dabei wurde den Patienten nach Prämedikation mit Glykopyrronium und Pancuronium über einen Perfusor so lange Fentanyl appliziert bis sie das Bewusstsein verloren. Scott et al. folgern, dass das Modell einzig für die tatsächlich untersuchten Zeitpunkte geeignet erscheint und eine Hochrechnung auf spätere, nicht untersuchte Zeitpunkte schwierig möglich ist (85, 86).

Die analgetische Potenz des Fentanyls, das heißt die analgetische Wirkstärke zur Referenzsubstanz Morphin mit einer analgetischen Potenz von 1, beträgt 120 (81).

2.5.4 Remifentanil

Das Remifentanil ist ein extrem kurzwirksames synthetisches Opiat in Esterkonfiguration. Die analgetische Wirkung erfolgt hauptsächlich über einen G-Protein gekoppelten μ -Opioidrezeptoren. Die Elimination von Remifentanil erfolgt über unspezifische Plasma- und Gewebeesterasen. Die analgetische Potenz von Remifentanil beträgt 100-200 (81). Die Applikation im Rahmen der Allgemeinanästhesie wurde klassisch kontinuierlich empfohlen, aktuell wird Remifentanil unter Berücksichtigung des spezifischen Risikoprofils, auch bolusweise eingesetzt. Zur klassischen kontinuierlichen Applikation erfolgt die Dosierung entweder über Dosislaufraten oder anhand von TCI Modellen. Dabei wird eine errechnete Zielkonzentration von Remifentanil via automatischer Dosislaufratenanpassung erzielt, hier erfolgt die Angabe der gewünschten Zieleffektkonzentration durch den Benutzer, die Dosislaufrate wird anhand eines PK Modells automatisch errechnet. Das verbreitetste TCI Modell für die Applikation von Remifentanil wurde von Minto et al. publiziert (87). Dabei wurden die Effekte der Opiatapplikation an 65 gesunden Freiwilligen untersucht und insbesondere der Effekt von Alter und Gewicht auf die tatsächliche Pharmakokinetik und -dynamik herausgestellt (88). De Castro et al. untersuchten vergleichend den Einsatz von Remifentanil via TCI und via Dosislaufraten. Dabei zeigte sich eine Reduktion der benötigten Remifentanildosis und eine daraus resultierende verbesserte hämodynamische Stabilität der Patienten (89). Eine akzeptable Genauigkeit finden Cho et al. durch den Vergleich von Blutproben und eingestellter Effektkonzentration (90). Allerdings zeigten Piacevoli et al. auch für das Minto Modell einen Vorhersagefehler von 45 %, 38 % beziehungsweise 68 % zu unterschiedlichen Messzeitpunkten zwischen arteriellen und eingestellten Effektkonzentrationen. Das entspricht dennoch einer Korrelation zwischen arterieller und eingestellter Effektkonzentration. Dennoch bestand zwischen eingestellten und cerebralen Effektkonzentrationen keinerlei Korrelation (91).

2.6 Kombination bestehender pharmakokinetischer Modelle zu pharmakokinetisch/pharmakodynamischen (PKPD) Modellen

Synergistische Effekte der eingesetzten Substanzen stellen ein Basiskonzept moderner anästhesiologischer Verfahren dar. Im klinischen Setting untersuchten Jaoua et al. den Einsatz von TCI Modellen nach Minto und Schnider bei Adipositaschirurgie und fanden einen BMI-Cut-Off (Body mass index) für den Einsatz bei einem BMI von $>49 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$ (92). Liu et al. zeigten, dass die Kombination beider Modelle bei Patienten zwischen 60

und 80 Jahren möglich ist, empfohlen jedoch eine schrittweise Steigerung der Propofoleffektkonzentration, da das Schnider Modell eine zu schnelle Anflutungskinetik erzeuge (93).

In aller Regel werden zur Darstellung von pharmakodynamischen Interaktion Isobolen herangezogen. Dabei sind Isobolen Kurven gleicheffektiver Dosiskombinationen zweier Medikamente (Abbildung 6).

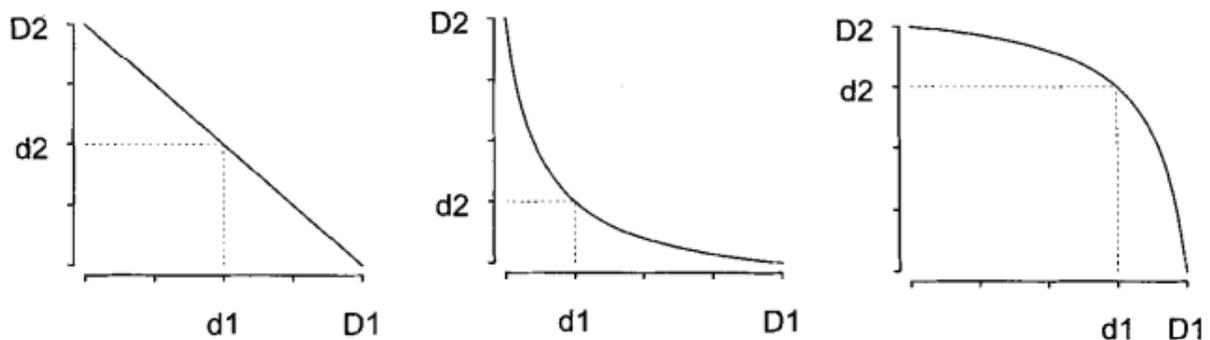


Abbildung 6: Isobolengrafik mit additiver (links), synergistischer (Mitte) und infraadditiver Interaktion (D – Medikament; d Dosis) aus (94)

Von Minto et al. wurde das Konzept der Response Surface Modelle für die Interaktion von Pharmaka eingeführt, dabei wird die Kombination zweier Pharmaka zunächst als einfache Mischung beider betrachtet und beide gemeinsam in einem dreidimensionalen Konzentrations-Effekt-Diagramm abgebildet. Bei angenommen sigmoider Dosis-Wirkungsbeziehung für beide Einzelsubstanzen ergibt sich die in Abbildung 7 gezeigte Darstellung.

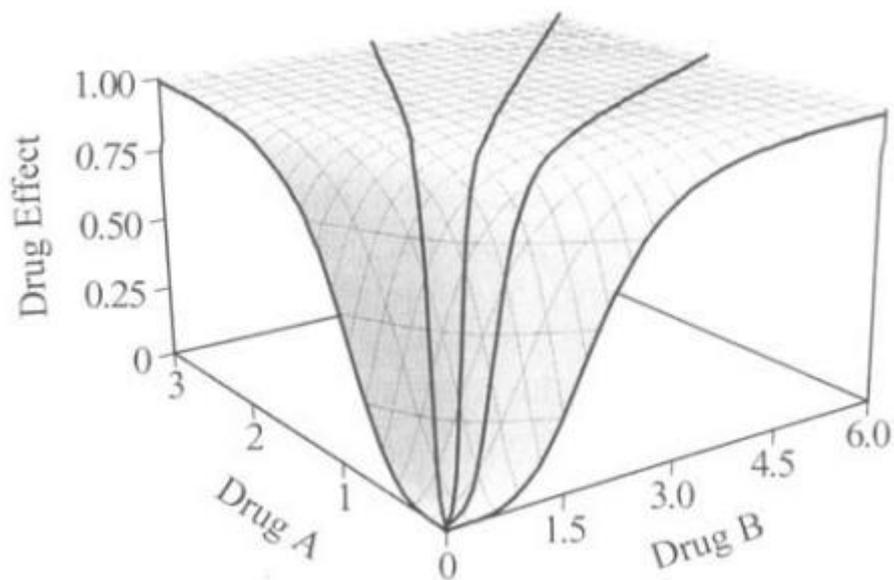


Abbildung 7: Response surface model für die pharmakodynamische Interaktion zweier Substanzen mit sigmoider Dosis-Wirkungsbeziehung (Drug A und Drug B) (94)

Die Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Propofol und Remifentanyl wurde auf Basis des Response-Surface-Modells von Minto durch Bouillon et al. untersucht. Darin werden auf Grundlage von Patientendaten und der von Bouillon durchgeführten Bayesschen Vorhersage anhand von TCI Modellen (Schnider und Minto) in einem hierarchischen Modell die Isobolen für verschiedene Ereignisse je Medikament dargestellt (Abbildung 8) und anschließend in ein Response Surface Modell integriert (Abbildung 9). Die klinisch relevanten Zeitpunkte „no response to shaking and shouting“ (TOSS) und „probability of no response to laryngoscopy“ (TOL) wurden eingeführt und untersucht, sowie zeitgleich die vorliegenden BIS® Werte erfasst (95).

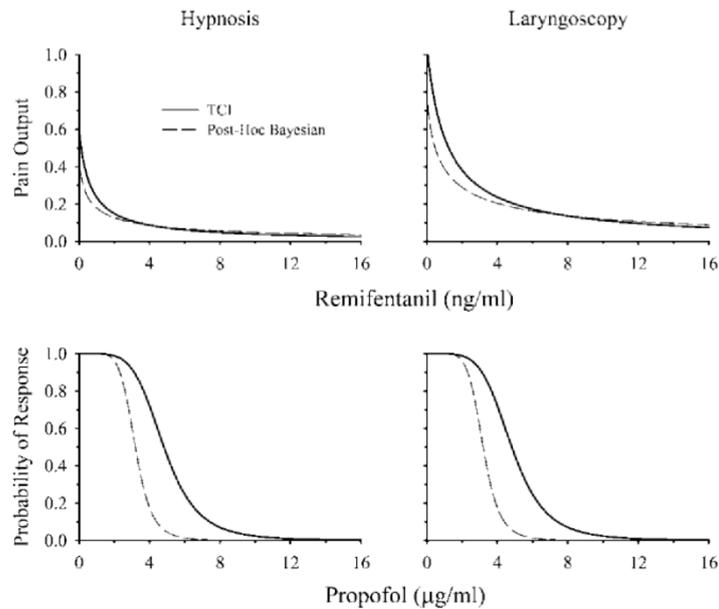


Abbildung 8: Berechnete Schmerzdämpfung und Antwortwahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt TOSS (links) und zum Zeitpunkt TOL (rechts) anhand TCI berechneter (Kennzeichnung TCI) oder Bayesischer Vorhersage (Kennzeichnung Post-Hoc Bayesian) ermittelter Effektkonzentrationen für Propofol und Remifentanil aus (95)

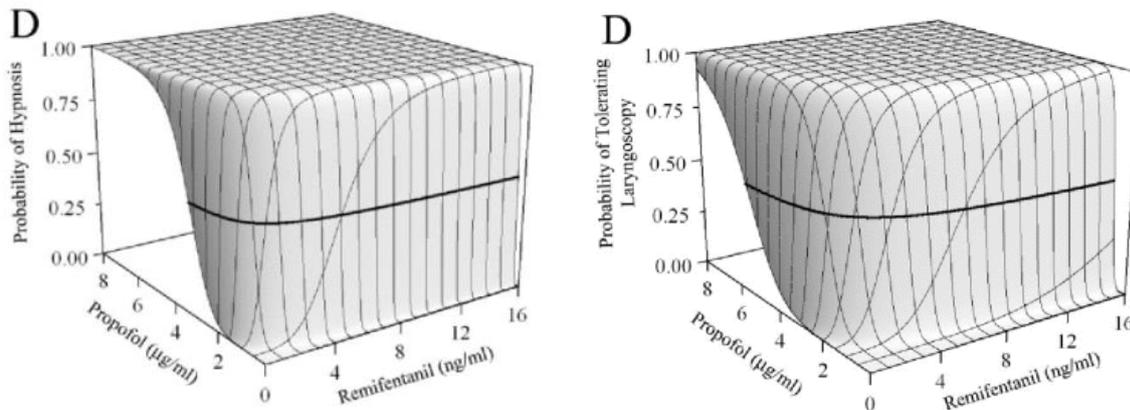


Abbildung 9: Response Surface Grafik für Propofol und Remifentanil bei TCI nach Schnider et al. und Minto et al. für TOSS (links) und TOL (rechts), dicke Linie TOSS50, respektive TOL50 aus (95)

Dabei entsprechen TOSS₅₀ und TOL₅₀ einer 50-prozentigen Wahrscheinlichkeit einer 50-prozentigen Wahrscheinlichkeit, dass laute Ansprache und Schütteln (TOSS) respektive die Laryngoskopie (TOL) ohne Reaktion toleriert werden.

Die ebenfalls untersuchten BIS® Werte zeigten, dass der BIS® responsiver auf Propofol als auf Remifentanil ist. Klinisch gebräuchliche Remifentanildosierungen beeinflussten den BIS® nicht. Unter alleiniger Gabe von Remifentanil konnte der Zustand TOSS₅₀ oder TOL₅₀ nicht erreicht werden, während unter alleiniger Propofolgabe sowohl TOSS₅₀ als auch TOL₅₀ erzielt werden konnte.

Remifentanil reduzierte die benötigte Dosis von Propofol für TOSS₅₀ und TOL₅₀. Insgesamt sah sich Bouillon in der Annahme bekräftigt, dass der BIS® nicht in der Lage ist die Wahrscheinlichkeit einer Reaktion auf einen externen Stimulus vorherzusagen, da in seinem Modell ein TOSS₉₅ auch mit einem BIS® von 72 möglich sei (Abbildung 10).

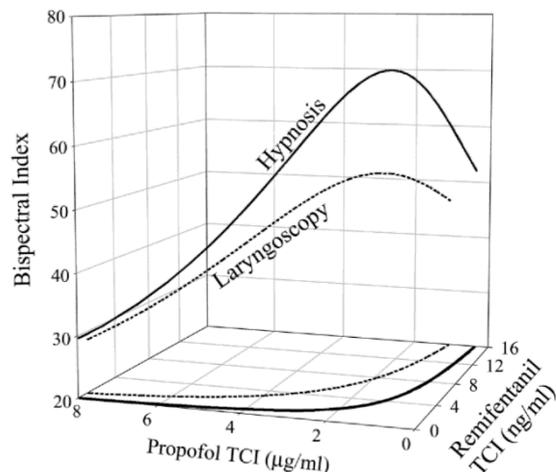


Abbildung 10: TOSS₉₅ und TOL₉₅ in Abhängigkeit von Propofoleffektkonzentration (nach Schnider) und Remifentanileffektkonzentration (nach Minto) aus (95)

Das von Bouillon eingeführte PKPD Modell bildet die Basis des SmartPilot® View Systems, erstmals wird darin die Forderung nach einem Index auf Basis der Interaktion der applizierten Substanzen anhand ihrer Pharmakokinetik und Pharmakodynamik formuliert.

2.7 Der Noxious Stimulus Response Index (NSRI)

Der NSRI wurde 2010 von Luginbühl et al. veröffentlicht und stellt den von Bouillon geforderten neuen Index zur Abschätzung einer Antwort auf einen äußeren Reiz anhand PKPD Modellen dar (96). Dabei entspricht der NSRI der kombinierten Potenz eines Hypnotikums und eines Opiats zur Unterdrückung eines definierten Stimulus (96). Der TOSS₅₀ wird als Referenz für ausreichende Hypnose eingesetzt und anhand des Bouillon'schen Modells die Effektkonzentrationen zum Zeitpunkt TOL₅₀ retrospektiv in einer Kohorte von 45 American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA PS) 1 Patientinnen errechnet. Daraus ermittelt Luginbühl ein Intensitätsverhältnis R_{lar} von „Laryngoskopie“ zu „Schütteln und Ansprechen“. Dieses dient dazu die Wahrscheinlichkeit (P_{TOL}) einer Toleranz der Laryngoskopie mit der definierten Stärke N auszudrücken (Abbildung 11).

$$P_{\text{TOL}} = \frac{(N/R_{\text{lar}})^\phi}{1 + (N/R_{\text{lar}})^\phi}$$

Abbildung 11: Berechnung der Wahrscheinlichkeit der Toleranz der Laryngoskopie (P_{TOL}) anhand von Stärke der Laryngoskopie (N) und Intensitätsverhältnis (R_{lar}), sowie Steigungskonstante (θ) aus (96)

Anhand dieser Wahrscheinlichkeit wird der NSRI unter Adjustierung des NSRI 20 auf eine P_{TOL} von 0,9 wie in Abbildung 12 dargestellt berechnet. Die dazu empirisch angenommene Steigungskonstante s_1 beträgt dann 2,18.

$$\text{NSRI} = 100 \times \left(1 - \frac{(N/R_{\text{lar}})^{s_1}}{1 + (N/R_{\text{lar}})^{s_1}} \right)$$

Abbildung 12: Berechnung des NSRI anhand der Stärke der Laryngoskopie N , des Intensitätsverhältnisses R_{lar} und der Steigungskonstante s_1 aus (96)

Damit resultiert ein NSRI von 50 einer 50 % Wahrscheinlichkeit die Laryngoskopie zu tolerieren, ein NSRI von 20 einer 90 % Wahrscheinlichkeit die Laryngoskopie zu tolerieren (vgl. Abbildung 13).

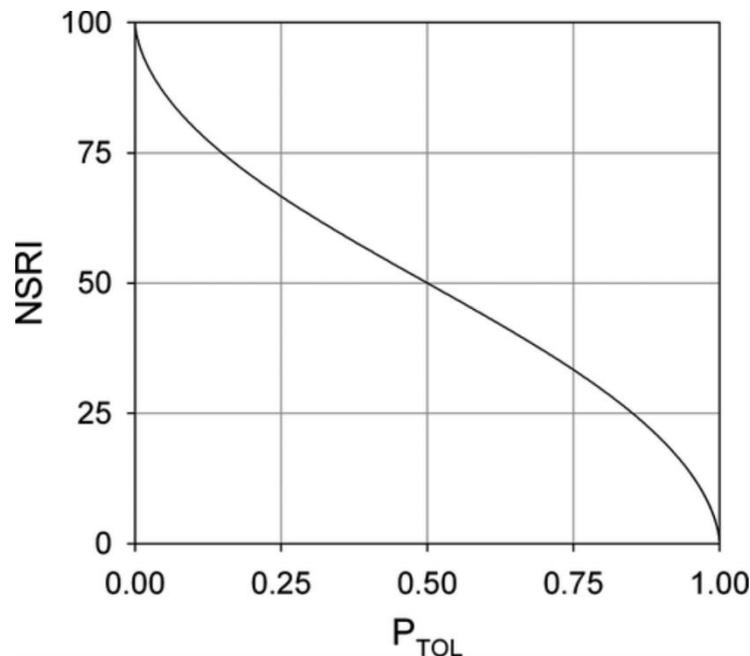


Abbildung 13: Verhältnis von NSRI (Noxious Stimulus Response Index) zur Wahrscheinlichkeit die Laryngoskopie zu tolerieren (P_{TOL}) aus (96)

In der Erstpublikation des NSRI erfolgte zeitgleich die Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit des NSRI. Hier sahen die Autoren eine bessere

Vorhersagefähigkeit des NSRI für die analgetische Komponente der Allgemeinanästhesie als für den BIS® oder die einzeln betrachteten Effektkonzentrationen von Propofol (anhand Schnider Modell) und Remifentanil (anhand Minto Modell) (96). Von Dincklage et al. untersuchten neben Nozizeptionsmonitoren, Analgesiemonitoring und BIS® auch die Vorhersagefähigkeit des NSRI auf die motorische Reaktion und die Herzfrequenz bei Platzierung der Larynxmaske und bei Hautschnitt in Allgemeinanästhesien bei 50 Frauen. Sie fanden eine gute Vorhersagewahrscheinlichkeit des NSRI für die motorische Reaktion bei Hautschnitt. Die Herzfrequenz, sowie die motorische Reaktion bei Platzierung der Larynxmaske konnten nicht mit hinreichender Wahrscheinlichkeit korrekt vorhergesagt werden (54). Cirillo et al. untersuchten die Einsetzbarkeit des NSRI bei 15 Patienten und zeigten unter Nutzung des NSRI eine signifikante Reduktion endtidaler Sevofluran-Konzentrationen, sowie einen signifikant höheren BIS® in der SmartPilot® View Gruppe im Vergleich zur Kontrolle. Es fanden sich keine signifikant unterschiedlichen Opiatdosierungen (97). In einer retrospektiven Re-Analyse vorhergehender Daten untersuchten Hannivoort et al. insgesamt 120 Patienten bezüglich der Vorhersagewahrscheinlichkeit von P_{TOL} und NSRI. Sie fanden sowohl P_{TOL} , wie auch NSRI geeignet die kombinierte Interaktion von Sevofluran, Propofol und Remifentanil vorherzusagen (98).

Im SmartPilot® View System wird auf Grundlage der pharmakokinetischen Modelle von Schnider (Propofol), Minto (Remifentanil), Scott (Fentanyl) und Bailey (Sevofluran) unter Anwendung der von Luginbühl und Bouillon veröffentlichten pharmakokinetisch/pharmakodynamischen Modelle zur Interaktion mehrerer Substanzen der NSRI berechnet (99). Anhand des NSRI wird ebenfalls eine Prognose für den Verlauf der nächsten 20 Minuten der Anästhesie erstellt und ein Zeitraum bis zum Aufwachen des Patienten prognostiziert. Die Prognose erfolgt dabei im Display des Monitors in 5 minütigen Intervallen, in den Auswertungsdaten der Software sind genauere Zeitprognosen hinterlegt (99). Die ebenfalls hinterlegten Modelle für Alfentanil, Sufentanil, Pancuronium und Rocuronium sind nicht Gegenstand dieser Arbeit.

2.8 SmartPilot® View auf Infinity® Explorer C700

Der NSRI und die Trendgrafiken für die applizierten Pharmaka werden im klinischen Einsatz auf dem Infinity® Explorer C700 (Fa. Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck, Deutschland) dargestellt. Dabei handelt es sich beim Infinity® Explorer C700 um eine klinische Arbeitsplattform zur elektronischen Darstellung und Erfassung von

Vitalparametern und Anästhesie und intensivmedizinisch relevanten Patientendaten. Ein dem Studienaufbau vergleichbarer Aufbau ist in Abbildung 14 dargestellt.

Abbildung 15 zeigt die Benutzeroberfläche des Infinity® Explorer C700 mit SmartPilot® View.



D-52583-2012

Abbildung 14: SmartPilot® View auf Infinity® Explorer C700, Narkosearbeitsplatz vergleichbar dem Studienaufbau, entnommen aus (73) (Nutzung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck. Alle Rechte vorbehalten.)

Voraussichtliche Aufwachphase – falls Sie keine weiteren Anästhetika verabreichen.

Sie können Ereignismarker als Referenzpunkte für den Zustand Ihres Patienten einstellen.

Y-Achse: Hypnotika - Berechnete Konzentration am Wirkort.

Oranger Marker: Aktuelle, berechnete Synergieeffekte von Hypnotika und Analgetika.

Schwarzer Marker: Voraussichtliche Synergieeffekte in 10 Minuten.

Die dynamischen Isobolen im 2D-Diagramm stehen für mögliche Bereiche, in denen der Patient auf einen definierten Schmerzreiz reagiert - als Indikator für die Narkosetiefe. Diese ändern sich in Abhängigkeit vom Gemisch intravenöser Hypnotika und volatiler Anästhetika.

X-Achse: Opiode - Remifentaniläquivalenz berechnete Analgetikakonzentration im Gehirn.



Mögliche Anzeige relevanter Vitalparameter und BIS-Index.

Der Noxious Stimulus Response Index (NSRI) zeigt die Tiefe der Vollnarkose an und ist ein Zahlenwert, dargestellt in einer Trendgraphik.

Medikamentenkonzentrationen an der Wirkstelle werden als Zahlenwert und in einer Trendgraphik dargestellt.

Zeitskala für Ereignismarker, manuelle Bolus-/ Infusionsindikatoren und obige Trendgraphiken.

Abbildung 15: Benutzeroberfläche SmartPilot® View auf Infinity® Explorer C700, entnommen aus (100) (Nutzung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Nutzung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck. Alle Rechte vorbehalten.)

3. Fragestellung

Es soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob die Verwendung des SmartPilot®-Systems einen Einfluss auf folgende Endpunkte der Narkose hat:

- Propofoldosisraten (abgebildet als mittlere infundierte Propofoldosis pro Zeit in der Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie)
- endtidale Sevoflurankonzentrationen
- Fentanylkumulativedosen
- Reduktion der Aufwachzeiten
- Verkürzung der Aufwachraumaufenthaltsdauer
- Inzidenz von Awareness in Standard und Smart Gruppe
- Vorhersageabweichung zwischen klinischem und durch das SmartPilot® System berechnetem Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC) sowohl im Gruppenvergleich wie auch über das Gesamtkollektiv.

4. Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Die Studie SmartOutcome war eine patienten-verblindete, kontrollierte, monozentrische, interventionelle Pilotstudie. Dabei wurden die Patienten in die Gruppen SMART (Interventionsgruppe) und STANDARD (Kontrollgruppe) geteilt. Patienten in der SMART Gruppe sollten eine durch das SmartPilot® System gestützte Allgemeinanästhesie erhalten, Patienten in der STANDARD Gruppe die Versorgung nach den Standard Operating Procedures (SOP) der Klinik.

Die uneingeschränkte Randomisierung der Patienten zu der Interventions- oder Kontrollgruppe konnte unter dem Aspekt der praktischen Durchführbarkeit im Rahmen des klinischen Routinebetriebes nicht umgesetzt werden, da eine feste Zuteilung von Anästhesisten zu Patienten ausschließlich der einen oder anderen Gruppe nicht planbar war. Um Lerneffekte der Anästhesisten bei STANDARD Narkosen durch Referenzieren auf vorhergehende SMART Narkosen und die dort sichtbaren NSRI Werte zu vermeiden, wurden die Patienten im zeitlichen Verlauf der Studie daher blockweise (primär STANDARD, anschließend SMART Gruppe) quasi-randomisiert den Gruppen zugeordnet.

Aufgrund des Status als Pilotstudie und den bis zur Durchführung der Studie geringen klinischen Erfahrungen mit dem SmartPilot® System erfolgte keine statistische Fallzahlplanung. Um die Durchführbarkeit zu ermöglichen wurde eine Fallzahl von zunächst 50 Patienten pro Gruppe festgelegt.

Neben den im Rahmen dieser Dissertation untersuchten pharmakologischen Endpunkten wurden im Rahmen der Gesamtstudie SmartOutcome Daten zum Bildungsgrad, kognitive Baseline- und Entlassungstestung (101-105) sowie Delir bei Einschluss, im Aufwachraum und bei Entlassung (106, 107) erhoben. Die Haupthypothese der SmartOutcome Studie war dabei, dass die Anwendung des SmartPilot® Systems durch bedarfsadaptierte Anästhetika-Dosierung zu einer geringeren Inzidenz von postoperativen kognitiven Störungen führt. **Peer-reviewed Publikationen aus den Daten der Gesamtstudie sind vorgesehen, aber bislang weder zu der dargestellten Haupthypothese noch zu den in dieser Arbeit vorgelegten Endpunkten erfolgt.**

Vor Entlassung der Patienten erfolgte darüber hinaus ein strukturiertes Awareness Interview nach Brice (108). Für die SmartOutcome Studie lag vor Studienbeginn ein positives Votum der lokalen Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin vor (Nr. EA1/182/12 vom 06.09.2012). Die zentrale Studienregistrierung erfolgte unter clinicaltrials.gov mit dem Identifier NCT01694901.

4.2 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien

In der Zeit vom 12.11.2013 bis 24.02.2016 wurden Patienten der American Society of Anesthesiologists - Physical Status (ASA PS) Klassifikation 1 bis 3 mit operativen Elektiveingriffen mit einer geplanten Dauer von mindestens 60 Minuten der Kliniken für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Gynäkologie, Orthopädie und Urologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte zwischen 60 und 90 Jahren eingeschlossen (109).

Die Patienten mussten in der Lage sein, sich eindeutig in der deutschen Sprache verbal zu äußern und durften nicht durch vorbestehende neurologische und psychiatrische Erkrankungen oder psychoaktive Medikation in ihrer Vigilanz oder kognitiven Funktion beeinträchtigt sein. Das Ergebnis einer Minimental-State-Examination musste >24 Punkten liegen (110). Des Weiteren mussten die Patienten – bedingt durch das SmartPilot® View zugrunde liegende pharmakokinetisch-pharmakodynamische Modell – eine Körpergröße zwischen 150 cm und 200 cm, ein Körpergewicht zwischen 40 kg und 140 kg und einen Body Mass Index unter 35,0 kg/m² aufweisen und durften keinen

riskanten Alkoholkonsum an den Tag legen. Es erfolgte ein Screening mittels Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT). Dabei wurden die zum Studieneinschluss gängigen Grenzwertwerte von 7 Punkten für Frauen und 8 Punkten für Männer für den Verdacht auf einen riskanten Alkoholkonsum angenommen (111).

Weiterhin durften die Patienten nicht an einer anderen klinischen Studie während der Teilnahme an SmartOutcome teilnehmen oder direkt als Mitarbeiter mit der Charité – Universitätsmedizin Berlin assoziiert sein.

Die Studienteilnahme erfolgte unentgeltlich und freiwillig bei ausschließlich einwilligungsfähigen und auf eigenen Willen untergebrachten Patienten, die am Vortag über die Teilnahme an der Studie, deren Ziele und damit verbundene Risiken und die Verwendung ihrer Daten sowohl mündlich als auch schriftlich aufgeklärt wurden. Die Patienten hatten das Recht ihre Einverständniserklärung jederzeit und ohne Angabe von Gründen zu widerrufen. Die Zuordnung der Patienten erfolgte zunächst in die gegen SmartPilot® View verblindete Subgruppe (STANDARD), anschließend erfolgte die Zuordnung zur Subgruppe der unverblindeten Anästhesisten mit SmartPilot® geführter Allgemeinanästhesie (SMART).

4.3 Operationssaalvorbereitung und Aufbau zur SmartPilot® Narkose

Zur Durchführung der Allgemeinanästhesien standen zwei baugleiche Gerätekombinationen zur Verfügung. Es handelte sich jeweils um ein Narkosegerät vom Typ Primus (Fa. Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck, Deutschland) in Kombination mit einem Patientenmonitor IntelliVue MP 70 ergänzt durch BISx Power Link Module (beides Fa. Philips Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland). Die kontinuierliche intravenöse Applikation von Medikamenten erfolgte durch Spritzenpumpen Perfusor® Space (Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) im entsprechenden SpaceStation Rack (Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Zur Durchführung einer Allgemeinanästhesie wurde ein Primus Narkosegerät zusammen mit einem SpaceStation Rack und entsprechenden Spritzenpumpen in den Operationssaal verbracht und ebenso wie der Patientenmonitor IntelliVue MP 70 mittels RS232-Schnittstelle mit einem von zwei Infinity® Explorer C700 mit SmartPilot® Software der Version 2.0 (Fa. Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck, Deutschland) konnektiert.

4.4 Patientenvorbereitung

Die Patienten wurden gemäß den geltenden SOP der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin auf die Operation durch das Stationspersonal vorbereitet. Anschließend wurden die wachen und nüchternen Patientinnen und Patienten nach Identitätskontrolle auf dem Rücken liegend in den Einleitungsraum verbracht. Dort wurden sie an das Standardmonitoring (Pulsoximetrie, Elektrokardiographie und nichtinvasive oszillometrische Blutdruckmessung) angeschlossen und erhielten einen venösen Zugang mit Anlage einer Vollelektrolytlösung zur späteren Verabreichung der Einleitungsmedikation.

Danach wurde die Stirn der Patienten entfettet und Elektroden zur Ableitung des BIS® aufgebracht.

4.5 Perioperativer Verlauf und Einsatz von SmartPilot View®

Nach Transport des Patienten in den Operationssaal wurden Wachwerte von Blutdruck, Herzfrequenz, peripherer Sauerstoffsättigung (gemessen mittels Pulsoximetrie) und BIS® erfasst.

Zur Einleitung der Narkose wurde nach Applikation eines Analgetikums (Fentanyl) einprozentiges Propofol in gewichtsadaptierter Menge (2-3 mg/kgKG) verabreicht und ebenso wie das verabreichte Analgetikum als manueller Bolus durch das Studienpersonal in das SmartPilot® System eingegeben. Der Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes wurde nach Wirkungseintritt des Narkotikums ebenfalls manuell in das SmartPilot® System eingelesen. Anschließend folgte zum Zeitpunkt der Intubation die Dokumentation dieses Ereignisses im SmartPilot® Monitor wie in Abbildung 16 exemplarisch dargestellt.



Abbildung 16: Beispielabbildung der Firma Dräger Medical Deutschland GmbH mit Benutzeroberfläche des SmartPilot View® Systems auf Infinity® Explorer, weißer Kreis rechts unten kennzeichnet den Intubationszeitpunkt. (Nutzung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Nutzung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck. Alle Rechte vorbehalten.)

Die Auswahl des Regimes zur Aufrechterhaltung der Narkose oblag dem durchführenden Anästhesisten. Folgte eine totalintravenöse Anästhesie (TIVA), wurden die eingestellten Laufraten und eventuelle Boli automatisch über die vorhandene Netzwerkverbindung von den Perfusor Space® Spritzenpumpen an das SmartPilot® System übertragen.

Im Falle einer balancierten Anästhesie wurden die inspiratorischen und expiratorischen Anteile volatiler Anästhetika automatisch über die vorhandene Netzwerkverbindung vom Primus Narkosegerät an das SmartPilot® System übermittelt und die Applikation von Analgetika als manueller Bolus vom Studienpersonal in das SmartPilot® System eingegeben.

Die weiteren Ereignisse Schnitt und Extubation wurden vom Studienpersonal zeitgleich zum Geschehen im System erfasst. Verabreichte Supplementierung mittels Clonidin, prophylaktisch verabreichte Analgesie mittels Metamizol und der ROC Zeitpunkt wurden in der papierbasierten Studiendokumentation erfasst. Dabei war die Aufwachzeit definiert als Zeitspanne zwischen Beendigung der Anästhetikazufuhr bis zum Erreichen der modifizierten OAA (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale) Stufe 3 (Tabelle 2) (112).

Tabelle 2: modifizierte OAAS (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale) Skala nach (112)

Beschreibung	Stufe
Adäquate Reaktion auf den normal gesprochenen Namen	5
Verlangsamte Reaktion auf den normal gesprochenen Namen	4
Reaktion nur auf laute Ansprache oder wiederholtes Ansprechen	3
Reaktion nur auf leichtes Schütteln/Rütteln	2
Keine Reaktion auf Schütteln/Rütteln	1

Während der gesamten Allgemeinanästhesie wurden Herzfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung und BIS® sekundlich an SmartPilot® übertragen und gespeichert (Abbildung 16). Die Erfassung des mittleren arteriellen Blutdrucks erfolgte automatisch im Zeitintervall von höchstens 5 Minuten. Zusätzlich zu den Vitalparametern wurde der NSRI während der Narkose durch SmartPilot® View ermittelt.

Alle Ereignisse und Vitalparameter, sowie Veränderungen der Beatmungsparameter wurden vom SmartPilot® System in einer Datentabelle gespeichert.

Im Anschluss erfolgte die Übernahme der Patienten in den Aufwachraum. Im Aufwachraum notwendige Analgesie wurde, ebenso wie die Dauer des Aufwachraumaufenthaltes in der Studiendokumentation notiert. Die Entlassung aus dem Aufwachraum erfolgte in beiden Gruppen gemäß den Standards der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin.

Postoperativ wurde mit allen Patienten mindestens 24 Stunden nach Ende der Allgemeinanästhesie ein strukturiertes Awareness-Interview durchgeführt (108).

4.6 Gruppengetrenntes Vorgehen und NSRI Zielwerte

Innerhalb der STANDARD Gruppe waren die Anästhesisten gegen die Anzeige des SmartPilot® verblindet und angehalten eine Allgemeinanästhesie nach klinischem Standard (einschließlich BIS®) durchzuführen. Hierbei standen ihnen die Vitalwerte des Patienten, einschließlich BIS zur Verfügung. In der SMART Gruppe sollte primär der NSRI als Parameter zur Steuerung der Allgemeinanästhesie eingesetzt werden. Dabei war ein Zielwert des NSRI von 30 bis 50 für die Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie definiert, der zum Ende der Operation auf einen NSRI von 40 bis 60 verändert werden sollte.

4.7 Verblindung

Alle Patienten sind bezüglich ihrer Zuordnung zur SMART oder STANDARD Gruppe verblindet worden. Die Studienmitarbeiter konnten aufgrund der dargelegten Quasi-Randomisierung und ihrer patientennahen Tätigkeit nicht gegen die Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet sein.

In der STANDARD Gruppe erhielten Anästhesisten keinen Zugang zu den Eingaben und Darstellungen auf dem SmartPilot® View. In der SMART Gruppe erhielten die Anästhesisten permanenten Einblick in alle Darstellungen auf dem Monitor des Infinity® Explorer C700.

4.8 Endpunkte der vorgelegten Dissertation

Innerhalb dieser Arbeit wurden primär die pharmakologischen Endpunkte Propofoldosisraten, endtidale Inhalativkonzentrationen, intraoperative MAC Werte und applizierte Fentanylkumulativdosen ausgewertet. Sekundäre Endpunkte sind die Dauer der Aufwachzeit, die Dauer des Aufwachraumaufenthaltes, die Inzidenz von Awareness die Vorhersageabweichung zwischen tatsächlichem Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC) und durch das SmartPilot® System berechnetem ROC sowohl im Gruppenvergleich wie auch im Gesamtkollektiv. Nachgeordnet wurde auch eine Korrelation von EEG-basierter Hypnosetiefe (BIS®) mit dem NSRI betrachtet.

4.9 Statistik

Für die statistische Auswertung der Datensätze wurde ein $p < 0.05$ als signifikant betrachtet und der statistische Basiswert des Konfidenzintervalls war 95%. Sämtliche p-Werte haben explorativen Charakter und erlauben keine konfirmatorische Verallgemeinerung. Es wurde nicht für multiples Testen adjustiert.

Deskriptive Daten wurden als Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) respektive Mediane mit Interquartilbereichen (IQR) dargestellt. Gruppenvergleiche auf Signifikanz wurden bei normal verteilten Variablen via t Test, bei nicht-normal verteilten Variablen via Mann-Whitney U Test durchgeführt. Testung auf Normalverteilung erfolgte anhand von Histogrammen. Kategoriale Variablen innerhalb kleiner Gruppen ($n < 20$) wurden mittels exaktem Test nach Fisher ausgeführt. Die Korrelation zwischen Variablen erfolgte durch Spearman-Rho Rangsummen Korrelation.

Bei der statistischen Auswertung erfolgte eine Beratung durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Statistikerin Dr. rer. nat. Sophie K. Piper).

Im Rahmen der Auswertung wurden neben den prädefinierten Gruppen SMART und STANDARD auch unterschiedliche Anästhesieregime (TIVA und balancierte Anästhesie), sowie folgende Subgruppen verglichen. In die ABC-Subgruppe (anticipated best care) wurden ausschließlich Patienten der SMART Gruppe mit einem BIS während der Aufrechterhaltung von 40 bis 60 bei zeitgleichem NSRI von 30 bis 50 eingeschlossen. In der AWC-Subgruppe (anticipated worst care) wurden nur Patienten der STANDARD Gruppe mit einem BIS < 40 bei zeitgleichem NSRI < 30 untersucht.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Version 24 (Fa. IBM, Armonk, USA).

5. Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Insgesamt sind 360 Patienten für den Einschluss in die Studie gescreent worden. Hiervon wurden 150 Patienten primär eingeschlossen, allerdings mussten 56 Patienten für die Analyse der hier untersuchten Fragestellungen ausgeschlossen werden. Die Ursachen für die Studienausschlüsse sind der Abbildung 17 zu entnehmen.

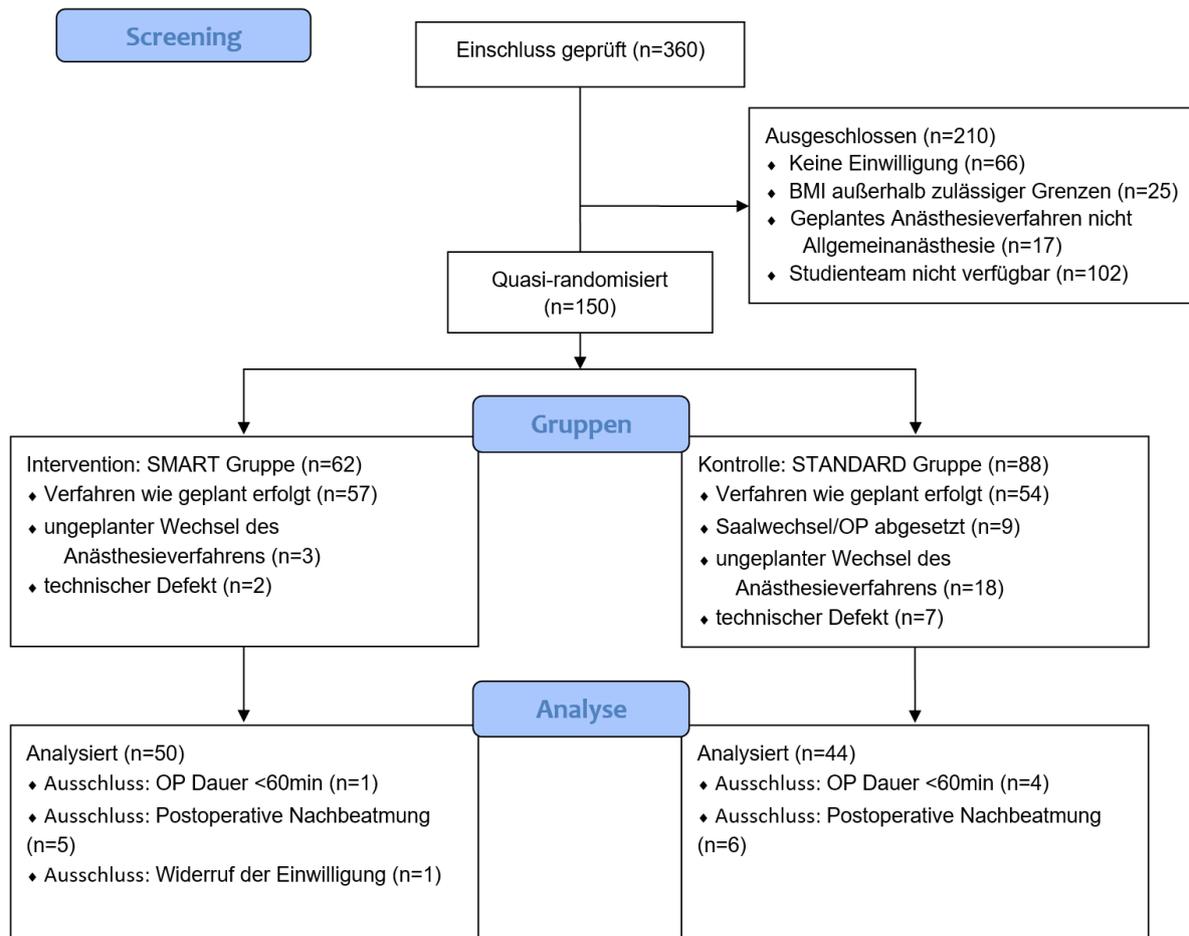


Abbildung 17: Consort-Flow-Diagramm für die vorliegende Arbeit; BMI (Body mass index)

Resultierend standen 94 Patientendatensätze zur Verfügung. Die deskriptiven morphometrischen Daten der Studienpopulation sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Deskriptive Morphometrie der Gesamtpopulation

	Mittelwert	Standardabweichung
Alter [Jahre]	72,1	6,9
Größe [cm]	168,5	9,7
Gewicht [kg]	77,4	15,7
BMI [kg x m ⁻²]	27,06	3,7
Frauen [n]	61	
Balancierte Anästhesie [n]	52	

BMI - Body mass index

5.2 STANDARD und SMART Gruppe

Von den insgesamt 94 Patienten zur Auswertung entfallen 44 Patienten auf die Gruppe STANDARD und 50 Patienten auf die Gruppe SMART. Unter Normalverteilung anhand von Histogrammen wurden mittels t Test die in Tabelle 4 genannten Mittelwerte und Standardabweichungen für Größe, Gewicht, BMI und Alter ermittelt. Die Studiengruppen unterschieden sich hier nicht signifikant.

Tabelle 4: deskriptive Statistik morphometrischer Daten der Gruppen STANDARD und SMART, BMI – Body mass index, dargestellt als Mittelwerte mit Standardabweichung, Signifikanzniveau $p < 0,05$, p-Wert nach T-Test

Gesamt N= 94	STANDARD (n=44)	SMART (n=50)	<i>p-Wert (2-seitig)</i>
Alter [Jahre]	72,7 (6,7)	71,5 (7,2)	0,394
Größe [cm]	168,3 (9,0)	168,7 (10,4)	0,833
Gewicht [kg]	76,6 (14,0)	78,0 (17,2)	0,670
BMI [kg x m ⁻²]	26,9 (3,6)	27,2 (3,8)	0,768

In der STANDARD Gruppe betrug der Anteil an Frauen 33 (66,0 %), in der SMART Gruppe 28 (63,6 %). Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test nach Pearson; $p=0,811$). Der NSRI innerhalb der STANDARD Gruppe war 16,7 (IQR 33,0), wohingegen der NSRI in der SMART Gruppe signifikant höher bei 31,7 (IQR 33,0) lag (Mann-Whitney U Test; $p=0,013$). Auch der BIS lag in der SMART Gruppe mit 45,1 (IQR 15,3) signifikant höher als in der STANDARD Gruppe mit 39,5 (IQR 10,0) (Mann-Whitney U Test; $p=0,039$).

Die Ergebnisse der pharmakologischen Endpunkte Propofoldosisrate (abgebildet als mittlere infundierte Propofoldosis pro Zeit in der Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie), endtidale Sevoflurankonzentration und MAC während der Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie sowie kumulative Fentanylapplikation sind der

Tabelle 5 zu entnehmen. Die Anzahl balancierter Anästhesien unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (Chi-Quadrat Test).

Tabelle 5: Applizierte Pharmaka nach Studiengruppen STANDARD und SMART, dargestellt als Mittelwerte mit Standardabweichung, Signifikanzniveau $p < 0,05$, p -Wert nach T-Test

Gesamt N= 94	STANDARD (n=44)	SMART (n=50)	<i>p</i> -Wert (2-seitig)
Balancierte Anästhesie [n]	24	28	0,887
Propofoldosisrate [mg/kg/h]	6,52 (1,00)	6,20 (0,72)	0,134
Endtidale Sevoflurankonzentration [%]	1,50 (0,51)	1,30 (0,23)	<0,01*
MAC	1,03 (0,35)	0,88 (0,15)	<0,01*
Fentanylgesamtdosis [µg]	457 (117)	456 (95)	0,476

MAC - minimale alveoläre Konzentration; * - signifikante Gruppenunterschiede;

Zusammenfassend zeigen sich hier signifikante Unterschiede bei den Kenngrößen der Inhalationsanästhesie (endtidale Sevoflurankonzentration und MAC). Die Aufwachzeit unterschied sich zwischen der Gruppe STANDARD mit 6 min 41 sek (IQR 8 min 48 sek) nicht signifikant von der SMART Gruppe mit 6 min 36 sek (IQR 8 min 6 sek) (Mann-Whitney U Test; $p=0,601$). Auch die Aufenthaltsdauer im Aufwachraum zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen STANDARD (3 h 03 min; IQR 2 h 41 min) und SMART (2 h 45 min; IQR 1 h 54 min) (Mann-Whitney U Test; $p=0,269$). Awareness trat in keiner der Gruppen auf. Die Vorhersageabweichung innerhalb der STANDARD Gruppe betrug - 4 min 8 sek (IQR 5 min 37 sek) und unterschied sich damit nicht signifikant von der Vorhersageabweichung in der SMART Gruppe mit - 2 min 33 sek (IQR 5 min 32 sek) (Mann-Whitney U Test; $p=0,334$).

5.3 Charakterisierung der anästhesiologischen Endpunkte aller Narkosen

Bei Betrachtung aller hier ausgewerteten Narkosen zeigten Patienten mit einer balancierten Anästhesie kürzere Aufwachzeiten und eine geringere Vorhersageabweichung (Tabelle 6). Die Vorhersage des Aufwachzeitpunktes wich bei 16 Patienten in positive Richtung ab (Reaktion der Patienten auf lautes Ansprechen, obwohl SmartPilot® View eine anhaltende Allgemeinanästhesie erwartete), in 76 Fällen wich die Vorhersage in negative Richtung ab, bei zwei Patienten erfolgte die Erfassung von ROC nicht, da sie postoperativ nicht hinreichend lange mit SmartPilot® View konnektiert waren

(vgl. Abbildung 18). Ebenfalls unabhängig von der Gruppenzuteilung blieben Patienten mit einer totalintravenösen Anästhesie nicht signifikant länger im Aufwachraum als Patienten mit einer balancierten Anästhesie.

Die Negativwerte der Vorhersageabweichung entsprechen einer andauernden Allgemeinanästhesie bei bereits verstrichenem vorausgesagtem Erwachen.

Tabelle 6: zeitliche Endpunkte aller ausgewerteter Narkosen nach totalintravenöser (TIVA) oder balancierter (BAL) Anästhesie, dargestellt als Mediane mit Interquartilbereichen

	BAL (n=52)	TIVA (n=42)	<i>p</i>
Aufwachraumdauer [h:mm:ss]	3:09:00 (2:26:00)	2:31:00 (2:19:30)	0,773
Aufwachzeit [h:mm:ss]	0:03:39 (0:05:29)	0:10:43 (0:07:17)	<0,01*
Vorhersageabweichung [h:mm:ss]	-0:02:01 (0:03:43)	-0:05:56 (0:06:35)	<0,01*

* - signifikante Gruppenunterschiede

Der BIS® in der Gruppe der balancierten Anästhesien war mit 45,3 (IQR 11,6) signifikant höher (Mann-Whitney U Test; $p < 0,01$) als in der Gruppe der totalintravenösen Anästhesien 35,2 (IQR 10,4). Der NSRI unterschied sich zwischen der Gruppe der balancierten Anästhesien mit 17,5 (IQR 26,0) nicht signifikant (Mann-Whitney U Test; $p = 0,077$) von der Gruppe der TIVA mit 34,36 (IQR 39,0). Es zeigte sich anhand Spearman-Rho-Korrelation keine Korrelation zwischen NSRI und BIS, der Korrelationskoeffizient betrug $-0,131$ ($p = 0,216$).

5.4 Anticipated Best Care (ABC) und Anticipated Worst Care (AWC) Gruppe

Nach Subgruppenbildung ergaben sich zunächst Subgruppen von $n_{ABC}=9$ und $n_{AWC}=14$. Die deskriptive Statistik betreffend Alter, Größe, Gewicht und BMI anhand Mann-Whitney U Test zeigte keine signifikanten Unterschiede, auch bezüglich der

Geschlechterverteilung zeigte sich kein Unterschied der Gruppen (exakter Test nach Fisher), die Daten sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: deskriptive Statistik morphometrischer Daten der Gruppen ABC und AWC, dargestellt als Mittelwerte mit Standardabweichung

	ABC (n=9)	AWC (n=14)	<i>p</i>
Alter [Jahre]	72,4 (8,3)	72,3 (5,3)	0,877
Größe [cm]	169,9 (12,4)	168,2 (10,0)	0,600
Gewicht [kg]	74,4 (18,2)	73,1 (16,2)	0,975
BMI [kg x m ⁻²]	25,5 (3,87)	25,7 (4,2)	>0,99
Frauen [n]	4	10	0,435

BMI - Body mass index

Die pharmakologischen Endpunkte sind in Tabelle 8 dargestellt. Hier ergeben sich ebenfalls nur für die Kenngrößen der Inhalationsanästhesie signifikante Unterschiede der Gruppen mittels Mann Whitney U Test. Die Anzahl balancierter Anästhesien unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (exakter Test nach Fisher).

Tabelle 8: Applizierte Pharmaka nach Studiengruppen ABC und AWC, dargestellt als Mittelwerte mit Standardabweichung

	ABC (n=9)	AWC (n=14)	<i>p</i>
Balancierte Anästhesie [n]	6	7	0,431
Propofoldosisrate [mg/kg/h]	6,99 (1,62)	6,21 (0,56)	0,383
Endtidale Sevoflurankonzentration [%]	1,24 (0,20)	1,70 (0,13)	<0,01*
MAC	0,85 (0,16)	1,16 (0,13)	<0,01*
Fentanylgesamtdosis [µg]	494 (133)	411 (150)	0,336

MAC - minimale alveoläre Konzentration; * - signifikante Gruppenunterschiede

Auch bei Betrachtung der zeitlichen Endpunkte zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der ABC und der AWC Gruppe. Die zeitlichen Endpunkte sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: zeitliche Endpunkte in den Gruppen ABC und AWC, dargestellt als Mediane mit Interquartilbereichen

	ABC (n=9)	AWC (n=14)	<i>p</i>
Aufwachraumdauer [h:mm:ss]	3:23:00 (1:11:30)	2:53:00 (3:29:00)	0,710
Aufwachzeit [h:mm:ss]	0:04:43 (0:09:01)	0:09:20 (0:08:04)	0,109
Vorhersageabweichung [h:mm:ss]	-0:01:53 (0:04:52)	-0:04:52 (0:05:09)	0,235

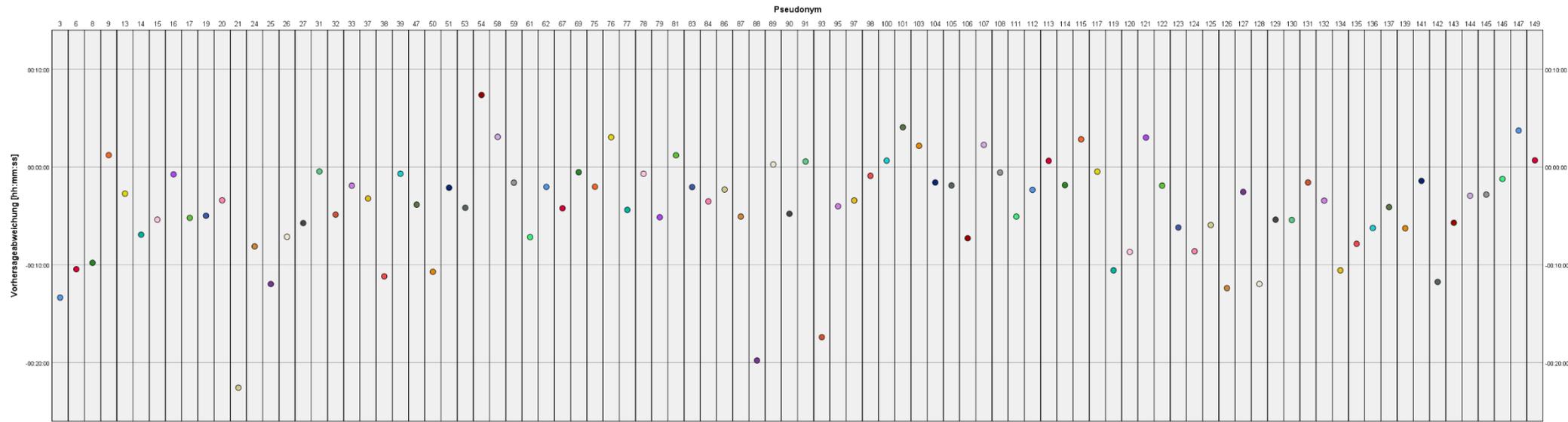


Abbildung 18: Vorhersageabweichungen bei einzelnen Patienten (Farbliche Kennzeichnung zur besseren Diskrimination der einzelnen Datenpunkte)

6. Diskussion

6.1 Studienkollektiv und Konzeption

Das Erreichen und Aufrechterhalten einer hinreichenden, aber nicht übermäßigen Analgesie und Hypnose ist seit Einführung der Allgemeinanästhesie ein relevanter Aspekt der anästhesiologischen Bemühungen.

Insgesamt wurden 360 Patienten für die Teilnahme in der SmartOutcome Studie am Charité Campus Mitte gescreent. Eingeschlossen wurden primär 150 Patienten, da in 66 Fällen keine Einwilligung der Patienten erfolgte, in 25 Fällen der BMI außerhalb der zulässigen Grenzen lag und in 119 Fällen organisatorische Gründe gegen den Einschluss sprachen (vgl. Abbildung 17). Von diesen 150 Patienten waren 37% (56 Patienten) Dropouts. Insbesondere ungeplante Wechsel des Anästhesieverfahrens unter Nutzung von regionalanästhesiologischen Verfahren oder die Nutzung im Modell nicht zugelassener Hypnotika führten zu dieser hohen Dropout Rate.

Das resultierende Patientenkollektiv zeigte sich sowohl in der Unterteilung in SMART und STANDARD Gruppe, wie auch in der ABC und AWC Gruppe ohne signifikante Unterschiede betreffend der erfassten Morphometrie.

Insgesamt handelte es sich um ein homogenes Patientenkollektiv (vgl. Tabelle 3). Hintergrund sind hier möglicherweise die engen Einschlusskriterien, vorgegeben durch das PKPD Modell (99).

Das Studienkollektiv unterschied sich jedoch sehr von den Patienten, die zur Entwicklung der PK und PKPD Modelle herangezogen wurden, hier griff Luginbühl auf die Daten von 45 ASA PS 1 Patientinnen zurück (96). Hingegen wurden im Rahmen dieser Arbeit auch ASA PS 2 und 3 Patienten und sowohl Männer als auch Frauen eingeschlossen. Betrachtet man den Versuch das SmartPilot® View System auf eine möglichst breite Anzahl an Patienten zu untersuchen, entspricht der Ansatz in dieser Studie eher der klinischen Realität, da die Einsetzbarkeit eines solchen Systems nicht nur auf eine derart spezifische Gruppe beschränkt werden kann.

Allerdings lässt die mit ASA PS zeitgleich steigende Anzahl der Komorbiditäten der Patienten die Kalkulation anhand des PKPD Modells durchaus schwieriger werden, da sich die Inzidenz von pharmakologisch relevanten Organdysfunktionen erhöht (113). Zwar wurde für die zugrundeliegenden Modelle nach Schnider und Minto im Kombinationseinsatz auch ein effektiver Einsatz bei Patienten mit hohem BMI oder größerem Lebensalter gezeigt, aber eine organfunktionsabhängige

Effektdosiskalkulation wird dadurch nicht gewährleistet (92, 93). Insbesondere bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkungen kann die Kalkulation des Schnider Modells nicht sicher angewendet werden (114). Weiterhin wurden hier kardiovaskuläre Komorbiditäten nicht erfasst. Diese spielen jedoch, insbesondere durch ihren Einfluss auf das Herzzeitvolumen durch Beeinflussung des Cardiac Outputs und der Herzfrequenz eine wichtige Rolle für die An- und Abflutkinetik der eingesetzten Pharmaka (115). Ein möglicher Ansatz, um den Anforderungen betreffend der Organfunktion gerecht zu werden, wäre hier zunächst die Erfassung kardiovaskulärer, hepatischer und renaler Komorbiditäten, sowie der Ausschluss von Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion, da ein kontinuierliches intraoperatives Monitoring dieser Organfunktionen nicht zur Verfügung steht. Bezüglich der kardialen Funktion ist das Monitoring des Herzzeitvolumens beispielsweise durch nicht-kalibrierte, nicht-invasive Pulskonturanalyse für die Dauer der Operation ein künftig sinnvoll erscheinendes Zusatzmonitoring. Damit könnte die Vorhersageabweichung und Aufwachzeit als Index des Herzzeitvolumens, des Cardiac Output oder des Schlagvolumens betrachtet werden oder die Population um Patienten mit zu niedrigem Cardiac Output bereinigt werden, um das Kollektiv noch homogener zu gestalten. Damit einhergehende Belastungen für die Patienten wären gering, allerdings würde dies das Vorliegen eines Sinusrhythmus im EKG der Patienten bedingen.

Die statistische Fallzahlplanung der SmartOutcome Studie erfolgte primär anhand klinischer Machbarkeit. Um verlässliche Ergebnisse betreffend den Einsatz des NSRI zu treffen, wäre eine statistische Fallzahlkalkulation auf Basis bereits veröffentlichter Daten zur Vorhersagegenauigkeit sinnvoll gewesen. Diese lagen bei Studienplanung für keinen der zu untersuchenden Endpunkte vor, sodass die Gesamtstudie als Pilotstudie konzipiert war.

6.2 Verwendete Pharmaka

Die Vorhersagegenauigkeit des SmartPilot® View zeigte sich signifikant genauer für Patienten, die eine balancierte Anästhesie erhielten. Deren Aufwachzeiten waren unabhängig von der Verwendung des SmartPilot® View verkürzt (vgl. Tabelle 6). Im Kontext der wirtschaftlichen Faktoren eines OP-Betriebs resultieren aus den verkürzten Aufwachzeiten auch deutlich verringerte finanzielle Aufwendungen pro Patient. Betrachtet man die in der Literatur benannten Kosten pro OP Minute von 40 bis 50 €, so würde in diesem Zusammenhang eine Verringerung der Kosten von im Mittel etwa 300 €

pro Patient und OP resultieren (116). Allerdings kann selbstverständlich hieraus keine generelle Empfehlung zur Favorisierung von balancierten Narkosen abgeleitet werden, da aus medizinischen Gründen die Anwendung einer TIVA angezeigt sein kann. Die von uns gefundenen reduzierten endtidalen Sevoflurankonzentrationen konnten auch Cirillo et al. in ihrer 2015 publizierte Arbeit, wenn auch in deutlich geringerer Patientenzahl zeigen (117). Darüber hinaus konnten Leblanc et al. neben reduziertem Desfluranverbrauch auch eine Verringerung der genutzten Propofoldosisraten zeigen, sodass hier eine weitere Untersuchung möglicher Regime-spezifischer Vor- und Nachteile nötig ist (118).

Die resultierenden Fallzahlen in dieser Arbeit für balancierte Anästhesien in den Gruppen ABC und AWC sind leider zu gering, um daraus auf einen zusätzlichen wirtschaftlichen Nutzen des SmartPilot® View gemeinsam mit dem BIS® für ein spezielles Anästhesieverfahren schließen zu lassen (vgl. Tabelle 7).

Ein Aspekt der verringerten Aufwachzeit ist die Beeinflussbarkeit der Abflutung der Hypnotika im Vergleich. So ist das Absenken der Effektkonzentrationen der volatilen Anästhetika neben den eingestellten Inhalativkonzentrationen auch deutlich vom Frischgasfluss im Narkosesystem abhängig. Hohe Frischgasflüsse ermöglichen einen höheren pulmonalkapillär-alveolären Konzentrationsgradienten, der die Diffusion in Richtung schnellerer Abflutung beeinflusst. Für die intravenösen Hypnotika ist die Abflutung nur durch die Reduktion bzw. Beendigung der Zufuhr möglich.

Im Rahmen der Studienanästhesien wurden auch Supplementiva, wie Clonidin eingesetzt die nicht im SmartPilot® View berücksichtigt werden. Pharmakodynamische Daten von Clonidin zeigen eine Augmentation der Wirkung von Hypnotika und Analgetika (119). Inwieweit dieser Effekt sich auf die überwiegend negative Vorhersageabweichung (vgl. Abbildung 18) innerhalb der Studie ausgewirkt und diese vergrößert hat, muss in einer zukünftigen Arbeit mitbetrachtet oder die Nutzung von Augmentativa ausgeschlossen werden.

Die sich findenden Negativwerte der Vorhersageabweichung bei den Ergebnissen aller Gruppen unterstützen die schon von Liu et al. publizierten Ergebnisse, die dem Schnider Modell eine zu schnelle Kinetik, insbesondere bei älteren Patienten unterstellen (93).

Fraglich ist, wieso die Nutzung des NSRI keinen Einfluss auf die verwendeten Fentanylmengen hatte (

Tabelle 5). Hintergrund kann hier die bolusförmige Applikation des Medikaments, sowie mögliche Zweifel an der korrekten Vorhersage der aus dem Modell entstehenden Effektkonzentrationen für länger andauernde Narkosen sein (86). Um eine anhand klinischer Parameter ausreichende Schmerzausschaltung zu erzielen, ist deshalb möglicherweise Patienten in beiden Gruppen (STANDARD und SMART) eine, entsprechend klinischer Konvention, höhere Dosis Fentanyl appliziert worden als anhand NSRI nötig gewesen wäre.

Für zukünftige Untersuchungen scheint es daher sinnvoll eine kontinuierliche Opiatanwendung in ein standardisiertes Anästhesieregime mit aufzunehmen. Hier wäre eine Applikation von Remifentanyl oder Sufentanyl denkbar.

6.3 Prozessiertes EEG und NSRI

In vorausgegangenen Studien wurde gezeigt, dass der BIS® gut in der Lage ist die Hypnotiefe zu beschreiben und dabei hilft applizierte Pharmaka zu reduzieren (28). Daher erschien es sinnvoll ihn als Referenzparameter adäquater Hypnose mit zu untersuchen. Interessanterweise zeigte sich keine relevante Korrelation zwischen BIS® und NSRI. Dieses Ergebnis wird durch das konkordante Verhalten von BIS® und NSRI zwischen den Gruppen STANDARD und SMART nicht unterstützt (vgl. 5.2). Da es im Gruppenvergleich dennoch zu einer signifikanten Reduktion der applizierten volatilen Anästhetika – entgegen der Erkenntnisse von Avidan - kommt, scheint die aktive Einbeziehung des NSRI in die Narkoseführung dennoch einen Zusatzeinfluss auf die Inhalativanutzung zu haben (46). Hierdurch lassen sich zumindest die niedrigeren Inhalativkonzentrationen und MAC Werte erklären. Die fehlende Korrelation im Gesamtkollektiv wird durch das Verhalten von BIS® und NSRI unabhängig der Gruppenzuteilung zu den Gruppen SMART und STANDARD unterstützt. Hier war der BIS® bei balancierten Anästhesien signifikant höher als bei TIVA, wohingegen der NSRI bei TIVA höher, aber nicht signifikant höher als bei balancierten Anästhesien lag.

Betrachtet man die insgesamt bessere Vorhersagegenauigkeit für balancierte Anästhesien (vgl. Tabelle 6), scheint also der NSRI genauer für den Einsatz balancierter Anästhesien, als für die TIVA. Inwieweit das zugrundeliegende Modell von Bailey eher auf alle Patienten anzuwenden ist als das Schnider Modell ist aktuell nicht klar, aber wie schon zuvor beschrieben, erscheint die im Modell angenommene Kinetik für Propofol zu schnell. Zwischenzeitlich wurde durch die Fa. Dräger ein Softwareupdate von Version 2.0

(in dieser Studie verwendet) auf Version 3.0 vorgenommen, ob dieses die zu schnell erscheinende Kinetik berücksichtigt, ist der Herstellerunterlage nicht zu entnehmen (100). Einen möglichen Grund für die insgesamt höheren BIS® Werte bei balancierten Anästhesien stellt die vermeintlich kleinschrittigere Steuerbarkeit der Inhalativa dar. Während sich der Vapor für Sevofluran stufenlos und mit niedriger Schwelle einstellen ließ, wurden bei TIVA aus technisch vorgegebenen Gründen Perfusoren verwendet, die nicht dem klinisch eingesetzten Standardgerät der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin entsprachen, sodass die Schwelle einer Verringerung der Dosislaufrate höher lag als bei der balancierten Anästhesie. Hinzu kommt, dass durch die Skalierung der Dosisseinheiten (beispielsweise Nutzung in 0,5 mg/kg/h Schritten bei Propofol) bestimmte Einstellungen von den Anästhesisten nicht wahrgenommen wurden. Um dies künftig zu umgehen, ist mittlerweile bereits Version 3.0 der SmartPilot® View Software die Integration weiterer Perfusoren erfolgt, sodass in zukünftigen Studien die klinischen Standardgeräte eingesetzt werden können (100).

Für die Studiengruppen SMART und STANDARD beachtenswert sind die Absolutwerte des BIS® in beiden Gruppen. Für den BIS® wird ein Indexwert von 40 bis 60 als adäquate Allgemeinanästhesie angesehen. In beiden Gruppen lag der Wert im unteren Grenzbereich für adäquate Allgemeinanästhesie, sodass man eine möglicherweise grenzwertig tiefe bzw. geringfügig zu tiefe Hypnose in beiden Gruppen annehmen muss. Ob diese die Vorhersageabweichung in Richtung negativer Werte mit erklärt, kann diese Arbeit nicht beantworten. Inwieweit der NSRI möglicherweise in höheren BIS® Bereichen genauere Vorhersagen für die Aufwachzeit mit einhergehender Verringerung der Vorhersageabweichung erbringt oder ob die Berechnung des NSRI in diesen BIS® Bereichen angepasst werden sollte, müsste unter strengerer Definition eines BIS® Zielkorridors untersucht werden.

Die bei Ellerkmann und Recart gefundenen Vorteile der Nutzung des BIS® zur Narkoseführung konnten auch in dieser Studie gezeigt werden. Ein höherer BIS® korrelierte signifikant mit einer kürzeren Aufwachzeit und einem kürzeren Aufwachraumaufenthalt (vgl. 5.3) (35, 36). Für den NSRI konnten wir diese Vorteile nicht zeigen (vgl. 5.3).

Neben dem BIS® stehen auch andere EEG basierte Indices der Hypnosetiefe zur Verfügung (Patient State Index®, Narcotrend®), die Auswahl des BIS® als Referenz erfolgte führend auf Basis der Systemkompatibilität, wobei der BIS® auch in hinreichendem Maße klinisch evaluiert ist. Allerdings kann die Nutzung des BIS® ein

Faktor für die insgesamt zu tief erscheinenden Narkosen im Studienkollektiv sein. Die Referenzbereiche des BIS® wurden den narkoseführenden Anästhesisten zwar kontinuierlich zur Verfügung gestellt, jedoch erscheint es möglich, dass hierbei aufgrund des sonst in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin routinemäßig genutzten EEG-Monitorings des Patient State Index® mit seinen tieferen Referenzwerten (25 bis 50 für die adäquate Allgemeinanästhesie) diese tieferen Werte als adäquat wahrgenommen wurden und somit das Bild zu tiefer Narkosen im Kollektiv erklären.

6.4 Awareness

Im Zusammenhang mit den anhand BIS® zu tiefen Anästhesien muss auch das Ergebnis der Awareness Interviews gesehen werden. Bei keinem Patienten konnte postoperativ Awareness detektiert werden. In Hinblick auf die insgesamt grenzwertig tiefen Narkosen, ist dieses Resultat der Interviews zu erwarten. Wobei die Effektivität des Awarenessinterviews nach Brice in der Literatur diskutiert wird, in einer Studie von Enlund et al. war das Interview bei 5 Patienten mit intraoperativem Augenöffnen und deutlicher Bewegung nicht in der Lage diesen Awarenesszustand zu detektieren (120). Um selektiv den Nutzen des NSRI für die Vermeidung von Awareness zu untersuchen, wäre ein größeres und awarenessrisiko-belasteteres Kollektiv sinnvoll (121). Die Daten von Enlund zu Grunde gelegt, liegt die Inzidenz der Awareness bei <1 ‰, sodass für eine entsprechende prospektive Untersuchung mehrere 1000 Patienten eingeschlossen werden müssten.

6.5 Klinische Endpunkte der Aufwachraumversorgung

Der Einfluss der Nutzung des SmartPilot® View und auf die Aufwachraumaufenthaltsdauer wurde hier untersucht. Wir konnten in Gruppen STANDARD und SMART keinen signifikanten Unterschied zwischen den dokumentierten Aufwachraumdauern finden. Dieses Ergebnis erscheint aus den zugrundeliegenden PKPD Modellen nicht erklärbar. Wäre beispielsweise die mögliche Kinetiküberschätzung des Propofols und die damit einhergehenden höheren NSRI Werte in der Gruppe der TIVA ursächlich, so würde man auch einen Unterschied der Aufwachraumaufenthaltsdauer zwischen TIVA und balancierter Anästhesie erwarten, dieser liegt aber nicht vor (vgl. 5.3). Auch innerhalb der Gruppen ABC und AWC findet sich hier kein Unterschied. Erfasst wurde in allen Gruppen der Zeitraum von Beginn des Aufwachraumaufenthaltes bis zur

Freigabe zur Verlegung, sodass transportlogistische Gründe für Abweichungen ausgeschlossen wurden. Es bleiben Aspekte wie Shivering, PONV, Schmerzen, Hypotension oder postoperative Komplikationen als mögliche Verursacher eines protrahierten Aufwachraumaufenthaltes. Hier konnten Leblanc et al. eine Reduktion für SmartPilot® View geführte Narkosen für Hypotensionen und postoperative Komplikationen (in dieser Arbeit bis zum 30. postoperativen Tag) zeigen (118). Ob es gelang durch den Einsatz des NSRI das Auftreten nicht tolerabler Schmerzen während des Aufwachraumaufenthaltes zu senken, wäre hierfür ein ebenso sinnvoller Parameter gewesen wie auch der höchste subjektive Schmerzscore des Patienten auf einer Schmerzskala (beispielsweise visuelle Analogskala). Ein ebenso möglicher Parameter wäre die Verwendung einer beobachterbasierten Fremdbeurteilung des Schmerzgrades (beispielsweise Behavior Pain Scale) durch Studienpersonal gewesen. In einer zukünftigen Betrachtung des SmartPilot® View sollten diese Schmerzscores in das Studiendesign einbezogen als mögliche Endpunkte einbezogen werden. Ebenfalls als Endpunkt einer neuen Studie einbezogen werden sollte der bereits jetzt gemäß SOP der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin zur Verfügung stehende PAR Score (Postanesthetic Recovery Score) nach Aldrete (122). Möglicherweise gelangen Patienten mit einem höheren NSRI auch mit einem höheren PAR Score nach Aldrete in den Aufwachraum.

6.6 Schlussfolgerungen

Durch den Einsatz des SmartPilot® View Systems kann die eingesetzte Menge an Sevofluran reduziert werden, inwieweit hieraus ein klinischer Nutzen für die Patienten oder den interdisziplinären Prozess im OP entsteht, sollte in einer erneuten klinischen Studie mit vorgegebenem Anästhesieregime aus balancierter Anästhesie mit Sevofluran und kontinuierlich zugeführtem Opiat untersucht werden. Dabei müssen die Rahmenbedingungen des anästhesiologischen Vorgehens und des Patientenkollektivs noch enger festgelegt werden. Eine Erweiterung des hämodynamischen Monitorings in diesem Studienansatz erscheint sinnvoll. Darüber hinaus müssen die erfassten Patientenparameter erweitert (vgl. 6.4 und 6.5) und auf den Zusatznutzen des NSRI ausgelegt werden. Für die Verwendung des SmartPilot® View konnte gezeigt werden, dass es möglich ist Anästhesien mit bestimmtem Ziel NSRI zu führen. Mit der Inhalativreduktion wurde ein pharmakologischer Endpunkt gefunden, der zur Fallzahlkalkulation für eine zukünftige Arbeit dienen kann.

7. Referenzen

1. Gates FL. A VALVE TO REGULATE THE DELIVERY OF AIR AND ETHER VAPOR IN ANY PROPORTION. *The Journal of experimental medicine*. 1917;26(1):41-8.
2. Plomley F. OPERATIONS UPON THE EYE. *The Lancet*. 1847;49(1222):134-5.
3. Guedel AE. *Inhalation Anesthesia: A Fundamental Guide*. New York: The Macmillan Company; 1937. 172 p.
4. Woodbridge PD. Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology*. 1957;18(4):536-50.
5. Evans J. Clinical signs and autonomic responses. In: JN RMaL, editor. *Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia*. London: Butterworth; 1987. p. 18-34.
6. Tunstall ME. Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section. *British medical journal*. 1977;1(6072):1321.
7. Schultetus RR, Hill CR, Dharamraj CM, Banner TE, Berman LS. Wakefulness during cesarean section after anesthetic induction with ketamine, thiopental, or ketamine and thiopental combined. *Anesthesia and analgesia*. 1986;65(7):723-8.
8. Russell IF. Midazolam-alfentanil: an anaesthetic? An investigation using the isolated forearm technique. *British journal of anaesthesia*. 1993;70(1):42-6.
9. Allison T, Goff W, Lyons W, FISHER T, editors. *ORIGIN OF EARLY AUDITORY EVOKED POTENTIALS IN MAN-EFFECTS OF BARBITURATE ANESTHESIA. ELECTROENCEPHALOGRAPHY AND CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY*; 1971: ELSEVIER SCI IRELAND LTD CUSTOMER RELATIONS MANAGER, BAY 15, SHANNON
10. Dubois MY, Sato S, Chassy J, Macnamara TE. Effects of enflurane on brainstem auditory evoked responses in humans. *Anesthesia and analgesia*. 1982;61(11):898-902.
11. Buettner UW. Akustisch evozierte Potenziale (AEP). In: Stöhr M, Dichgans J, Buettner UW, Hess CW, editors. *Evozierte Potenziale: SEP — VEP — AEP — EKP — MEP*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005. p. 369-431.
12. Schwender D, Faber-Zullig E, Klasing S, Poppel E, Peter K. Motor signs of wakefulness during general anaesthesia with propofol, isoflurane and flunitrazepam/fentanyl and midlatency auditory evoked potentials. *Anaesthesia*. 1994;49(6):476-84.
13. Jildenstal PK, Hallen JL, Rawal N, Gupta A, Berggren L. Effect of auditory evoked potential-guided anaesthesia on consumption of anaesthetics and early postoperative cognitive dysfunction: a randomised controlled trial. *European journal of anaesthesiology*. 2011;28(3):213-9.

14. Maattanen H, Anderson R, Uusijarvi J, Jakobsson J. Auditory evoked potential monitoring with the AAITM-index during spinal surgery: decreased desflurane consumption. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2002;46(7):882-6.
15. Notley SV, Bell SL, Smith DC. Auditory evoked potentials for monitoring during anaesthesia: a study of data quality. *Medical engineering & physics*. 2010;32(2):168-73.
16. Scheller BC, Daunderer M, Pipa G. General anesthesia increases temporal precision and decreases power of the brainstem auditory-evoked response-related segments of the electroencephalogram. *Anesthesiology*. 2009;111(2):340-55.
17. Ney L, Reuter DA, Dinkel M, Beese U, Messmer M, Schulz-Stübner S, Jambor C, Weber CF. Monitoring. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. *Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 388-437.
18. Gibbs F, Gibbs E, Lennox WJAoIM. Effect on the electro-encephalogram of certain drugs which influence nervous activity. 1937;60(1):154-66.
19. Dwyer RC, Rampil IJ, Eger EI, 2nd, Bennett HL. The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 1994;81(2):403-9.
20. Gurman GM, Fajer S, Porat A, Schily M, Pearlman A. Use of EEG spectral edge as index of equipotency in a comparison of propofol and isoflurane for maintenance of general anaesthesia. *European journal of anaesthesiology*. 1994;11(6):443-8.
21. Gaitini L, Vaida S, Collins G, Somri M, Sabo E. Awareness detection during caesarean section under general anaesthesia using EEG spectrum analysis. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1995;42(5 Pt 1):377-81.
22. Kearse LA, Jr., 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(6):1365-70.
23. Goto T, Nakata Y, Saito H, Ishiguro Y, Niimi Y, Suwa K, Morita S. Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2000;85(3):359-63.
24. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology*. 2000;93(5):1336-44.
25. AG AMS. *BIS Elektrodenpositionierung*. 2018.
26. Litvan H, Jensen EW, Maestre ML, Galan J, Campos JM, Fernandez JA, Caminal P, Villar Landeira JM. [Comparison of an auditory evoked potentials index and a bispectral index versus

- clinical signs for determining the depth of anesthesia produced by propofol or sevoflurane]. *Revista española de anestesiología y reanimación*. 2000;47(10):447-57.
27. Fahlenkamp AV, Peters D, Biener IA, Billoet C, Apfel CC, Rossaint R, Coburn M. Evaluation of bispectral index and auditory evoked potentials for hypnotic depth monitoring during balanced xenon anaesthesia compared with sevoflurane. *British journal of anaesthesia*. 2010;105(3):334-41.
 28. Luginbuhl M, Wuthrich S, Petersen-Felix S, Zbinden AM, Schnider TW. Different benefit of bispectral index (BIS) in desflurane and propofol anesthesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2003;47(2):165-73.
 29. Forestier F, Hirschi M, Rouget P, Rigal JC, Videcoq M, Girardet P, Durand M, Maitrasse B, Girard C, Lehot JJ, Du Gres B, Sellin M, Depoix JP, Janvier G, Longrois D. Propofol and sufentanil titration with the bispectral index to provide anesthesia for coronary artery surgery. *Anesthesiology*. 2003;99(2):334-46.
 30. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2004;48(1):20-6.
 31. 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 (London, England)*. 2004;363(9423):1757-63.
 32. Lehmann A, Schmidt M, Zeitler C, Kiessling AH, Isgro F, Boldt J. Bispectral index and electroencephalographic entropy in patients undergoing aortocoronary bypass grafting. *European journal of anaesthesiology*. 2007;24(9):751-60.
 33. Persec J, Persec Z, Kopljar M, Sojcic N, Husedzinovic I. Effect of bispectral index monitoring on extubation time and analgesic consumption in abdominal surgery: a randomised clinical trial. *Swiss medical weekly*. 2012;142:w13689.
 34. von Delius S, Salletmaier H, Meining A, Wagenpfeil S, Saur D, Bajbouj M, Schneider G, Schmid RM, Huber W. Bispectral index monitoring of midazolam and propofol sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized clinical trial (the EndoBIS study). *Endoscopy*. 2012;44(3):258-64.
 35. Ellerkmann RK, Soehle M, Riese G, Zinserling J, Wirz S, Hoeft A, Bruhn J. The Entropy Module and Bispectral Index as guidance for propofol-remifentanil anaesthesia in combination with regional anaesthesia compared with a standard clinical practice group. *Anaesthesia and intensive care*. 2010;38(1):159-66.
 36. Recart A, Gasanova I, White PF, Thomas T, Ogunnaike B, Hamza M, Wang A. The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: a comparison of the auditory evoked

potential and bispectral index devices with standard clinical practice. *Anesthesia and analgesia*. 2003;97(6):1667-74.

37. Song D, van Vlymen J, White PF. Is the bispectral index useful in predicting fast-track eligibility after ambulatory anesthesia with propofol and desflurane? *Anesthesia and analgesia*. 1998;87(6):1245-8.

38. Messieha ZS, Ananda RC, Hoffman WE, Punwani IC, Koenig HM. Bispectral index system (BIS) monitoring reduces time to extubation and discharge in children requiring oral premedication and general anesthesia for outpatient dental rehabilitation. *Pediatric dentistry*. 2005;27(6):500-4.

39. Messieha ZS, Ananda RC, Hoffman WE, Punwani IC, Koenig HM. Bispectral Index System (BIS) monitoring reduces time to discharge in children requiring intramuscular sedation and general anesthesia for outpatient dental rehabilitation. *Pediatric dentistry*. 2004;26(3):256-60.

40. Weber F, Pohl F, Hollnberger H, Taeger K. Impact of the Narcotrend Index on propofol consumption and emergence times during total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl in children: a clinical utility study. *European journal of anaesthesiology*. 2005;22(10):741-7.

41. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Altmann S, Wilhelm W. The Narcotrend--a new EEG monitor designed to measure the depth of anaesthesia. A comparison with bispectral index monitoring during propofol-remifentanyl-anaesthesia. *Der Anaesthesist*. 2001;50(12):921-5.

42. Drover DR, Lemmens HJ, Pierce ET, Plourde G, Loyd G, Ornstein E, Prichep LS, Chabot RJ, Gugino L. Patient State Index: titration of delivery and recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*. 2002;97(1):82-9.

43. Lee KH, Kim YH, Sung YJ, Oh MK. The Patient State Index is well balanced for propofol sedation. *Hippokratia*. 2015;19(3):235-8.

44. Schneider G, Gelb AW, Schmeller B, Tschakert R, Kochs E. Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices--bispectral index and patient state index. *British journal of anaesthesia*. 2003;91(3):329-35.

45. Schneider G, Kochs EF, Horn B, Kreuzer M, Ningler M. Narcotrend does not adequately detect the transition between awareness and unconsciousness in surgical patients. *Anesthesiology*. 2004;101(5):1105-11.

46. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, Hantler C, Jacobsohn E, Evers AS. Anesthesia awareness and the bispectral index. *The New England journal of medicine*. 2008;358(11):1097-108.

47. Mashour GA, Shanks A, Tremper KK, Kheterpal S, Turner CR, Ramachandran SK, Picton P, Schueller C, Morris M, Vandervest JC, Lin N, Avidan MS. Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in an unselected surgical population: a randomized comparative effectiveness trial. *Anesthesiology*. 2012;117(4):717-25.
48. Fritz BA, Rao P, Mashour GA, Abdallah AB, Burnside BA, Jacobsohn E, Zhang L, Avidan MS. Postoperative recovery with bispectral index versus anesthetic concentration-guided protocols. *Anesthesiology*. 2013;118(5):1113-22.
49. Villafranca A, Thomson IA, Grocott HP, Avidan MS, Kahn S, Jacobsohn E. The impact of bispectral index versus end-tidal anesthetic concentration-guided anesthesia on time to tracheal extubation in fast-track cardiac surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2013;116(3):541-8.
50. von Dincklage FJDA. Monitoring von Schmerz, Nozizeption und Analgesie unter Allgemeinanästhesie. 2015;64(10):758-64.
51. Bergmann I, Gohner A, Crozier TA, Hesjedal B, Wiese CH, Popov AF, Bauer M, Hinz JM. Surgical pleth index-guided remifentanil administration reduces remifentanil and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2013;110(4):622-8.
52. Won YJ, Lim BG, Kim YS, Lee M, Kim H. Usefulness of surgical pleth index-guided analgesia during general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of international medical research*. 2018;46(11):4386-98.
53. Guglielminotti J, Grillot N, Paule M, Mentre F, Servin F, Montravers P, Longrois D. Prediction of movement to surgical stimulation by the pupillary dilatation reflex amplitude evoked by a standardized noxious test. *Anesthesiology*. 2015;122(5):985-93.
54. von Dincklage F, Correll C, Schneider MH, Rehberg B, Baars JH. Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during general anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012;67(8):899-905.
55. Aissou M, Snauwaert A, Dupuis C, Atchabahian A, Aubrun F, Beaussier M. Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: a prospective and observational study. *Anesthesiology*. 2012;116(5):1006-12.
56. Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg B, von Dincklage F. Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate postoperative pain: A prospective observational study. 2017;34(5):297-305.

57. Paulus J, Roquilly A, Beloeil H, Theraud J, Asehnoune K, Lejus C. Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients. *Crit Care*. 2013;17(4):R161.
58. Jayakar SS, Dailey WP, Eckenhoff RG, Cohen JB. Identification of propofol binding sites in a nicotinic acetylcholine receptor with a photoreactive propofol analog. *The Journal of biological chemistry*. 2013;288(9):6178-89.
59. Peng K, Liu HY, Wu SR, Liu H, Zhang ZC, Ji FH. Does Propofol Anesthesia Lead to Less Postoperative Pain Compared With Inhalational Anesthesia?: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesia and analgesia*. 2016;123(4):846-58.
60. Bayer A, Hornuß C. Hypnotika: Barbiturate, Propofol, Etomidat. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. *Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 191-202.
61. Hoymork SC, Raeder J. Why do women wake up faster than men from propofol anaesthesia? *British journal of anaesthesia*. 2005;95(5):627-33.
62. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology*. 1994;81(4):1005-43.
63. Bryson HM, Fulton BR, Faulds D. Propofol. An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs*. 1995;50(3):513-59.
64. Schüttler J, Schwilden H. Pharmakologische Grundlagen. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. *Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 174-90.
65. Tang P, Eckenhoff R. Recent progress on the molecular pharmacology of propofol. *F1000Research*. 2018;7:123-.
66. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*. 1998;88(5):1170-82.
67. Marsh BJ, Morton NS, White M, Kenny GN. A computer controlled infusion of propofol for induction and maintenance of anaesthesia in children. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*. 1990;37(4 Pt 2):S97.
68. Glen JB, Servin F. Evaluation of the predictive performance of four pharmacokinetic models for propofol. *British journal of anaesthesia*. 2009;102(5):626-32.

69. Masui K, Upton RN, Doufas AG, Coetzee JF, Kazama T, Mortier EP, Struys MM. The performance of compartmental and physiologically based recirculatory pharmacokinetic models for propofol: a comparison using bolus, continuous, and target-controlled infusion data. *Anesthesia and analgesia*. 2010;111(2):368-79.
70. Lee AKY, Kong AYH, Kong CF. Performance of TCI Propofol Using the Schnider Model for Cardiac Surgery on Cardiopulmonary Bypass-A Pilot Study. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2018;32(2):723-30.
71. Chen G, Buell O, Gruenewald M, Fudickar A, Scholz J, Bein B. A comparison between target-controlled and manually controlled propofol infusions in patients undergoing routine surgical procedures. *European journal of anaesthesiology*. 2009;26(11):928-35.
72. Schnider TW, Minto CF, Struys MM, Absalom AR. The Safety of Target-Controlled Infusions. *Anesthesia and analgesia*. 2016;122(1):79-85.
73. Loscar M, Annecke T, Conzen P. Inhalationsanästhetika. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. *Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 273-93.
74. Overton EJJ, Germany: Verlag von Gustav Fischer. *Studien über die Narkose Zugleich ein Beitrag zur Allgemeinen Pharmakologie*. 1901.
75. Sonner JM. A hypothesis on the origin and evolution of the response to inhaled anesthetics. *Anesthesia and analgesia*. 2008;107(3):849-54.
76. Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature*. 1994;367(6464):607-14.
77. Woll KA, Zhou X, Bhanu NV, Garcia BA, Covarrubias M, Miller KW, Eckenhoff RG. Identification of binding sites contributing to volatile anesthetic effects on GABA type A receptors. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2018;32(8):4172-89.
78. Bailey JM. Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. *Anesthesia and analgesia*. 1997;85(3):681-6.
79. Markel G, Eger EJA. A comparative study of halothane and halopropane anesthesia. 1963;24:346-57.
80. Janssen PA, Eddy NJJmpC. Compounds related to pethidine-IV. New general chemical methods of increasing the analgesic activity of pethidine. 1960;2:31-45.

81. Schäfer M, Zöllner C. Opioide. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 231-50.
82. Murphy MR, Olson WA, Hug CC, Jr. Pharmacokinetics of 3H-fentanyl in the dog anesthetized with enflurane. *Anesthesiology*. 1979;50(1):13-9.
83. Cortinez LI, Munoz HR, De la Fuente R, Acuna D, Dagnino JA. Target-controlled infusion of remifentanyl or fentanyl during extra-corporeal shock-wave lithotripsy. *European journal of anaesthesiology*. 2005;22(1):56-61.
84. McClain DA, Hug CC, Jr. Intravenous fentanyl kinetics. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1980;28(1):106-14.
85. Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR. EEG quantitation of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology*. 1985;62(3):234-41.
86. Shafer SL, Varvel JR, Aziz N, Scott JC. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump. *Anesthesiology*. 1990;73(6):1091-102.
87. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology*. 1997;86(1):24-33.
88. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KH, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology*. 1997;86(1):10-23.
89. De Castro V, Godet G, Mencia G, Raux M, Coriat P. Target-controlled infusion for remifentanyl in vascular patients improves hemodynamics and decreases remifentanyl requirement. *Anesthesia and analgesia*. 2003;96(1):33-8, table of contents.
90. Cho YJ, Jo WY, Oh H, Koo CH, Oh J, Cho JY, Yu KS, Jeon Y, Kim TK. Performance of the Minto model for the target-controlled infusion of remifentanyl during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*. 2017;72(10):1196-205.
91. Piacevoli Q, Del Gaudio A, Mincolessi G, Tonti MP, Wouters G, Mastronardi P. No correlation between remifentanyl blood, cerebrospinal fluid and cerebral extracellular fluid levels and TCI prediction: a pharmacokinetic study. *Minerva anesthesiologica*. 2015;81(3):305-11.
92. Jaoua H, Zghidi S, Askri A, Jendoubi A, Ammar N, Lassili S, Laaribi W, Darmoul S, Khelifi S, Ben Fadhel K. [Target-controlled intravenous anesthesia during laparoscopic surgery for obesity]. *La Tunisie medicale*. 2011;89(1):37-42.

93. Liu SH, Wei W, Ding GN, Ke JD, Hong FX, Tian M. Relationship between depth of anesthesia and effect-site concentration of propofol during induction with the target-controlled infusion technique in elderly patients. *Chinese medical journal*. 2009;122(8):935-40.
94. Minto CF, Schnider TW, Short TG, Gregg KM, Gentilini A, Shafer SL. Response surface model for anesthetic drug interactions. *Anesthesiology*. 2000;92(6):1603-16.
95. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, Shafer SL. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology*. 2004;100(6):1353-72.
96. Luginbuhl M, Schumacher PM, Vuilleumier P, Vereecke H, Heyse B, Bouillon TW, Struys MM. Noxious stimulation response index: a novel anesthetic state index based on hypnotic-opioid interaction. *Anesthesiology*. 2010;112(4):872-80.
97. Cirillo V, Zito Marinosci G, De Robertis E, Iacono C, Romano GM, Desantis O, Piazza O, Servillo G, Tufano R. Navigator(R) and SmartPilot(R) View are helpful in guiding anesthesia and reducing anesthetic drug dosing. *Minerva anesthesiologica*. 2015;81(11):1163-9.
98. Hannivoort LN, Vereecke HE, Proost JH, Heyse BE, Eleveld DJ, Bouillon TW, Struys MM, Luginbuhl M. Probability to tolerate laryngoscopy and noxious stimulation response index as general indicators of the anaesthetic potency of sevoflurane, propofol, and remifentanyl. *British journal of anaesthesia*. 2016;116(5):624-31.
99. KGaA DAC. Behalten Sie Ihr Ziel im Blick <https://www.draeger.com/>; Drägerwerk AG & Co. KGaA; 2015 [updated 2015. Available from: <https://www.draeger.com/Products/Content/smart-pilot-sw2-br-9067528-de-1506-2.pdf>.
100. KGaA DAC. Dräger SmartPilot® View Software – Visualisierung des Narkoselevels <https://www.draeger.com/>; Drägerwerk AG & Co. KGaA; 2016 [updated 2016. Available from: <https://www.draeger.com/Products/Content/smartpilot-view-pi-9071287-de.pdf>.
101. Van der Elst W, Van Boxtel MP, Van Breukelen GJ, Jolles J. The Concept Shifting Test: adult normative data. *Psychological assessment*. 2006;18(4):424-32.
102. van der Elst W, van Boxtel MP, van Breukelen GJ, Jolles J. The Letter Digit Substitution Test: normative data for 1,858 healthy participants aged 24-81 from the Maastricht Aging Study (MAAS): influence of age, education, and sex. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2006;28(6):998-1009.
103. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 1935;18(6):643-62.

104. Rey A. L'examen clinique en psychologie. [The clinical examination in psychology.]. Oxford, England: Presses Universitaires De France; 1958. 222- p.
105. Statistics UIf. International Standard Classification of Education: ISCED 2011. Montreal: UIS; 2012. p. 85 p.
106. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Critical care medicine*. 2001;29(7):1370-9.
107. Gaudreau J-D, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy M-A. Fast, Systematic, and Continuous Delirium Assessment in Hospitalized Patients: The Nursing Delirium Screening Scale. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2005;29(4):368-75.
108. Brice DD, Hetherington RR, Utting JE. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 1970;42(6):535-42.
109. Dripps RD, Lamont A, Eckenhoff JE. The role of anesthesia in surgical mortality. *Jama*. 1961;178:261-6.
110. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12(3):189-98.
111. Bohn MJ, Babor TF, Kranzler HR. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation of a screening instrument for use in medical settings. *Journal of studies on alcohol*. 1995;56(4):423-32.
112. Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1990;10(4):244-51.
113. Doyle D, Garmon E. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class). 2017.
114. Pan JR, Cai J, Zhou SL, Zhu QQ, Huang F, Zhang YH, Chi XJ, Hei ZQ. Pharmacodynamic analysis of target-controlled infusion of propofol in patients with hepatic insufficiency. *Biomedical reports*. 2016;5(6):693-8.
115. Upton RN, Ludbrook G. A physiologically based, recirculatory model of the kinetics and dynamics of propofol in man. *Anesthesiology*. 2005;103(2):344-52.
116. Fleischer WJdÄ. OP-organisation-erste hilfe für das herzstück. 2012;109:2555-6.

117. Cirillo V, Zito Marinosci G, De Robertis E, Iacono C, Romano GM, Desantis O, Piazza O, Servillo G, Tufano R. Navigator® and SmartPilot® View are helpful in guiding anesthesia and reducing anesthetic drug dosing. *Minerva anesthesiologica*. 2015;81(11):1163-9.
118. Leblanc D, Conté M, Masson G, Richard F, Jeanneteau A, Bouhours G, Chrétien JM, Rony L, Rineau E, Lasocki S. SmartPilot® view-guided anaesthesia improves postoperative outcomes in hip fracture surgery: a randomized blinded controlled study. *British journal of anaesthesia*. 2017;119(5):1022-9.
119. Anjum N, Tabish H, Debdas S, Bani HP, Rajat C, Anjana Basu GD. Effects of dexmedetomidine and clonidine as propofol adjuvants on intra-operative hemodynamics and recovery profiles in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A prospective randomized comparative study. *Avicenna journal of medicine*. 2015;5(3):67-73.
120. Enlund M, Hassan HG. Intraoperative awareness: detected by the structured Brice interview? *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2002;46(4):345-9.
121. Aranake A, Gradwohl S, Ben-Abdallah A, Lin N, Shanks A, Helsten DL, Glick DB, Jacobsohn E, Villafranca AJ, Evers AS, Avidan MS, Mashour GA. Increased risk of intraoperative awareness in patients with a history of awareness. *Anesthesiology*. 2013;119(6):1275-83.
122. Aldrete JA. Recovery room scorecard. *AORN journal*. 1973;17(3):79-83.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Martin Ertmer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss des SmartPilot®-Systems auf die Narkoseführung bei Allgemeinanästhesien: Kumulierter Medikamentenverbrauch, Endtidale Inhalativa-Konzentrationen, Aufwachzeiten und klinische Endpunkte der Aufwachraumversorgung“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

9. Lebenslauf

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

Publikationen

Birnbaum J, Diederich L, **Ertmer M**, Balzer F, Hofmann F, Klotz E, Trauzeddel RF, Volk T, Wernecke KD, Wismayer A, Birnbaum M, Hensel M. A new score for characterizing the visibility of anatomical structures during ultrasound guided regional anesthesia: a retrospective cohort study. *Minerva Anesthesiol.* 2020 Jul 8. doi: 10.23736/S0375-9393.20.14213-5.

Meybohm P, Lindau S, Treskatsch S, Francis R, Spies 3, Velten M, Wittmann M, Gueresir E, Stoppe C, Kowark A, Coburn M, Selleng S, Baschin M, Jenichen G, Meersch M, Ermert T, Zarbock A, Kranke P, Kredel M, Helf A, Laufenberg-Feldmann R, Ferner M, Wittenmeier E, Gürtler KH, Kienbaum P, de Abreu MG, Sander M, Bauer M, Seyfried T, Gruenewald M, Choorapoikayil S, Mueller MM, Seifried E, Brosteanu O, Bogatsch H, Hasenclever D, Zacharowski K; **LIBERAL Collaboration Group**. Liberal transfusion strategy to prevent mortality and anaemia-associated, ischaemic events in elderly non-cardiac surgical patients - the study design of the LIBERAL-Trial. *Trials.* 2019 Feb 4;20(1):101.

Edwards MR, Forbes G, MacDonald N, Berdunov V, Mihaylova B, Dias P, Thomson A, Grocott MP, Mythen MG, Gillies MA, Sander M, Phan TD, Evered L, Wijeyesundera DN, McCluskey SA, Aldecoa C, Ripollés-Melchor J, Hofer CK, Abukhudair H, Szczeklik W, Grigoras I, Hajjar LA, Kahan BC, Pearse RM; **OPTIMISE II investigators**. Optimisation of Perioperative Cardiovascular Management to Improve Surgical Outcome II (OPTIMISE II) trial: study protocol for a multicentre international trial of cardiac output-guided fluid therapy with low-dose inotrope infusion compared with usual care in patients undergoing major elective gastrointestinal surgery. *BMJ Open.* 2019 Jan 15;9(1):e023455. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023455.

Kastelik J, Fuchs M, Krämer M, Trauzeddel RF, **Ertmer M**, von Roth P, Perka C, Kirschbaum SM, Tafelski S, Treskatsch S. Local infiltration anaesthesia versus sciatic nerve and adductor canal block for fast-track knee arthroplasty: A randomised controlled clinical trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2018 Dec 17. doi: 10.1097/EJA.0000000000000929.

Balzer F, Trauzeddel RF, **Ertmer M**, Erb J, Heringlake M, Groesdonk HV, Goepfert M, Reuter DA, Sander M, Treskatsch S. Utilisation of echocardiography in intensive care

units: results of an online survey in Germany. *Minerva Anesthesiol.* 2018 Jun 26. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12657-5.

Ertmer M, Klotz E, Birnbaum J. The concept of protective nerve stimulation for ultrasound guided nerve blocks. *Med Hypotheses.* 2017 Sep;107:72-73. doi: 10.1016/j.mehy.2017.08.018. Epub 2017 Aug 16.

Kumpf O, Dohmen P, **Ertmer M**, Knebel F, Wiessner A, Kikhney J, Moter A, Treskatsch S. Rapid molecular diagnosis of infective aortic valve endocarditis caused by *Coxiella burnetii*. *Infection.* 2016 Dec;44(6):813-817. Epub 2016 Jun 23.

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. C. Spies für die Überlassung des Dissertationsthemas und das damit verbundene Vertrauen. Ebenso geht mein Dank an Herrn Dr. med. D. Hadzidiakos als meinen Zweitbetreuer. Er stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite und hat viele gute Anregungen eingebracht. Darüber hinaus danke ich Frau Anne Schneider für die gemeinsame Zeit und die investierten Stunden.

Die Dissertation hätte ohne die Unterstützung des pflegerischen und ärztlichen Teams der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin am Charité Campus Mitte nicht entstehen können. Hier möchte ich mich besonders bei Frau Dr. med. E. Klotz, Herrn Dr. med. M. Krämer und Herrn PD Dr. med. J. Birnbaum bedanken. Auch den Kollegen der operativen Disziplinen danke ich für die Geduld im OP.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie für die Unterstützung und stetige Ermutigung in der Umsetzung dieser Arbeit, auch in Momenten in denen ich selbst nicht mehr an den Abschluss der Arbeit geglaubt habe.