

3 Material und Methoden

3.1 Sevofluran

Sevofluran ist eine farblose, nicht brennbare Flüssigkeit von mildem, ätherartigem Geruch und einer niedrigen Löslichkeit in Fett und Blut. Der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient ist, mit Ausnahme von Desfluran niedriger, als der anderer Inhalationanästhetika.

Aufgrund des niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten von 0,65 ergibt sich für Sevofluran ein rascher Konzentrationsanstieg in Alveolen, Blut und Gehirn.

Der hohe ZNS/Blut-Verteilungskoeffizient von 1,7 sorgt für ein schnelles Übertreten aus dem Blut in das ZNS (Stern RC et al., 1990). Der MAC-Wert von Sevofluran liegt bei ca. 2,0 Vol%.

In Bezug auf kardiovaskuläre Nebenwirkungen hat sich Sevofluran als relativ kreislaufstabil erwiesen. Es kommt dosisabhängig zur Senkung des peripheren Widerstandes und damit zur Senkung des mittleren Blutdruckes durch Hemmung der glatten Muskulatur der Widerstandsgefäße. Insgesamt bleiben aber das Herzzeitvolumen und die Herzfrequenz unbeeinträchtigt. Es erfolgt keine Aktivierung des sympatho-adrenergen Systems.

Durch den angenehmen Geruch und die Schleimhautneutralität ist es ohne zusätzliche i.V. Anästhetika zur Narkoseeinleitung geeignet.

Die zerebrale Durchblutung bleibt unter Sevofluran bei abnehmendem arteriellen Druck annähernd konstant. Der zerebrale Sauerstoffverbrauch unter einer Sevoflurananästhesie sinkt um 50 %.

Mit ansteigender Konzentration von Sevofluran kommt es im EEG zu einer Abnahme der Alpha -und der Beta-Aktivität und zu einer Zunahme der Delta -und Thetawellen (Koitabashi T et al., 1992; Osawa M et al., 1994; Schwender D et al., 1998)

Aufgrund der vorgenannten Faktoren wurde in dieser Untersuchung Sevofluran als volatiles Anästhetikum gewählt.

3.2 Verwendete EEG-Parameter: SEF₉₅ und BIS[®]

Für eine intraoperative EEG-Ableitung hat sich die in der neurologischen Praxis übliche EEG-Registrierung auf einem Papierstreifen als zu aufwendig erwiesen, die überdies

die Anwesenheit eines erfahrenen Neurophysiologen erfordert. Es wird stattdessen eine computergestützte Verarbeitung der EEG-Signale bevorzugt.

Nach einer hohen Datenreduktion stellen kommerziell erhältliche Monitoreinheiten neben dem Original EEG-Signal semiquantitative EEG-Parameter dar, die eine erleichterte Trenddarstellung ermöglichen. Anhand der so erfassten Daten besteht dann die Möglichkeit, den vorliegenden Funktionszustand des Gehirns und Phasen des veränderten EEGs perioperativ übersichtlich zu überwachen.

Die analogen EEG-Daten werden durch computergestützte Umrechnungen digitalisiert und die fortlaufend registrierten Amplituden werden in diskrete Zahlen konvertiert.

Die auf diese Weise gewonnenen digitalen Parameter können unterschiedlich weiterverarbeitet werden.

Eine Möglichkeit stellt die mathematische Verarbeitung durch die Frequenzanalyse (Fast-Fourier-Transformation, FFT) (Cooley JW et al., 1965; Brigham EO, 1974) dar. Mit der FFT lassen sich für die einzelnen Frequenzanteile Amplitudenwerte errechnen, welche als Histogramm dargestellt werden können und somit eine exakte Quantifizierung einzelner Epochen erlauben (Pichlmayr I, 1983).

Weitere nachfolgende, den Informationsgehalt des EEG-Spektrums auf einzelne Parameter komprimierende Berechnungen, sind die von Rampil et al. (1980) untersuchte „Spektrale Eckfrequenz“ (SEF), der von Schwilden und Stöckel (1980) untersuchte Median und die von Smith et al. (1984, 1985) verwendeten verschiedenen Power-Bänder aus dem Powerspektrum des EEGs.

In der vorliegenden Studie werden die SEF₉₅ und der BIS[®] zur EEG Analyse verwendet. Die SEF₉₅ ist die Frequenz, unterhalb der 95% des integrierten Amplituden- bzw. Powerspektrums liegen.

Die Entwicklung des BIS[®] basiert auf einer Sammlung von EEG-Daten, die dann mathematisch verarbeitet worden sind (Rampil et al., 1998). Mit Hilfe einer multivarianten, statistischen Berechnung sind die besten Variablen gesucht worden, um mit dem EEG als klinischem Endpunkt den Bewusstseinsverlust vorherzusagen (Rampil et al., 1998).

Der BIS[®] zeigt sich in einigen Untersuchungen anderen EEG-Parametern zur Beurteilung der Anästhesietiefe überlegen (Sleigh JW et al., 1999; Doi M et al., 1997). Sleigh und Donovan geben eine Sensitivität von 97,3% und eine Spezifität von 94,4% des BIS[®] bei Anästhesieeinleitung an (Sleigh JW et al., 1999). Der BIS[®] ist für die Bestimmung des Anästhesiegrades verschiedener Anästhetika (Propofol, Midazolam,

Isofluran, Alfentanil) validiert (Doi M et al., 1997; Glass PS et al., 1997; Struys M et al., 1998).

Der BIS[®] ist eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100, 0 bedeutet ein isoelektrisches EEG und 100 zeigt einen vollständig wachen Patienten an. Er scheint gut geeignet, eine adäquate Anästhesietiefe im EEG zu beurteilen (Sleigh JW et al., 1999; Doi M et al., 1997). Als adäquat wird eine Anästhesietiefe mit einem BIS-Wert von 40 bis 65 angesehen (Johansen JW et al., 2000). Bei einem BIS-Wert unter 60 ist intraoperative Wachheit unwahrscheinlich (Manberg PJ et al., 2000).

In der vorliegenden Arbeit werden sowohl SEF₉₅ als auch der BIS als EEG-Parameter untersucht.

3.3 Narkosegeräte

In der Studie wird das Gerät Julian der Firma Dräger verwendet. Die Konzentrationsmessung von Sevofluran erfolgt mittels der in den Narkosearbeitsplätzen vorhandenen Spektrophotometern, die eine Messgenauigkeit von 0,1-0,2 Vol% aufweisen.

3.4 Registrierung des Hoffmann-Reflexes

Der H-Reflex wird durch ein Neuromyographiergerät (Neuromatic 2000, Firma Dantec, Kopenhagen) ausgelöst und aufgezeichnet. Die Datenerfassung erfolgt kontinuierlich mittels eigenentwickelter Programme auf der Basis der Programmieroberfläche „Dasylab“ (Firma Datalog, Mönchengladbach). Innerhalb des Aufzeichnungszeitraumes wird die maximale Amplitude des Hoffman-Reflexes im Musculus soleus alle 5 Sekunden gemessen.

Stimulation und Ableitung erfolgen über Ag/AgCl-Selbstklebeelektroden (blue sensor, Medicotest S/A, Istrykke, Denmark).

Die Stimulation des H-Reflexes erfolgt über den N. tibialis in der Kniekehle mit Rechteckimpulsen von 1 ms Dauer und einer Frequenz von 0,1 Hz (Hugon 1973). Abgeleitet wird das resultierende Muskelsummenaktionspotential über dem M. soleus. Die Stimulationsintensität wird so eingestellt, dass sich eine maximale H-Reflex-Amplitude ergibt. Ausgewertet wird dann direkt die Amplitude.

Um den H-Reflex zu induzieren werden zwei Hautelektroden in der Fossa poplitea im Abstand von 2cm mit der differentiellen Elektrode kranial und der indifferenten Elektrode kaudal zur Stimulation des Nervus tibialis angebracht.

Die Ableitung des H-Reflexes mit einem abgeschirmten Kabel erfolgt über dem Musculus soleus durch zwei Hautelektroden. Die Erdungselektrode wird zirkulär 20 cm unterhalb der Fossa poplitea befestigt.

In der Studie wird durch die konstante Umgebungstemperatur, die kurze Zeit der Messung (ca. 15 min) und durch eine vorgewärmte Decke ein Auskühlen des Patienten verhindert, um die Hauttemperatur während der Messung des H-Reflexes innerhalb der physiologischen Grenzen zu halten. Zur Senkung des Hautwiderstandes werden alle Ableitungsstellen mit einer alkoholischen Lösung entfettet. Alle Patienten werden in Rückenlage untersucht.

3.5 Registrierung des Elektroenzephalogramms

Die Aufzeichnung des spontanen EEGs wird während des gesamten Beobachtungszeitraumes kontinuierlich durchgeführt.

Das EEG wird bifrontal (Fpz-A1 und Fpz-A2) nach der internationalen 10/20 Klassifikation abgeleitet. Aufgezeichnet werden das Roh-EEG, der BIS[®] und die SEF₉₅. Zur Aufzeichnung wird ein Aspect A-1000 Monitor (Aspect Medical Systems, Natick, Mass. BIS Version 1.2) verwendet.

Für den oberen Grenzbereich wird ein Filterbereich von 30 Hz und für den unteren Grenzbereich ein Filterbereich von 0,5 Hz verwendet (Kröll W, 1995).

Die SEF₉₅ und der BIS[®] werden durch den Monitor als Durchschnitt der beiden frontalen Ableitungen berechnet und alle fünf Sekunden auf einem PC gespeichert. Zur Ableitung werden AG/AgCl- Selbstklebeelektroden (blue sensor, Medicotest S/A, Istrykke, Denmark) benutzt. Die Ableitstellen für die EEG-Elektroden werden vor dem Aufkleben der Elektroden mit einer alkoholischen Lösung behandelt, um den Hautwiderstand möglichst gering zu halten.

3.6 Patientenkollektiv

Die Untersuchungen sind nach der Zustimmung der Ethikkommission der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn und nach schriftlichem Einverständnis an 19 Patienten durchgeführt worden, die sich einem elektiven operativen Eingriff in der Klinik für Gynäkologie oder der Klinik für Orthopädie der Universität Bonn haben unterziehen müssen.

Die Patienten sind im Rahmen der Prämedikationsvisite ausführlich über den Ablauf und die Ziele der Studie aufgeklärt worden. Nach der körperlichen Untersuchung und

eventuell erforderlichen weiteren Untersuchungen (Elektrokardiogramm, Röntgen-Thorax und Laboruntersuchungen) ist eine Einteilung der Patienten nach den Gruppen American Society of Anesthesiologists (ASA I-V) erfolgt.

Als Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie gelten die Einstufung in die ASA-Gruppen I-II, die Volljährigkeit und das Einverständnis der Patienten.

Als Ausschlusskriterien gelten eine ASA- Klassifizierung größer als II, pathologische Veränderungen des zentralen und peripheren Nervensystems, neuromuskuläre Erkrankungen, Einnahme von Medikamenten mit Wirkung auf das ZNS und die neuromuskuläre Übertragung, ein bestehendes oder zurückliegendes psychiatrisches Leiden sowie stattgehabte operative Eingriffe im Bereich des zu untersuchenden monosynaptischen Reflexbogens, des Plexus Lumbosakralis oder am zentralen Nervensystem.

3.7 Narkosevorbereitung

Nach dem Prämedikationsregime der Klinik für „Anästhesiologie und Spezielle Intensivmedizin“ der Universität Bonn sind jedem Patienten jeweils 150 mg Ranitidin am Vorabend und am Morgen der Operation per os zur Senkung der Magensäuresekretion verordnet worden.

Kein Patient hat im präoperativen Zeitraum eine Schmerzmedikation oder eine langwirksame sedierende Substanz erhalten

Alle Patienten sind zum Zeitpunkt ihres Eintreffens in der Narkoseeinleitung wach oder erweckbar, kooperativ sowie räumlich und zeitlich orientiert gewesen. Den Patienten sind über eine Venenverweilkanüle (Firma Braun) kontinuierlich 500 -1500 ml einer kristalloiden Lösung (Jonosteril) oder einer kolloidalen Lösung (HAES-Steril 6%) zur Aufrechterhaltung des arteriellen Mitteldruckes von Beginn der Anästhesieeinleitung an gegeben worden.

Die Erfassung und Überwachung der Herz- und Kreislaufparameter ist über eine kontinuierliche dreipolige Ableitung des Elektrokardiogramms nach Einthoven erfolgt. Pulsoxymetrie und oszillometrischer Blutdruckmessung (Firma Hewlett Packard) wurden im Abstand von 2,5 Minuten gemessen.

Alle Patienten sind aufgefordert worden vor und während der Einleitungsphase die Augen geschlossen zu halten.

3.8 Versuchsdurchführung

Die Messungen haben vor dem Operationsbeginn im Einleitungsraum stattgefunden, da der operative Stimulus einen deutlichen Einfluss auf neurophysiologische Parameter hat (Thornton et al. 1988; Rundshagen et al., 1995)

In den Vorbereitungsräumen der Anästhesie ist die Bestimmung der Stimulationstärke zur maximalen H-Reflexamplitude am wachen Patienten erfolgt. Nachdem die maximale H-Reflexamplitude herausgefunden worden ist, ist mit der kontinuierlichen Aufzeichnung der Narkoseparameter begonnen worden.

Es sind die inspiratorische und expiratorische Sevoflurankonzentration (Vol%), der FiO_2 (konstant 50%), der pCO_2 (33-38 mmHg), die EEG ROH- Daten, die SEF_{95} , der $\text{BIS}^{\text{®}}$ und die Amplitude des H-Reflexes aufgezeichnet worden.

Es ist eine Präoxygenierung mit 100% Sauerstoff erfolgt. Die Anästhesie ist mit dem volatilen Anästhetikum Sevofluran (Verdampfer ca. 4 Vol%) per inhalationem ohne Gabe von Opiaten oder Muskelrelaxantien eingeleitet worden.

Nach der Einleitung ist die Anästhesie über eine Larynxmaske, um einen schmerzhaften Reiz, wie er zum Beispiel durch eine Intubation ausgelöst wird (Rampil IJ et al., 1987) auszuschließen zu können, bis zum Ende der Datenerhebung aufrechterhalten erhalten worden.

Die endexpiratorischen Konzentrationen sind dabei kontinuierlich zwischen 1,0 Vol%, 4,5 Vol% und 1,0 Vol% verändert worden, um eine Hystereseschleife zwischen endexpiratorischer Konzentration und Unterdrückung der H-Reflex-Amplitude zu erhalten.

Die endtidalen Konzentrationen von Sevofluran sind durch einen infrarot-spektrometrischen Analysator an den jeweiligen Anästhesiegeräten (Julian, Dräger, Lübeck, Deutschland) gemessen worden, die eine Messgenauigkeit von 0,1-0,2 Vol% aufweisen. Alle physiologischen Messdaten sind ebenso wie die endexpiratorische Narkosegaskonzentration in zehn Sekunden-Intervallen durch das Programm Proto[®] (Firma Dräger) auf einem Computer gespeichert worden

Während der Vertiefung der Anästhesie sind die klinischen Aspekte wie Verlust der Reaktion auf Ansprache, der Verlust des Lidschlagreflexes und der Beginn der assistierten Beatmung dokumentiert worden.

Nach dem Beginn der assistierten Beatmung ist die Anästhesie durch eine Erhöhung der endexpiratorischen Sevoflurankonzentration auf einen $\text{BIS}^{\text{®}}$ von 30 vertieft worden

um dann auf einen BIS[®]-Wert von 60 gesenkt zu werden. Die Anästhesietiefe ist für 3-4 min auf einem BIS[®]-Wert von 60 in einem steady state gehalten worden und wurde dann wieder auf einen BIS[®]-Wert von 30 erhöht und in einem steady state gehalten (Abbildung 4).

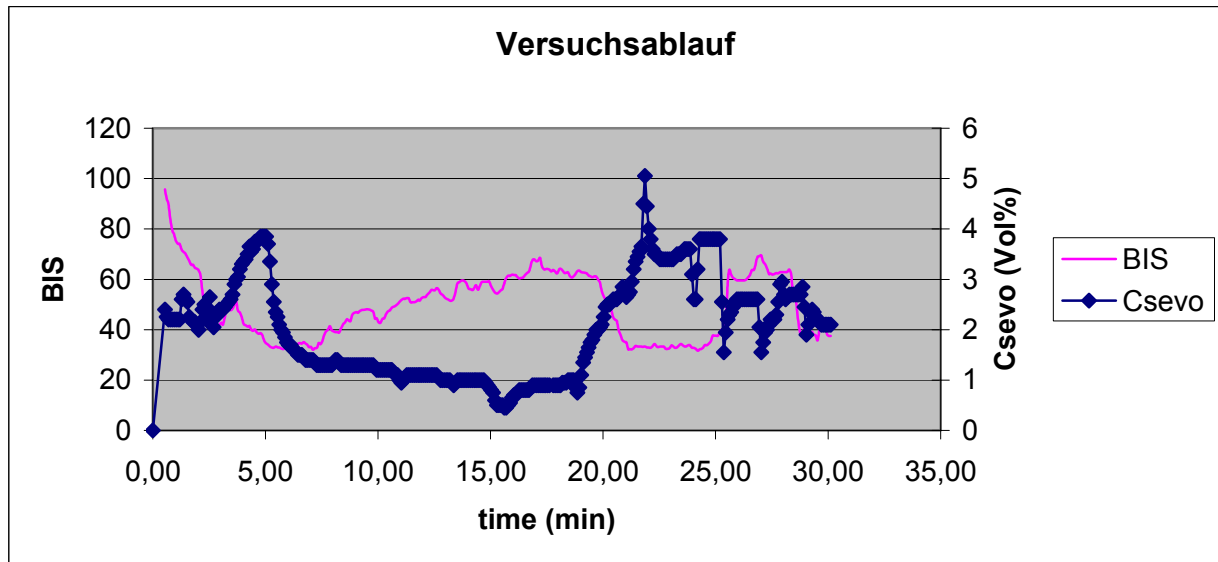


Abbildung 4

Darstellung des Zeitverlaufes (time) der Narkose für die Sevoflurankonzentration (Csevo) und den korrelierenden BIS[®]

3.9 Einführung in das Pharmakokinetische-Pharmakodynamische Modell

Methoden zur pharmakokinetischen Auswertung der Zeitverläufe von Wirkstoffkonzentrationen im Blut sind in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts entwickelt worden. Auch Formeln und Grundbegriffe der Pharmakokinetik wie die mittlere Verweildauer, die Arzneistoffclearance und das Verteilungsvolumen stammen aus dieser Zeit.

Seit 1960 sind zusätzlich mathematische Modelle entwickelt worden, um pharmakokinetische Daten, die die Beziehung zwischen der Blutkonzentration und der Zeit nach Einnahme einer bestimmten Wirkstoffdosis beschreiben und pharmakodynamische Daten, als die Beziehungen zwischen Blutkonzentration und Effekt eines applizierten Wirkstoffs, miteinander zu verbinden.

Die Verknüpfung dieser beiden Teilgebiete durch das pharmakokinetisch/pharmakodynamische Modelling (PK/PD-Modelling) erfolgt mit dem Ziel, Aussagen über die Zusammenhänge von Dosis, Konzentration und Wirkung zu erhalten. Anhand dieser Beziehungen sind Vorhersagen für die zu erwartenden Effekte über die Zeit nach Einnahme einer bestimmten Dosis des Arzneistoffs möglich geworden (Hochhaus G et al., 2000). Für diesen Zweck sind verschiedene Modelle bestehend aus pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Seite und Verknüpfung der beiden entwickelt worden.

Als pharmakokinetischer Teil wird entsprechend dem Konzentrations-Zeitverlauf ein Ein- oder Mehrkompartimentmodell gewählt. Die Wahl des pharmakodynamischen Modells richtet sich nach dem Konzentrations-Wirkungsverlauf. Neben linearen Modellen werden häufig E_{max} -Modelle eingesetzt, die direkt oder indirekt mit dem pharmakokinetischen Modell verknüpft werden. Auch die Art der Verknüpfung von Pharmakokinetik und -dynamik wird entsprechend dem Verlauf der Konzentrations-Wirkungsbeziehungen gewählt. Tritt eine zeitliche Verzögerung zwischen der maximalen Wirkstoffkonzentration im Blut und dem maximalen Effekt auf, wird zwischen die pharmakokinetische und die pharmakodynamische Seite des Modells ein so genanntes „hypothetisches Effektkompartiment“ geschaltet (Nagashima R et al., 1968, Sheiner LB, 1979). In diesem Kompartiment liegt eine Konzentration des Wirkstoffs vor, die die hypothetische Arzneistoffkonzentration am Wirkort darstellt. Experimentell kann diese Konzentration nicht bestimmt werden, sie wird aus den patientenspezifischen pharmakokinetischen Konstanten und der Eliminationskonstante aus dem pharmakokinetischen Kompartiment in das Effektkompartiment errechnet. Die Effektkompartiment-Konzentration wird schließlich über das gewählte pharmakodynamische Modell mit dem Effekt in Beziehung gesetzt (Meibohm B et Derendorf H, 1997).

3.10 Pharmakokinetisch-Pharmakodynamisches Modell unter Annahme eines separaten Effektkompartimentes

Während auf molekularer Ebene Untersuchungen bei steady-state-Konzentrationen problemlos möglich sind, besteht diese Möglichkeit bei klinischen Studien nur in eingeschränktem Rahmen. In dieser Studie wird ein pharmakokinetisch-pharmakodynamisches Modell angewendet, um die Effekte von Sevofluran auf das EEG und den H-Reflex zu differenzieren.

Durch die kontinuierliche Veränderung der endexpiratorischen Sevoflurankonzentration zwischen 1,0 Vol%, 4,5 Vol% und 1,0 Vol% erhält man eine Hystereseschleife zwischen der endexpiratorischen Konzentration und der Unterdrückung des H-Reflexe Amplitude. Diese Hysterese wurde über ein pharmakokinetisch-pharmakodynamisches Modell unter Annahme eines separaten Effektkompartimentes eliminiert. Dabei wurde eine sigmoidale Konzentrations-Wirkungs-Funktion zugrundegelegt:

$$E = E_0 - \frac{E_{\max} \times c^n}{EC_{50}^n + c^n}$$

3.11 Auswertung nach dem Pharmakokinetischen-Pharmakodynamischen Modell

Die Patienten haben an- und absteigende Konzentrationen von Sevofluran erhalten, gleichzeitig wurde der H-Reflex alle 5 Sekunden ausgelöst und aufgezeichnet. Die Abbildung 5 zeigt, dass sich mit diesem Studiendesign für einzelne Patienten Konzentrations-Wirkungs-Kurven erstellen lassen, die über eine sigmoidale Funktion gut beschreibbar sind.

Die entstehende Hystereseschleife zwischen den Effekten bei an- und absteigenden Konzentrationen von Sevofluran ist mittels einer Microsoft Excel-Solver-Software (Microsoft, Redmond WA, USA) kollabiert worden. Dieses Verfahren erlaubt die Berechnung kompletter Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen im Effektkompartiment für jeden Patienten.

Die Auswertung der Amplituden des H-Reflexes ist manuell offline erfolgt. Hierbei ist auch eine visuelle Artefakterkennung durchgeführt worden. Die Amplituden sind daraufhin zeitlich den Anästhetikakonzentrationen zugeordnet worden und zur weiteren Auswertung in eine ASCII-Datei geschrieben worden.

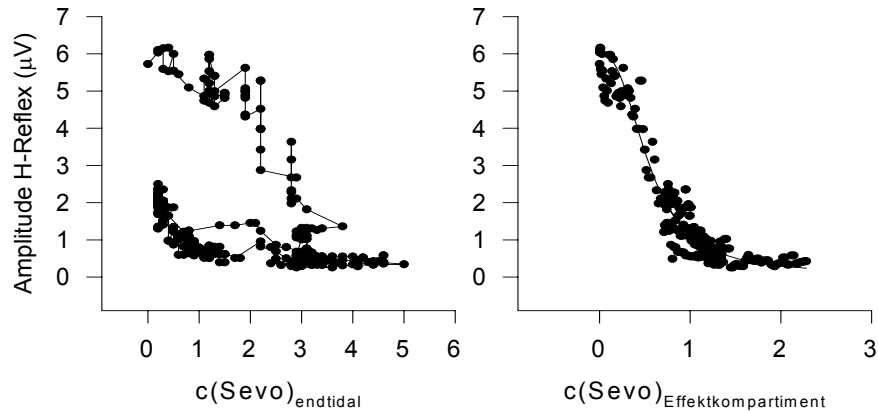


Abbildung 5

Konzentrations-Wirkungs-Kurve (rechts) für die Amplitude des H-Reflexes eines exemplarischen Patienten, ermittelt durch Kollabieren der Hysterese der H-Reflex-Amplitude zwischen an- und absteigenden Sevoflurankonzentrationen (links) mittels pharmakokinetisch-pharmakodynamischer Modellbildung. Als Parameter des Fits ergaben sich ein ke_0 von 0,12 ein EC_{50} von 0,55 Vol% und ein Steigungsparameter von 2,53.

Der pharmakokinetische Teil der Analyse wird durch den so genannten "link" - Parameter ke_0 dargestellt, der die Äquilibration zwischen den alveolären Konzentrationen und den Konzentration im jeweiligen Effektkompartiment beschreibt. Er wird zusammen mit den pharmakodynamischen Parametern bestimmt.