

## 5 Diskussion

Die Studie zeigt, dass ein kontinuierliches Monitoring des H-Reflexes durchführbar ist, und der Zeitverlauf der Amplitudenänderung des H-Reflexes nach Konzentrationsänderungen einen signifikanten Unterschied zu denen der EEG-Parameter aufweist. In Anbetracht der verschiedenen  $t_{1/2ke_0}$ , lässt sich vermuten, dass die Sevofluran-Effekte auf H-Reflex und EEG in verschiedenen Kompartimenten stattfinden.

Alle Patienten, für die aufgrund einer pathologischen Veränderung des zentralen- und peripheren Nervensystems eine Beeinflussung des H-Reflexes und der EEG-Parameter nicht ausgeschlossen werden konnten, sind nicht in die Studie aufgenommen worden, so dass eine Beeinflussung des H-Reflexes von dieser Seite her ausgeschlossen werden kann.

In der Studie ist im Rahmen der Prämedikation 150 mg Ranitidin (Ranitic®) am Vorabend der Operation verabreicht worden. Für Ranitidin sind verschiedene Nebenwirkungen auf das zentrale und periphere Nervensystem beschrieben. Aufgrund der niedrigen Dosierung, dem zeitlichen Abstand zur Messung und dem Ausschluss von Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz (ASA > II) ist aber davon auszugehen, dass es zu keiner Beeinflussung der zu messenden Parameter gekommen ist. In der vorliegenden Literatur wird keine Beeinflussung des H-Reflexes oder des EEG beschrieben. Auf eine anxiolytische Prämedikation wurde verzichtet

Auf das ZNS sind die nachfolgenden Effekte von Sevofluran untersucht worden. Die zerebrale Durchblutung bleibt unter Sevofluran bei abnehmendem arteriellem Druck annähernd konstant. Des Weiteren kommt es zu einer Reduktion des zerebralen Sauerstoffverbrauches 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). Die SEF<sub>95</sub> und der BIS® zeigen bei steigender Konzentration von Sevofluran ebenfalls eine Abnahme (Tatsumi K et al., 1995). In höheren Konzentrationen treten Suppressionsphasen auf. Es kommt dosisabhängig zur Senkung des peripheren Widerstandes und damit zur Senkung des mittleren Blutdruckes durch Hemmung der glatten Muskulatur der Widerstandsgefäße. Das Herzzeitvolumen und die Herzfrequenz bleiben unbeeinträchtigt. Es erfolgt keine Aktivierung des sympatho-adrenergen Systems. Insgesamt sind die oben genannten

Nebenwirkungen bei allen volatilen Anästhetika beschrieben, aber im speziellen Fall von Sevofluran besonders gering ausgeprägt. Daraus resultierend ist davon auszugehen, dass diese Nebenwirkungen keinen Einfluss auf die erhobenen Messdaten haben.

Basierend auf der Überlegung, möglichst viele Störgrößen ausschließen zu können, sind alle Messungen in den Einleitungsräumen der Anästhesie präoperativ durchgeführt worden. Manipulationen am Patienten, die innerhalb der Operation auftreten, wie Lagerung, Elektrokoagulation und andere Schmerzstimuli, die wie von Bischoff P et al. (1993,1996) zu einer Änderung der EEG-Parameter führen könnte, sind somit ausgeschlossen worden.

Schmerzhafte Reize, wie Intubation führen wie bei Rampil IJ et al. (1987) beschrieben, zu einer Veränderung der SEF<sub>95</sub>. Eine derartige schmerzvermittelte Reaktion ist durch die Verwendung einer Larynxmaskennarkose umgangen worden. Eine Zuordnung von eventuell auftretenden Reaktionen durch das Einsetzen der Larynxmaske ist durch eine genaue Dokumentation des Zeitablaufes der Studie möglich. Es ist aber keine Veränderung durch die Narkoseform auffällig geworden.

In der Planung der Studie ist es als wichtig erachtet worden, keine Kombinationsnarkose aus verschiedenen Medikamenten durchzuführen, damit eine eindeutige Konzentrations-Wirkungsbeziehung zwischen Sevofluran, dem H-Reflex, der SEF<sub>95</sub> und dem BIS<sup>®</sup> hergestellt werden konnte. Aus diesem Grund ist eine reine Sevofluranmononarkose durchgeführt worden.

In Bezug auf kardiovaskuläre Nebenwirkungen hat sich Sevofluran als relativ kreislaufstabil erwiesen. Insgesamt bleiben das Herzzeitvolumen und die Herzfrequenz unbeeinträchtigt. Etwaige relevante, auftretende Blutdrucksenkung hätte per infusionem korrigiert werden können.

Es ist also anzunehmen, dass die Verwendung von Sevofluran zu keiner relevanten Minderdurchblutung des Gehirnes und des Rückenmarkes geführt hat, und somit eine Auswirkung auf die erhobenen Messwerte auszuschließen ist.

Weitere Störgrößen bei der Erhebung der Daten des H-Reflexes und des EEG können ausgeprägte Störungen des pH-Wertes, Elektrolytstörungen oder Hypoglykämien sein. In der Anamneseerhebung und durch Laboruntersuchungen im Rahmen der Prämedikationsvisite ist kein Patient in Bezug auf die oben genannten Parameter auffällig gewesen. Es kann also von physiologischen Rahmenbedingungen innerhalb der Messphase ausgegangen werden.

Die CO<sub>2</sub>-Konzentration hat sowohl Auswirkungen auf die Amplitude des H-Reflexes, als auch auf die EEG-Parameter. Unter einer Hyperventilation (ET<sub>CO2</sub> = 25mmHg) und durch eine Hypoventilation (ET<sub>CO2</sub> = 45 mmHg) kommt es zu einer Abnahme der H-Reflexamplitude (Zhou HH et al., 1998). Kennealy JA et al. (1986) haben unter Hyperventilation eine signifikante Veränderung der Spektralanalyse, der Amplitude und der Frequenz im EEG nachgewiesen. Diese Veränderungen sind aber unter Normokapnie reversibel. Neigh JL et al. (1971) haben unter Narkose mit Enfluran EEG-Veränderungen unter Hyperkapnie nachgewiesen. Gravenstein MA et al. (1992) haben in tierexperimentellen Untersuchungen unter endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Konzentration von 20 mmHg nur Veränderungen spinaler und subkortikaler Komponenten der SEP nachgewiesen. Van der Worp HB et al. (1991) haben unter einer leichten Hypoxie minimale und unter einer Sauerstoffsättigung von 60% eine Verlangsamung der EEG-Wellen feststellen können. Eine Beeinflussung durch eine Hypoxie ist in der vorliegenden Literatur nicht beschrieben.

Aufgrund der beschriebenen Wirkungen von Hyperkapnie, Hypokapnie und Hypoxie sind in der Studie die Patienten in engen physiologischen Grenzen (ET<sub>CO2</sub> = 33-37mmHg, SO<sub>2</sub>> 90%) assistiert oder kontrolliert beatmet worden, um eine Veränderung der gemessenen Daten auszuschließen.

Der H-Reflex ist als direkte Messmethode nur während Anästhesien einsetzbar, in denen z.B. keine Muskelrelaxantien eingesetzt werden. Durch Bestimmung der Konzentrationen halbmaximaler Unterdrückung der spinalen Antworten kann aber die relative Wirkstärke von Anästhetika ermittelt werden. Dadurch ist eine Optimierung der Dosierung der in der balancierten Anästhesie verwendeten Substanzen im Hinblick auch in den Fällen, in denen kein Monitoring zur Verfügung steht, sinnvoll. Diese Pilotstudie ist ein Teil einer systematischen, vergleichenden Untersuchung über die Wirkung verschiedener Anästhetika auf spinale und kortikale Parameter.

Die Ableitung des H-Reflexes ist von der Hauttemperatur und der Leitfähigkeit der Haut abhängig. Ein Grad Temperatursenkung führt zu einer Senkung der Nervenleitungsgeschwindigkeit von 2m/sec. In der Studie ist durch die konstante Umgebungstemperatur und durch eine vorgewärmte Decke die Voraussetzung für eine konstante Hauttemperatur von ca. 35° C während der Messung des H-Reflexes gewährleistet gewesen. Um die Leitfähigkeit der Haut möglichst hoch zu halten, sind alle Probanden an den Ableitstellen der Elektroden mit Alkohol entfettet worden.

Es liegen Studien vor, deren Untersuchungsergebnisse darauf schliessen lassen, dass die Auslösbarkeit des H-Reflexes und die Amplitude der H-Welle abhängig von der Lagerung und der Vorspannung im Musculus gastrocnemius sind (Hwang IS 2002). Um eine konstante Reproduzierbarkeit der gewonnenen Daten zu erhalten, sind alle Patienten in Rückenlage mit physiologisch gestreckten Beinen gelagert worden. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Position des untersuchten Beines in Bezug auf ihre Lage während der Untersuchung geändert hat. Auch ist der interindividuelle Vergleich der Patienten aufgrund der nicht genormten Lage schlechter zu vergleichen. Dieses könnten Gründe, neben den anatomischen Unterschieden, für die schon in der Literatur (Mayer RF et Mosser RS, 1973) beschriebenen hohen interindividuellen Variationen der Reizstärke und der Höhe der Reflexamplitude sein. In folgenden Studien können diese Fehlermöglichkeiten aber ausgeschlossen werden.

Die Mechanismen, denen die Anästhetika induzierte Immobilität unterliegen, sind bis heute nicht eindeutig geklärt. Einige Studien zeigen, dass das Niveau der Gehirnsuppression die Sedationstiefe und die motorische Antwort auf Schmerzreize reflektiert (Liu J et al., 1996; Kears LA et al., 1994), wohingegen andere Studien auf einen geringeren Zusammenhang zwischen EEG-Parametern und MAC oder chirurgischer Immobilität während einer Allgemeinanästhesie hinweisen (Rampil IJ et al., 1992; Dwyer RC et al., 1994; Antognini JF et al., 1999/1997; Borges M et al., 1994). Die Dezerebration oder die hypotherme Separation des Rückenmarkes bei Ratten verändern den MAC nicht (Rampil IJ et al., 1993; 1994). Die selektive Perfusion von Gehirn und Rückenmark bei Ziegen unter Ableitung der F-Welle lässt ebenfalls eine Bedeutung des Rückenmarkes für die Entstehung der Immobilität vermuten (Antognini JF et al., 1999). Dieses deutet daraufhin, dass das Rückenmark eine Bedeutung in der Unterdrückung von Reaktionen auf Schmerzreize hat.

Der H-Reflex, als eine nichtinvasive, elektrophysiologische Technik, bietet sich also als Messmethode für spinale Effekte von Anästhetika an (Schiepatti M., 1987; Kimura J., 1983; Fisher MA., 1992). Die vorliegende Studie und frühere intraoperative Messungen beim Menschen (Sokoll MD et al., 1972; Freund FG et al., 1969; Mavroudakis N et al., 1994; Soriano SG et al., 1995; King BS et al., 1994) zeigen zusätzlich, dass eine Ableitung des H-Reflexes konstant und reproduzierbar während einer Narkose möglich ist.

Inhalative Anästhetika können die neurosynaptische Übertragung (Kendig JJ et al., 1991; de Jong RH et al., 1968) und die Erregbarkeit von Motoneuronen im Rückenmark

und in peripheren Nerven beeinflussen (Kings BS et al., 1994; Kimura J et al., 1983). Die Allgemeinanästhesie unterdrückt möglicherweise den H-Reflex durch eine verminderte Erregbarkeit von Motoneuronen, eine Verminderung der Ansprechbarkeit von sensorischen Neuronen oder durch eine erschwerte neurosynaptische Übertragung (Schiepatti M, 1987; Kimura J, 1983). Studien an Tieren zeigen, dass inhalative Anästhetika die neurosynaptische Transmission und Erregbarkeit der Motoneurone vermindern (Sovola MKT et al., 1991; de Jong RH et al., 1968). Es ist also letztendlich unklar, ob inhalative Anästhetika wie Sevofluran die Immobilität durch eine Suppression der Erregbarkeit von Motoneuronen alleine oder durch eine Hemmung der synaptischen Übertragung bewirken. Ebenso ist es unklar, ob die H-Reflexamplitudenminderung allein nur im Rückenmark oder im Rückenmark und Gehirn erfolgt.

Es ergibt sich die Frage, wie der H-Reflexbogen auf spinaler Ebene beeinflusst wird. Möglich wäre eine direkte Inhibition der Ia Fasern, ein direkter Effekt auf die Membran der  $\alpha$ -Motoneurone und eine veränderte Balance der inhibitorischen und exzitatorischen Bahnen.

Der H-Reflex gilt allgemein als ein fast monosynaptischer Reflex. Die schnelle Übertragung weist auf eine monosynaptische Verschaltung hin (Schiepatti M, 1987). Inwieweit dieser Reflexbogen durch inhibitorische Mechanismen auf der Ebene der Ia-Fasern, die den Reflex auslösen, beeinflusst wird, ist in der Literatur nicht eindeutig geklärt. Es ist nicht auszuschließen, dass der H-Reflex teilweise durch übergeordnete Zentren beeinflusst wird. Diese Veränderungen könnten zu einer verringerten neuronalen Erregbarkeit führen und somit die H-Reflexamplitude beeinflussen (Pereon Y et al., 1999).

Die vorliegende Studie zeigt, dass sich in Abhängigkeit der Konzentration von Sevofluran die H-Reflexamplitude reduziert, und sich der Zeitverlauf dieser Reduktion signifikant von den EEG-Parametern SEF<sub>95</sub> und BIS<sup>®</sup> unterscheidet. Weitere Studien, zum Beispiel mit schmerzhafter Stimulation sind notwendig, um zu testen, ob die Reaktion auf Schmerzreize intraoperativ mit dem H-Reflex besser als mit EEG-Parametern vorhergesagt werden kann (Rehberg 2004).

Die Signalübermittlung im ZNS wird durch eine Reihe von endogenen und exogenen Einflüssen verändert. Hierzu zählen metabolische Änderungen (z.B. Hypothermie, Hypoxie, Verminderung energiereicher Substrate und Anästhetika) und Beeinflussung der Ionenkanäle (z.B. durch Lokalanästhetika). In der vorliegenden Studie wurden die

physiologischen Parameter innerhalb enger Grenzen normal gehalten und durch die Sevofluranmononarkose der Einfluss anderer Medikamente ausgeschlossen.

Die Bandbreite der Filter im EEG nimmt einen entscheidenden Einfluss auf die gemessenen Parameter. Außerhalb der definierten Filtergrenzen gemessene Werte kommen abgeschwächt zur Darstellung. Für den oberen Grenzbereich darf der Filter nicht unterhalb von 30 Hz gewählt werden, da es sonst zu einer Amplitudenminderung der EEG-Potentiale selbst kommt. Der Filter für den unteren Grenzbereich sollte nicht über 0,5 Hz angehoben werden, da sonst der langsame  $\delta$ -Wellen Bereich herausgefiltert wird (Kröll, 1995; IJ Rampil, 1998). Diese standardisierten Einstellungen wurden über den gesamten Zeitraum der Messungen nicht variiert, da es sonst zu Amplitudenveränderungen des EEG (1985; Maccabee et al 1983 b) kommen kann.

Für anästhesiologische Zwecke haben sich in der Praxis für die intraoperative Überwachung zumeist Ein- oder Zweikanalableitungen als ausreichend erwiesen, da nicht das gesamte Funktionsbild der Hirnrinde dargestellt werden soll, sondern lediglich die Frequenz und Amplitude des EEG zur Berechnung der SEF<sub>95</sub> und des BIS<sup>®</sup> gemessen werden sollen. Aus diesem Grund ist eine bifrontale Zweikanalableitung zur Ableitung der EEG-Parameter verwendet worden.

Physiologische Veränderungen der EEG-Frequenz werden bei Vigilanzschwankungen durch Müdigkeit und im Schlaf beobachtet. Erkrankungen des ZNS, zerebrale Ischämien und zentral wirksame Medikamente beeinflussen ebenfalls Frequenz und Amplitude des EEG (Johnson CB et al., 1998; Rampil IJ et al., 1983; Russ W et al., 1985; Röpcke H und Schwilden H, 1996; Sharpe RM et al., 1997; Sundt TM et al., 1981). Ursächlich werden hierfür metabolische Veränderungen des Hirnstoffwechsels oder der zerebralen Durchblutung durch sedierende oder narkotisch wirksame Substanzen angenommen (Clark DL und Rosner BS, 1973; Frank NB und Lieb WR, 1994; Sundt TM et al., 1981).

Alle untersuchten Patienten waren zum Einleitungszeitpunkt wach und orientiert. Des Weiteren wurde auf eine anxiolytische Prämedikation verzichtet.

In der Anästhesie ist die computergestützte Verarbeitung der EEG-Signale in Form der Trenddarstellung der SEF<sub>95</sub> und des BIS<sup>®</sup> evaluiert,

In der vorliegenden Studie wurden die SEF<sub>95</sub> (Rampil IJ et al., 1980) und der BIS<sup>®</sup> (Rampil IJ et al., 1998) zur EEG Analyse verwendet, die durch eine mathematische Verarbeitung der Fast-Fourier-Transformation gewonnen werden.

Der BIS<sup>®</sup> (Proakis JG et al., 1992) basierte auf einer Sammlung von EEG-Daten, die mathematisch verarbeitet wurden (Rampil IJ et al., 1998). Mit Hilfe einer multivariaten, statistischen Berechnung werden die besten Variablen gesucht, um mit dem EEG als klinischem Endpunkt, Bewegung auf einen Schmerzreiz (Hautschnitt) vorherzusagen (Rampil IJ, 1998). Der BIS<sup>®</sup>, Version 1,1 basiert auf diesem MAC ähnlichen Konzept. Ab dem BIS<sup>®</sup>, Version 2,0 und höher, sind als klinische Endpunkte zusätzlich Bewusstseinsverlust und intraoperative Wachheit miteinbezogen worden (Johansen JW, 2000). Der BIS<sup>®</sup> unterliegt einer ständigen Weiterentwicklung. Für weiterführende vergleichende Studien erscheint es unabdingbar, die eigentlichen Berechnungsgrundlagen des BIS<sup>®</sup> offen zu legen.

Der BIS<sup>®</sup> zeigt sich aber in einigen Untersuchungen anderen EEG-Parametern zur Beurteilung der Narkosetiefe überlegen (Sleigh JW, 1999; Doi M et al., 1997). Sleigh und Donovan geben eine Sensitivität von 97,3% und eine Spezifität von 94,4% des BIS bei Narkoseeinleitung an (Sleigh JW, 1999). Der BIS<sup>®</sup> ist für die Bestimmung des Narkosegrades verschiedener Anästhetika (Propofol, Midazolam, Isofluran, Alfentanil) validiert (Doi M et al., 1997; Glass PS et al., 1997; Struys M et al., 1998). In einem direkten Vergleich des BIS<sup>®</sup>, der SEF<sub>95</sub>, der Entropie und der Herzvariabilität ist der BIS<sup>®</sup> als geeignetester Parameter zur Bestimmung der Narkosetiefe beschrieben worden (Sleigh JW et al., 1999).

Er scheint somit gut geeignet, eine adäquate Narkosetiefe zu beurteilen (Sleigh JW et al., 1999; Doi M et al., 1997) und wurde deshalb in dieser Studie als Parameter für die EEG Messung der kortikalen Daten ausgewählt.

Der BIS<sup>®</sup> wird aber auch von einigen Autoren als ein Verfahren beschrieben, dessen Effektivität noch nicht hinreichend geklärt worden ist (O'Connor MF et al., 2001; Perine et al., 2000).

In der Literatur wird sowohl beschrieben, dass eine sichere Vorhersage der Reaktion auf Schmerzreize mit EEG-Parametern zu realisieren ist (Sebel PS et al., 1993, Dutton RC et al., 1996; Rampil IJ et al., 1992/1993; Dwyer MC et al., 1994; Thornton C. et al., 1998) als auch, dass sich z. B. für den BIS<sup>®</sup> eine Korrelation mit schmerzhaften Stimuli und der chirurgischen Immobilität während einer Allgemeinanästhesie nachweisen lässt (Vernon et al., 1995; Kearse et al., 1994).

Bei 12 von 19 untersuchten Patienten ließen sich sigmoidale Konzentrations-Wirkungskurven ermitteln. In vier Fällen mussten Patienten aufgrund einer präoperativen Gabe von Benzodiazepinen aus der Studie ausgeschlossen werden.

Bei drei Patienten war aufgrund der starken Bewegung in der Exitationsphase durch mechanisches Verrutschen der Elektroden der H-Reflex nicht verwertbar. Nach der Exitationsphase wäre ein Monitoring möglich gewesen.

Es konnte aber gezeigt werden, dass eine kontinuierliche Ableitung des H-Reflexes möglich ist.

Die hohen Bestimmtheitsmasse für die Regression implizieren, dass die Konzentrations-Wirkungs-Kurven durch das ausgewählte  $E_{max}$ -Modell gut dargestellt wurden. Der beste  $r^2$  Wert beträgt 0,96, der mediane  $r^2$  0,95 und der schlechteste  $r^2$  0,082.

Die in der Tabelle 2 zusammengefassten einzelnen Messwerte zeigen, dass die Halbwertszeit der Äquilibrationszeit  $t_{1/2kE0}$  für die H-Reflexamplitude signifikant größer ist. Die Halbwertszeit für die Äquilibrationszeit ( $t_{1/2kE0}$ ) zwischen Blut und Effektkompartiment der H-Reflex-Amplitude beträgt  $5,48 (\pm 2,14)$ , für den BIS<sup>®</sup>  $3,35 (\pm 1,81)$  und SEF<sub>95</sub>  $2,67(\pm 1,59)$ . Die geringere Äquilibrationskonstante  $ke0$  (d.h. damit längere Äquilibrations-Halbwertszeit  $t_{1/2ke0} = \ln 2/ke0$ ) führt dazu, dass der Aufbau einer entsprechenden Effekt-Konzentration des Narkosemedikamentes im Rückenmark länger dauert als im Großhirn.

Signifikante Unterschiede der H-Reflexamplitude zu den EEG-Parametern SEF<sub>95</sub> und BIS<sup>®</sup> lassen sich in dieser Pilotstudie bei einer geringen Patientenzahl nur für die  $t_{1/2ke0}$  darstellen. Folgestudien dieser Pilotstudie von Rehberg B (2004) zeigen bei einer größeren Patientenzahl zusätzlich signifikante Unterschiede in Bereichen EC<sub>50</sub> und der Steigung  $n$ .

Zusammenfassend legen diese Ergebnisse die Vermutung nahe, dass inhalative Anästhetika eine große Rolle auf die spinale Erregbarkeit haben und diese somit für die chirurgische Immobilität von Bedeutung ist. Weitere Studien, zum Beispiel mit elektrischer, schmerzhafter und tetanischer Stimulation sind notwendig, um die Reaktion auf Schmerzreize intraoperativ vorhersagen zu können.

Alle diese Ergebnisse bestätigen demnach die Hypothese, dass sich die Wirkung von Sevofluran in kortikalen Zentren und auf spinaler Ebene quantitativ unterscheidet. Es kann demnach von zwei unterschiedlichen Effektkompartimenten ausgegangen werden.