Aus der
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. med. J. Schulte am Esch)

Einfluß chirurgischer Schmerzreize auf die mittleren Komponenten der akustisch evozierten Potentiale während Allgemeinanästhesie

Untersuchungen zu klinischen und elektrophysiologischen Arousal-Phänomenen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt
von Andreas Meyer aus Hamburg

Hamburg, 2001

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am 7. August 2001

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß

Referent: Prof. Dr. J. Schulte am Esch

Koreferent: ----------

Inhaltsverzeichnis

1	**Einleitung**	**6**
1.1	Historischer Hintergrund	6
1.2	Kriterien der Narkosetiefe	8
1.3	Methoden zur Abschätzung der Narkosetiefe	10
1.4	Neurophysiologisches Monitoring	12
1.4.1	Akustisch evozierte Potentiale	13
1.5	Studienziel	15
2	**Methodik**	**16**
2.1	Patienten	16
2.2	Parameter der Narkoseüberwachung	17
2.3	Anästhesieverfahren	17
2.4	AEP-Ableitung	19
2.5	AEP beeinflußende Parameter	21
2.6	Studienprotokoll	23
2.7	Auswertung der akustisch evozierten Potentiale	23
2.8	Statistische Auswertung	26
3	**Ergebnisse**	**27**
3.1	AEP-Befunde	27
3.1.1	AEP-Latenzen	28
3.1.2	AEP-Amplituden	29
3.2	Hämodynamische Parameter	31
3.3	Patientendaten	33
3.4	Überwachungsparameter	33
4	**Diskussion**	**34**
4.1	Verfahren der Narkosetiefebestimmung	34
4.1.1	Klinische Zeichen abnehmender Narkosetiefe	34
4.1.2	AEP-Signaländerungen bei abnehmender Narkosetiefe	37
4.1.3	AEP unter dem Einfluß von Anästhestika	39
4.2	AEP unter dem Einfluß chirurgischer Schmerzreize	40
4.3	AEP vs. EEG-Parameter der neueren Generation	42
4.4	Kritik der Methodik	43
4.5	Schlußfolgerung	44
5	**Zusammenfassung**	**46**
6	**Literaturverzeichnis**	**48**

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AEP	Akustisch evozierte Potentiale
ANS	autonomes Nervensystem
BAEP	Frühe akustisch evozierte Potentiale (brainstem auditory evoked potentials)
BL	Ausgangswert unter Narkosebedingungen
CS	Wert nach Einsetzen der chirurgischen Stimulation
dB	Dezibel
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EP	evozierte Potentiale
etISO	endexspiratorische Isoflurankonzentration (Vol%)
FiO2	Sauerstoffanteil im inspiratorischen Gasgemisch (0–1,0)
HF	Herzfrequenz (Schläge/Minute)
Hz	Hertz (1/Sek.)
IPPV	intermittierende Ventilation mit positivem Druck (intermittend positiv pressure ventilation)
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht (kg)
LLAEP	Späte akustisch evozierte Potentiale (late-latency auditory evoked potentials)
LOC	Kontraktion des unteren Ösophagussphinkters (lower oesophageal contractility)
MAC	minimale alveoläre Konzentration (Vol%)
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)

µs	Mikrosekunde
µV	Mikrovolt
mg	Milligramm
MLAEP	Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (mid-latency auditory evoked potential)
mmHg	Druck in Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunde
N_2O	Stickoxydul, Lachgas
O_2	Sauerstoff
$PetCO_2$	endexspiratorischer Kohlendioxidpartialdruck (mmHg)
SaO_2	kapilläre Sauerstoffsättigung (%)
Vol%	Volumenprozent

1 Einleitung

»Das Gefühl der Hilflosigkeit war entsetzlich. Ich versuchte die Ärzte wissen zu lassen, daß ich bei vollem Bewußtsein war, doch ich konnte weder auch nur einen einzelnen Finger bewegen, noch mein Augenlid. Es war, als ob ich in einem engen Gefängnis wäre, und zunehmend wurde mir deutlich, daß ich mich in einer Situation befand, aus der es absolut keinen Ausweg gibt ...« (nach Kulli und Koch, 1991).

Das hier von einer Frau beschriebene Erlebnis, die während einer OP fälschlicherweise für bewußtlos gehalten wurde, ist ein selten vorkommendes, aber für den Patienten um so dramatischeres Ereignis während einer Allgemeinanästhesie, welches es um jeden Preis zu verhindern gilt.

1.1 Historischer Hintergrund

1799 endeckte Sir Humphrey Davy die anästhetischen Eigenschaften von Lachgas. Die Bedeutung dieser Endeckung für die Chirurgie wurde jedoch lange ignoriert. Etwa ab 1840 begannen verschiedene Chirurgen und Zahnärzte unabhängig voneinander mit der experimentellen Anwendung von Ether und Lachgas im Rahmen von kleineren Operationen und Zahnextraktionen. Bis zu dieser Zeit hatten Ether und Lachgas allenfalls zur Unterhaltung auf Jahrmärkten Verwendung gefunden. 1845 wagte Horace Wells, ein amerikanischer Zahnarzt, die öffentliche Demonstration von Lachgas zur Durchführung einer Zahnextraktion. Unglücklicherweise war seine Vorführung von wenig Erfolg gekrönt, da der Patient trotz Lachgasinhalation vor Schmerzen laut aufschrie. Die Ursache für das Mißlingen dieser Präsentation wurde nie geklärt.

Es ist nicht ganz klar wem die Ehre gebührt, die erste chirurgische Anästhesie durchgeführt zu haben. Crawford Long, ein amerikanischer Chirurg, verwendete Ether bereits seit 1842, veröffentlichte seine Erfahrungen aber erst 1849. Es war William Morton, ein amerikanischer Zahnarzt, der es schaffte die medizinische Welt davon zu überzeugen, daß die Anästhesie mit Ether und Lachgas eine ernstzunehmende Innovation in der Chirurgie darstellt. Im Oktober 1846 führte er im Massachusetts General Hospital in Boston bei einem Patienten die Resektion eines Halstumors in einer Diethyl-Ether-Narkose durch. Wenige Wochen später wurde am University College Hospital in London von Robert Liston eine Beinamputation in Ether-Narkose durchgeführt. In Großbritannien erfolgte 1853 die offizielle königliche Anerkennung der Anästhesie durch Queen Victoria, die bei der Geburt ihres achten Kindes, Prinz Leopold, ihrem Leibarzt John Snow erlaubte ihr Chloroform zu verabreichen (Encyclopædia Britannica, 1989). Mit Beginn des 20. Jahrhunderts war Chloroform, trotz seiner Nebenwirkungen (u.a. Herzstillstand), aufgrund seiner unkomplizierten Anwendung im Vergleich zu Ether das gebräuchlichste Anästhetikum.

Doch die Popularität schwand im Verlauf des ersten Jahrzehnts, und die Anästhesie mit Lachgas-Sauerstoff-Gemisch kombiniert mit Ether setzte sich zunehmend durch. Diese Kombination wurde 1933 von Ralph Waters durch die Entwicklung des Cyclopropans verbessert. Kurz danach führte John Lundy das erste intravenöse Anästhetikum ein, Pentothal (Thiopental-Natrium).

Nach Entwicklung der künstlichen Beatmung war man in der Lage durch die Injektion eines 1942 von Harold Griffith und Enid G. Johnson entwickelten Curare-Konzentrats die Muskelrelaxation beim anästhesierten Patienten herbeizuführen (Richardson, 1989). Die Allgemeinanästhesie war geboren.

1.2 Kriterien der Narkosetiefe

John Snow war 1847 der Erste, der Ether als ein amnestisch, analgetisch und die Muskelaktivität beeinflussendes Anästhetikum beschrieb. Er war es auch, der die Möglichkeit von Wachheit und Erinnerung während chirurgischer Eingriffe in Ether-Anästhesie diskutierte (Snow, 1847). Snow definierte 5 Stufen der Ether-Anästhesie und beschrieb wie lange eine definierte Konzentration inhaliert werden muß, um ein bestimmtes Stadium zu erreichen und konsekutiv wie lange das Wiedererwachen des Patienten nach Beendigung der Ether-Inhalation dauert.

Snows Stadieneinteilung wurde 1937 von Guedel weiter verfeinert. Er beschrieb 4 Stufen der Ether-Narkose, wobei Stufe 3 wiederum in 4 Niveaus unterteilt wurde. Die erste Stufe repräsentiert die Induktion der Narkose und den Verlust des Bewußtseins. In der zweite Stufe, auch Delirium genannt, ist der Patient bewußtlos, aber unruhig und zeigt unkontrollierte Bewegungen. Diese Stufe wird meist zügig zur dritten bzw. chirurgischen Stufe durchschritten. Diese Stufe unterteilte Guedel in vier Niveaus. Für jedes dieser Niveaus gab Guedel an, welche Art von Operationen möglich sind. Die vierte Stufe, auch toxische Stufe genannt, beginnt mit Atemlähmung und endet mit Herzversagen und Tod (Guedel, 1937).

Guedels Stadieneinteilung basiert auf bestimmten Charakteristika der Atmung, der Pupillengröße, An- bzw. Abwesenheit des Lidreflexes und anderen klinischen Zeichen, wie Schluck- und Würgereflex. Mit diesem Schema war der Anästhesist in der Lage die Tiefe einer Ether-Narkose anhand von klinischen Zeichen zu steuern. Weitere Adaptationen zum Guedel-Schema wurden 1955 von Artusio gemacht, der das erste Stadium in 4 Niveaus unterschiedlicher Amnesie und Analgesie unterteilte (Artusio, 1955).

Die Einführung der Muskelrelaxation 1942 war von enormen Wert für die anästhesiologische Praxis, weil Abdominalchirurgie, welche bis dahin eine sehr tiefe Narkose vorausgestzt hatte, nun in weniger tiefer Narkose, also bei weniger toxischen Narkosegaskonzentrationen durchgeführt werden konnte. Allerdings bedeutete diese Innovation auch das Ende der Praktikabilität des Guedel-Schemas zur Bestimmung der Narkosetiefe, da die meisten von Guedels Zeichen Skelettmuskelaktivität voraussetzten. Die verbleibenden klinischen Zeichen, wie Pupillengröße und Tränenfluß waren, für sich allein genommen, von begrenztem Wert.

Der Versuch den anästhetischen Effekt von inhalativen Anästhetika zu quantifizieren führte zum Konzept der minimalen alveolaren Konzentration (MAC), daß 1963 von Merkel und Eger entwickelt wurde (Merkel, 1963). MAC ist die alveoläre Konzentration eines Anästhetikums, die bei 50% der Patienten Bewegungen der Extremitäten in Reaktion auf den chirurgischen Schmerzreiz verhindert. Der MAC-Wert ist für alle bekannten volatilen Anästhetika bestimmt. Die direkte Messung der endtidalen Anästhetika-Konzentration ermöglicht somit die mehr oder minder präzise Aufrechterhaltung einer adäquaten Narkose.

Die Berücksichtigung von intravenösen Anästhetika kompliziert die Erfassung von anästhetischen Effekten weiter. Während durch präzise Steuerung der inspiratorischen und Überwachung der endtidalen Gaskonzentration zuverlässig die gewünschte Konzentration von volatilen Anästhetika im Gehirn erreicht werden kann, erschwert die interindividuell verschiedene Verteilung und Elimination von intravenösen Anästhetika deren zuverlässige Steuerung durch die Infusionsrate.

1.3 Methoden zur Abschätzung der Narkosetiefe

Die meisten klinischen Zeichen zur Abschätzung der Narkosetiefe, wie sie im Guedel-Schema Anwendung finden, sind qualitative Kriterien. Die wenigen quantitativen Methoden zur Bestimmung der Narkosetiefe sind von einer großen interindividuellen Variabilität geprägt. Ein Ansatz zur Quantifizierung von klinischen Zeichen wurde 1987 von Evans vorgestellt, der sogenannte PRST-Score (Evans, 1987a). Dieser Score setzt sich aus Einzelwerten für systolischen Blutdruck (blood **P**ressure), Herzfrequenz (heart**R**ate), Schwitzen (**S**weating) und Tränenfluß (**T**ears) zusammen. Allerdings haben mehrere Studien eine erhebliche Variabilität des PRST-Scrores zwischen verschiedenen Patienten zeigen können (Russell, 1990; Cogliolo, 1990), so daß der Stellenwert dieser Methode in der klinischen Praxis als gering zu betrachten ist.

Über Hautelektroden im Bereich der Stirn können die elektrischen Aktivitäten gemessen werden, die bei der Kontraktion des Musculus frontalis entstehen. Obwohl Muskelrelaxantien die Aktivität der quergestreiften Muskulatur im wesentlichen unterdrücken, ist die Funktion des Musculus frontalis oft erhalten. Mehrere Studien konnten zeigen, daß diese elektromyographisch (EMG) meßbare Muskelaktivität in Verbindung mit psychischem Streß des Patienten steht (Bennett, 1990; Bennett, 1992; Couture, 1990; Edmonds, 1987; Herregods, 1987; Lang, 1994). Aber auch diese Methode weist große interindividuelle Unterschiede auf. Bennett modifizierte die konventionelle EMG dahingehend, daß er verschiedene mimische Muskeln gezielt ableitete, um grimassierende Muster des Patienten zu detektieren (Bennett, 1992; Bennett, 1993). Insgesamt konnte sich die Ableitung von EMG-Aktivität als Methode zur Abschätzung der Narkosetiefe nicht durchsetzen.

1977 entwickelte Tunstall die isolierte Unterarmtechnik (IFT), um während einer Allgemeinanästhesie die Ansprechbarkeit eines Patienten zu testen (Tunstall, 1977). Dazu wird mit einer Druckmanschette am Arm des Patienten die Wirkung von Muskelrelaxantien an diesem Arm verhindert. Während der Narkose wird der Patient dann wiederholt aufgefordert die Hand des Untersuchers zu drücken. Eine Antwort auf die Aufforderung des Untersuchers zeigt eine unzureichende Unterdrückung des Bewußtseins an. Um gravierende Ischämien der Armmuskulatur und daraus resultierende bleibende Schäden zu verhindern, kann diese Technik jedoch nur über begrenzte Zeit eingesetzt werden. Ein anderes Problem stellt die adäquate Unterscheidung von willkürlichen Bewegungen und autonomen Reflexantworten dar. Mit Hilfe der IFT zeigte Russell 1986, daß die Ansprechbarkeit während Allgemeinanästhesie bei einer großen Zahl von Patienten gegeben war (Russell, 1986). Russell deutete diese Ergebnisse als Hinweis auf eine unzureichende Narkosetiefe.

Die Muskulatur des unteren Ösophagus ist glatte Muskulatur und wird somit nicht von Muskelrelaxantien beeinflußt. Kontraktionen dieser Muskulatur können drei Ursachen haben: 1. peristaltische Kontraktionen beim Schlucken, 2. provozierte Kontraktionen, die durch Stimulation des Ösophagus entstehen, und 3. spontane Kontraktionen, die durch das autonome Nervensystem ausgelöst werden. Diese Kontraktionen (LOC) können mit einem in den Ösophagus eingeführten Ballon, an dem ein Druckabnehmer angeschlossen ist, gemessen werden.

Verschiedene Studien haben gezeigt, daß es einen Zusammenhang zwischen LOC, psychischem Streß und Anästhetikadosierungen gibt (Aitkenhead, 1987; Evans, 1987b). Auf der anderen Seite fanden andere Untersucher bei Patienten mit deutlichen klinischen Zeichen von Streß die Abwesenheit von LOC (Cox, 1986). Es muß davon ausgegangen werden, daß LOC keine geeignete Methode

zur Bestimmung der Narkosetiefe ist.

Ein neueres Verfahren zur Bestimmung von Narkosetiefe stellt die Variabilität der Herzfrequenz dar, die durch das autonome Nervensystem (ANS) in Reaktion auf äußere Reize gesteuert wird. Verursacht durch unterschiedliche Drücke im Thorax während der In- und Exspiration kommt es unter Ruhebedingungen zu regelmäßigen Veränderungen der Herzfrequenz. Da Allgemeinanästhesie die Funktion des ANS zunehmend unterdrückt, nimmt die Variabilität der Herzfrequenz mit Vertiefung der Narkose ab, was in mehreren Studien gezeigt werden konnte (Bando, 1993; Komatsu, 1993; Maslana, 1993; Pomfrett, 1993). Da das Signalverhalten des EKG jedoch durch vielfältige Faktoren beeinflußt wird, und die Interpretation der Herzfrequenzvariabilität dadurch erschwert wird, konnte sich diese Methode als Parameter zur Bestimmung der Narkosetiefe bisher nicht durchsetzen.

1.4 Neurophysiologisches Monitoring

Bei der Elektroenzephalographie (EEG) leitet man an der Skalpoberfläche das Summenpotential exzitatorischer und inhibitorischer Neuronenverbände der äußersten Hirnschichten (Pyramidenzellen) ab. Eine große Zahl von Studien hat den Wert des EEG als Parameter für die Narkosetiefe untersucht, und verschiedenste Analysetechniken wurden entwickelt. Die Wirkung verschiedener Anästhetika auf das EEG wurde bereits 1937 von Gibbs beschrieben (Gibbs, 1937).

Um die Interpretation entsprechender Veränderungen des EEG zu erleichtern, wurden diverse aus dem Roh-EEG abgeleitete Parameter als mögliche In-

dikatoren zur Quantifizierung der Narkosetiefe untersucht. Neben den klassischen EEG-Parametern, wie Medianfrequenz (MF) und spektrale Eckfrequenz (SEF), wurden auch die evozierten Potentiale auf anästhesierelevante Signaländerungen untersucht.

1.4.1 Akustisch evozierte Potentiale

Evozierte Potentiale (EP) spiegeln die elektrische Aktivität des Gehirns wider, die durch die Transmission und Verarbeitung sensorischer Reize entsteht. Da evozierte Potentiale verglichen mit dem gleichzeitig abgeleiteten Hintergrund-EEG eine um zehn Potenzen geringere Aktivität haben, arbeitet man mit sogenannten »averages«. Das bedeutet, daß ein sensorischer Reiz repetetiv präsentiert wird, die aufgezeichneten evozierten EEG-Abschnitte in ihrer Summe gemittelt und so vom Hintergrund-EEG extrahiert werden.

Ein evoziertes Potential besteht aus verschiedenen Wellen, deren Peaks nach ihrer Latenz (die Zeit des Auftretens nach der Präsentation des Reizes) und ihrer Amplitude charakterisiert werden. Signale die innerhalb der ersten 10 ms nach Präsentation eines akustischen Reizes auftreten, werden im Hirnstamm generiert (BAEP). Signale die zwischen 10 und 100 ms nach dem Reiz auftreten, bezeichnet man als Komponenten mittlerer Latenz (MLAEP). Entsprechend treten Komponenten längerer Latenz (LLAEP) später als 100 ms nach der Reizpräsentation auf. Abhängig von der Art des sensorischen Stimulus unterscheidet man visuell evozierte Potentiale (VEP), somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP) und akustisch evozierte Potentiale (AEP).

Seit Allison 1971 den Effekt von Anästhetika auf die AEP zum ersten Mal beschrieb, sind verschiedenste gebräuchliche Anästhetika in ihrer Wirkung auf

die AEP untersucht worden (Allison, 1971). Es wurde gezeigt, daß volatile Anästhetika wie Halothan, Enfluran und Isofluran einen dosisabhängigen Effekt sowohl auf die Hirnstammpotentiale (BAEP), als auch auf die AEP mittlerer Latenz (MLAEP) haben. Es kommt mit zunehmender Narkosegaskonzentration zu einer Zunahme der Latenzen und einer Abnahme der Amplituden (James,1982; Thornton, 1983; Thornton, 1984; Heneghan, 1987; Madler, 1991). Intravenöse Anästhetika wie Etomidat, Propofol und verschiedene Barbiturate verursachen ebenfalls eine dosisabhängige Zunahme der Latenzen und Abnahme der Amplituden der MLAEP. Die Hirnstammpotentiale bleiben dabei weitgehend unbeeinflußt (Mendel, 1975; Thornton, 1985; Thornton, 1986; Chassard, 1989; Schwender, 1991a). Opioide (Fentanyl, Alfentanyl, Morphin) beeinflussen, wie die vorher genannten intravenösen Anästhetika, die Hirnstammpotentiale nicht. Obwohl auch Opioide eine Zunahme der Latenzen der MLAEP bewirken, scheint der Effekt nicht dosisabhängig zu sein. Außerdem haben Opioide im Gegensatz zu den oben angeführten Anästhetika keinen Einfluß auf die Amplituden der MLAEP (Schwender, 1993a).

Diese Ergebnisse decken sich mit der Beobachtung, daß Opioide hauptsächlich analgetische Effekte haben und praktisch keine Hypnose verursachen, was die hohe Inzidenz von intraoperativer Wachheit während Opioidnarkosen erklärt (Mummaneni, 1980; Hilgenberg, 1981; Mark, 1983).

Ketamin hingegen hat keinen Einfluß auf die Komponenten der MLAEP (Pacelli, 1983; Schwender, 1993b). Typisch für Ketamin-Narkosen ist jedoch die hohe Inzidenz von Träumen und Halluzinationen, so daß die fehlende Beeinflussung der MLAEP nicht im Widerspruch zur Hypothese steht, daß die MLAEP möglicherweise ein geeigneter Parameter zur Abschätzung adäquater Narkosetiefe darstellt.

In vergangenen Studien konnte gezeigt werden, daß eine Verkürzung der La-

tenzen und eine Zunahme der Amplituden der MLAEP mit einer hohen Inzidenz von autonom-motorischen Aktivitäten, Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegen in Reaktion auf chirurgische Schmerzreize assoziiert sind (Thornton, 1989; Schwender, 1993c; Schwender, 1993d; Schwender, 1994a). Chirurgische Stimulation ist demnach in der Lage dem depressiven Effekt von Anästhetika auf die MLAEP-Amplituden entgegenzuwirken (Thornton, 1988).

Bestimmte Eigenschaften der MLAEP wurden außerdem zur Steuerung von sogenannten »closed-loop«-Systemen verwendet (Kenny, 1992; Kenny, 1993). Hiermit sind Infusionssysteme gemeint, bei denen die Anästhetikadosierung automatisch nach einem entsprechenden EEG-Parameter (beispielsweise Zu- oder Abnahme der Latenz von Pa) gesteuert wird.

1.5. Studienziel

Ziel dieser prospektiven Studie war es, AEP-Signaländerungen neben klinischen Parametern als Indikator zur Narkosetiefebestimmung zu untersuchen. Im speziellen sollten einheitliche chirurgisch vermittelte Schmerzreize in Form des Hautschnitts in ihrer Wirkung auf die AEP-Komponenten im Bereich der mittleren Latenzen untersucht werden. Dabei wurden AEP-Ableitungen nach Narkoseeinleitung und unter konstanten Anästhesiebedingungen ohne chirurgischen Stimulus als Ausgangswerte denen unter chirurgischer Schmerzstimulation gegenübergestellt.

Die Untersuchung sollte Aufschluß darüber geben, inwieweit AEP-Parameter unter dem Einfluß unspezifischer chirurgischer Schmerzreize stehen und durch ihre Signaländerungen eine Abnahme der Narkosetiefe widerspiegeln.

2 Methodik

2.1 Patienten

Es wurden 40 Patienten untersucht, die sich einem elektiven allgemeinchirurgischen (z.B. Laparotomien bei Cholezystektomie, Appendektomie und Hemihepatektomie) oder gynäkologischen (z.B. Hysterektomie, Ablatio mammae) Eingriff in Allgemeinanästhesie unterziehen mußten.

Nach Zustimmung der Ethikkommission wurden die Patienten detailliert über das experimentelle Vorgehen, sowie über Sinn und Zweck der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die Patienten wurden randomisiert jeweils der Non-Opioid-Gruppe (n = 20) oder der Opioid-Gruppe (n = 20) zugeteilt.

Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen nach der präoperativen Diagnostik keine schwerwiegenden Allgemeinerkrankungen festgestellt wurden und der Gesundheitszustand entsprechend der Klassifikation der **A**merican **S**ociety of **A**nesthesiologists (ASA) mit I–II zu bewerten war. Keiner der in die Studie eingeschlossenen Patienten stand unter einer zentralwirksamen Dauermedikation, hatte neurologische Erkrankungen oder eine grobe Minderung des Hörvermögens.

Wegen der engen Verknüpfung zwischen der klinischen Fragestellung, dem experimentellen Vorgehen und der operativen sowie anästhesiologischen Behandlungsverläufe, wurden die Untersuchungen ausschließlich im Operationssaal unter weitestgehender Reizabschirmung durchgeführt.

2.2. Parameter der Narkoseüberwachung

Vor der Narkoseeinleitung erfolgte die fortlaufende Registrierung der Herzfrequenz (HF; Schläge/Minute) über das kontinuierlich abgeleitete EKG. Die Registrierung des systolischen, diastolischen sowie des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD; mmHg) erfolgte im 2-Minuten-Intervall nichtinvasiv durch oszillatorische Meßverfahren. Die kapilläre Sauerstoffsättigung (SaO_2; %) wurde kontinuierlich über eine transkutane Meßsonde registriert. Der CO_2-Partialdruck ($PetCO_2$; mmHg) und die Isoflurankonzentration (etISO; Vol%) wurden endexspiratorisch, die N_2O-Konzentration (iN_2O; %) und der Sauerstoffanteil (FiO_2, 0–1,0) inspiratorisch über das Beatmungssystem gemessen. Die Körpertemperatur (T, °C) wurde nasopharyngeal über eine Meßsonde erfaßt.

Alle Daten wurden zur späteren Auswertung in zeitlicher Übereinstimmung mit der Erfassung der AEP-Signale in ein Studienprotokoll übertragen.

2.3 Anästhesieverfahren

Alle Patienten erhielten zur Narkosevorbereitung (Prämedikation) 45–60 Minuten vor Anästhesiebeginn 7,5 mg Midazolam[1] per os. Nach Anlegen des kontinuierlichen EKG zur Registrierung der Herzfrequenz (HF; Schläge/Min), der intermittierenden Blutdruckmessung (MAD; mmHg) und der kontinuierlichen, transkutanen Pulsoximetrie (SaO2; %) wurde die Narkose über eine intravenöse Verweilkanüle eingeleitet. Dazu erhielten die Patienten der Non-Opioid -Gruppe (n = 20) 2,5 mg/kg KG Propofol[2]. Die Patienten der Opioid-Gruppe

[1]Dormicum® 7,5 Lacktabletten, Hoffmann-La-Roche AG, Grenzach-Wyhlen

[2]Disoprivan®, ICI Pharma Arzneimittelwerk, Plankstadt

(n = 20) wurden mit 2,5 mg/kg KG Propofol in Kombination mit 2 µg/kg KG Fentanyl[3] eingeleitet.

Nach Erlöschen des Lidreflexes als Zeichen vorliegender Bewußtlosigkeit und assistierender Maskenbeatmung (FiO_2 = 1,0) erfolgte die Gabe von 0,1 mg/kg KG Vecuronium[4] zur Ausschaltung der Muskelreflexe. Nach endotrachealer Intubation und kontrollierter maschineller Beatmung (IPPV) wurde die Narkose bei den Patienten beider Gruppen mit 0,6 Vol% Isofluran[5] (etISO, Vol%) in 70% Lachgas - entsprechend 1 MAC - aufrechterhalten. Die Beatmungsparameter wurden so gewählt, daß die kapilläre Sauerstoffsättigung (SaO_2; %) zwischen 98–100% und der endexspiratorische CO_2-Partialdruck ($PetCO_2$; mmHg) zwischen 35–38 mmHg lag (Normoventilation).

Nach Äquilibrierung von Isofluran und N_2O über 30 Minuten wurden konstante Narkosebedingungen angenommen und aufrechterhalten (vergl. Abb. 1).

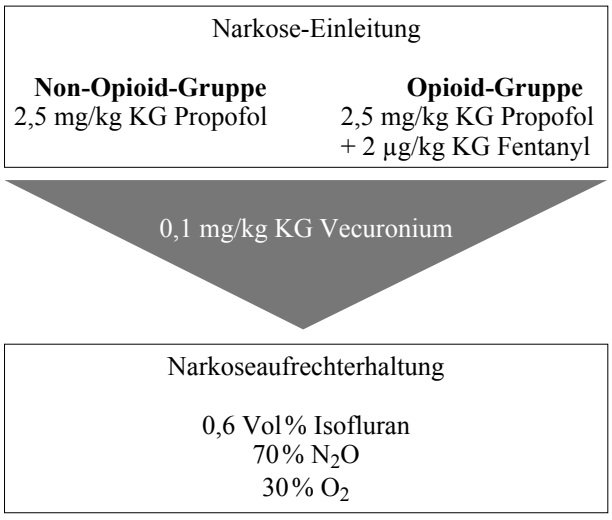

Abb. 1: Schematische Darstellung der Narkoseführung

[3]Fentanyl®-Janssen, JANSSEN GMBH, Neuss

[4]Norcuron®, Organon Teknika, Eppelheim

[5]Forene®, Abbott GmbH, Wiesbaden-Delkenheim

2.4 AEP-Ableitung

Nach Entfettung der Haut mit Alkohol und einem Abrasivum wurden die EEG-Elektroden[6] aufgeklebt. Die Ableitung der akustisch evozierten Potentiale erfolgte an Stirnmitte (Fpz; positive Elektrode) gegen den linken Proc. Mastoideus (A1; negative Elektrode). Die Erdung des AEP-Signals erfolgte über dem rechten Proc. Mastoideus (A2; GND). Hautübergangswiderstände unter 3 kΩ waren während des gesamten Meßzeitraums gewährleistet. Die Kabel der drei Ableitelektroden zum EEG-Vorverstärker wurden möglichst weit von anderen elektrischen Leitungen geführt.

Die akustischen Klickreize wurden mit einer Reizdauer von 400 µs und einer Reizintensität von 75 dB über der normalen Hörschwelle (nHL), mit einer Stimulusrate von 6,3834 Hz binaurikulär über akustisch gegen Umgebungsgeräusche abgeschirmte Köpfhörer präsentiert.

Die Reizintensität von 75 dB lag sicher oberhalb der Schwelle, ab der sich akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP) als lautstärkeunabhängig erweisen (Picton, 1974). Die Stimulationsfrequenz wurde auf 6,3834 Hz festgelegt, um Überlagerungsphänomene der Reize durch Interferenzen aus der Netzfrequenz (50 Hz) für einen Poststimuluszeitraum von 100 ms zu vermeiden. Die binaurikuläre Stimulation wurde gewählt, um auch im Falle einer einseitigen Hörminderung eine Potentialableitung und -auswertung zu ermöglichen.

Die AEP-Ableitung erfolgte mit dem »Evoked Potential System« von C. Jordan[7] . Das System besteht aus einem EEG-Vorverstärker mit integriertem Reizgenerator, der über ein Lichtleitkabel mit einem PC verbunden ist. Das durch die akustischen Reize evozierte Potential wird im EEG-Vorverstärker einer

[6]Silber/Silberchlorid, Firma Medicotest, Dänemark

[7]St. Mary's Hospital Medical School. Academic Department of Anesthesia, Northwick Park Hospital, Watford Road, Harrow, HA1 3UJ, UK

Analog-Digital-Wandlung unterzogen, dem Computer zugeführt und nach digitaler Filterung auf dem Monitor dargestellt und fortlaufend aufgezeichnet (Jordan, 1995). Die Parameter wie Reizintensität, Reizdauer und Stimulationsrate wurden über die Software »EEG Evoked Response Program AVG 2.0[8]« gesteuert. Gleichzeitig mit der Aufzeichnung erfolgte die Darstellung von sogenannten »moving-averages«, d.h. den gemittelten akustisch evozierten Potentialen der jeweils letzten 1024 Klickreize. Das ermöglichte die Überwachung der Signalqualität (vgl. Abb. 2).

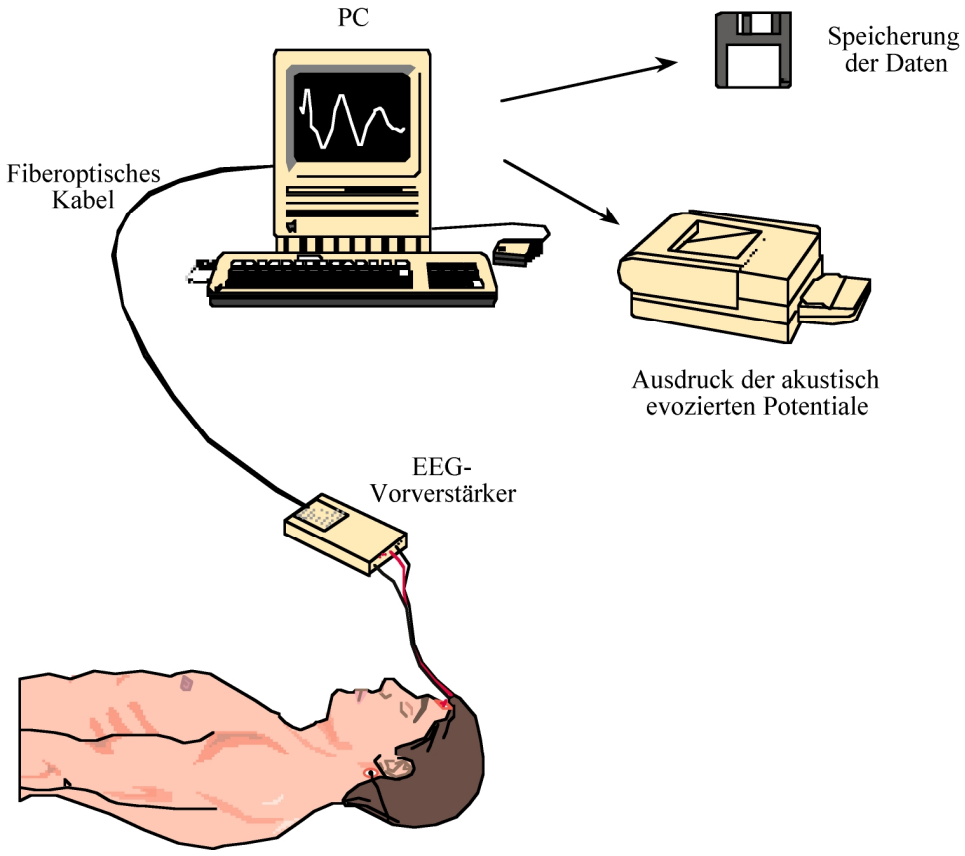

Abb. 2: AEP-Ableitsystem; über Ableitelektroden an Stirn (Fpz) und Proc. mastoideus (A1) werden die Hirnstrompotentiale zum EEG-Vorverstärker und von dort - unbeeinflußt von elektrischen Störungen - per Lichtleitkabel zum PC geleitet; am PC erfolgte die Filterung und Mittelung der Signale.

[8]C. Jordan, St. Mary's Hospital Medical School. Academic Department of Anesthesia, Northwick Park Hospital, Watford Road, Harrow, HA1 3UJ, UK

Nach der Durchführung der Untersuchung im Operationssaal wurde, um eine bessere zeitliche Korrelation zum chirurgischen Schmerzreiz zu erreichen, aus 512 Einzelreizen jeweils vor (BL) und nach der ersten chirurgischen Stimulation (STIM) ein akustisch evoziertes Potential über einen Poststimuluszeitraum von 100 ms gemittelt. Nach digitaler Hochpassfilterung (25 Hz) und 3-Punkt-Glättung wurde das Signal auf der computerinternen Festplatte gespeichert und der weiteren Analyse unterzogen (siehe Kapitel 2.7).

Bei einer Reizfrequenz von 6,3834 Hz entsprachen 512 Einzelreize einem Zeitintervall von 80 Sekunden (vgl. Abb. 3).

2.5 AEP-beeinflußende Parameter

Die kapilläre Sauerstoffsättigung (SaO_2; %), der Partialdruck für Kohlendioxid ($PetCO_2$; mmHg) und die Körpertemperatur (T; °C) wurden fortlaufend überwacht und im physiologischen Bereich konstant gehalten. Artefakte durch Muskelzittern konnten in der vorliegenden Studie durch den Einsatz eines nicht depolarisierenden Muskelrelaxans (Vecuronium) eliminiert werden. Diathermieimpulse waren auch bei optimaler Filtereinstellung und Verwendung einer Glasfaserverbindung zwischen Vorverstärker und PC eine empfindliche Störgröße. Der Einsatz der Diathermie wurde nach Absprache mit den operierenden Chirurgen auf das notwendige Maß beschränkt und entsprechende Artefakte von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

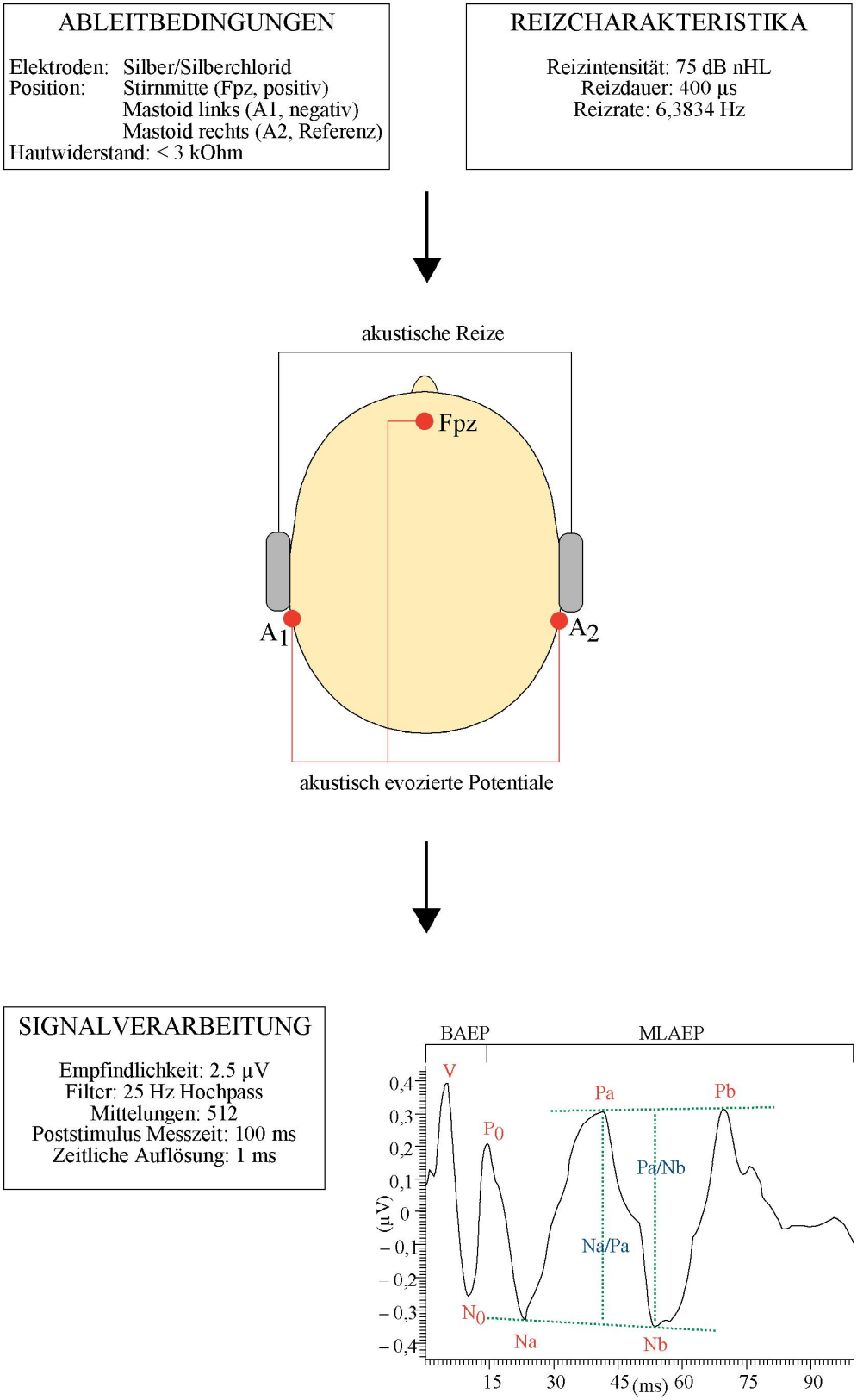

Abb. 3: Ableitbedingungen mit Angabe der Reizcharakteristika für die akustische Stimulation, der Signalverarbeitungsparameter und des Signalanalyseschemas.

2.6 Studienprotokoll

Unter konstanter Narkoseführung über 30 min und gleichbleibender Körpertemperatur (36±0,5 °C nasopharyngeal) wurden bei allen Patienten akustisch evozierte Potentiale abgeleitet. Dazu wurde wenigstens 5 Minuten vor Einsetzen der chirurgischen Stimulation mit der kontinuierlichen Aufzeichnung der AEP begonnen. Mit dem Einsetzen der chirurgischen Stimulation und fortlaufender chirurgischer Präparation wurde bei konstant gehaltener Anästhesieführung für mindestens 5 min mit der kontinuierlichen Ableitung der AEP fortgefahren. Danach wurde die Allgemeinanästhesie, unabhängig von der Studie, nach anästhesiologischen und operativen Notwendigkeiten fortgesetzt.

Patienten mit einem therapiebedürftigen Anstieg von Blutdruck (mehr als 20% oder systolisch über 160 mmHg) und/oder Herzfrequenz (mehr als 20% oder über 120 Schläge/Minute) wurden entsprechend behandelt (Narkosevertiefung bzw. zusätzliche Opiatgaben zur Analgesie) und aus der Studie ausgeschlossen. Raum und Lagerung blieben während der gesamten Untersuchung unverändert.

2.7 Auswertung der akustisch evozierten Potentiale

Die abgeleiteten Potentiale wurden nach Latenzzeit und Polarität der einzelnen Komponenten bezeichnet und offline ausgewertet.

Dazu wurden zunächst die Gipfel der AEP-Potentiale V, Na, Pa, Nb und P1 identifiziert (Picton, 1974). Danach erfolgte die Bestimmung der Latenzen (ms) und Amplituden (µV) der Komponenten Na, Pa und Nb (Abb. 4).

Die Welle V gehört zu den frühen, von Hirnstammstrukturen generierten,

akustisch evozierten Potentialen (BAEP) und beweist die Reiztransduktion (Picton, 1974). Na, Pa, Nb und P1 gehören den akustisch evozierten Potentialen mittlerer Latenz (MLAEP) an und haben im primären, auditiven Kortex des Temporallappens lokalisierbare Generatoren (Abb. 5). Es wurden nur solche AEP in die weitere Auswertung einbezogen, bei denen die Hirnstammantwort (Welle V) eindeutig zu identifizieren war.

Zur Darstellung des Einflußes chirurgischer Schmerzreize auf die AEP-Signale wurden aus den Meßzeitpunkten BL (Ausgangswert unter Narkosebedingungen) und STIM (nach Einsetzen der chirurgischen Stimulation) die Parameter ΔLatenz und ΔAmplitude ermittelt. Dazu wurde der jeweilige Ausgangswert (BL) vom Meßwert nach Stimulation (STIM) subtrahiert und gesondert dargestellt.

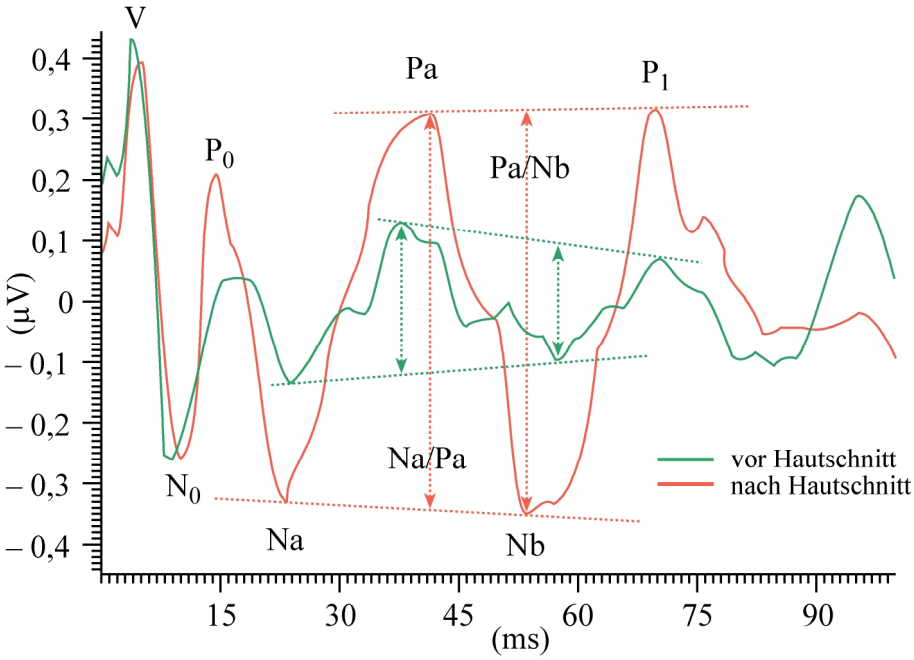

Abb. 4: Vermessung der AEP nach Picton; die Gipfel Na, Pa, Nb und P1 sind gekennzeichnet; die Amplituden Na/Pa bzw. Pa/Nb bezeichnen die Verbindungslinien Na..Nb bzw. Pa..P1.

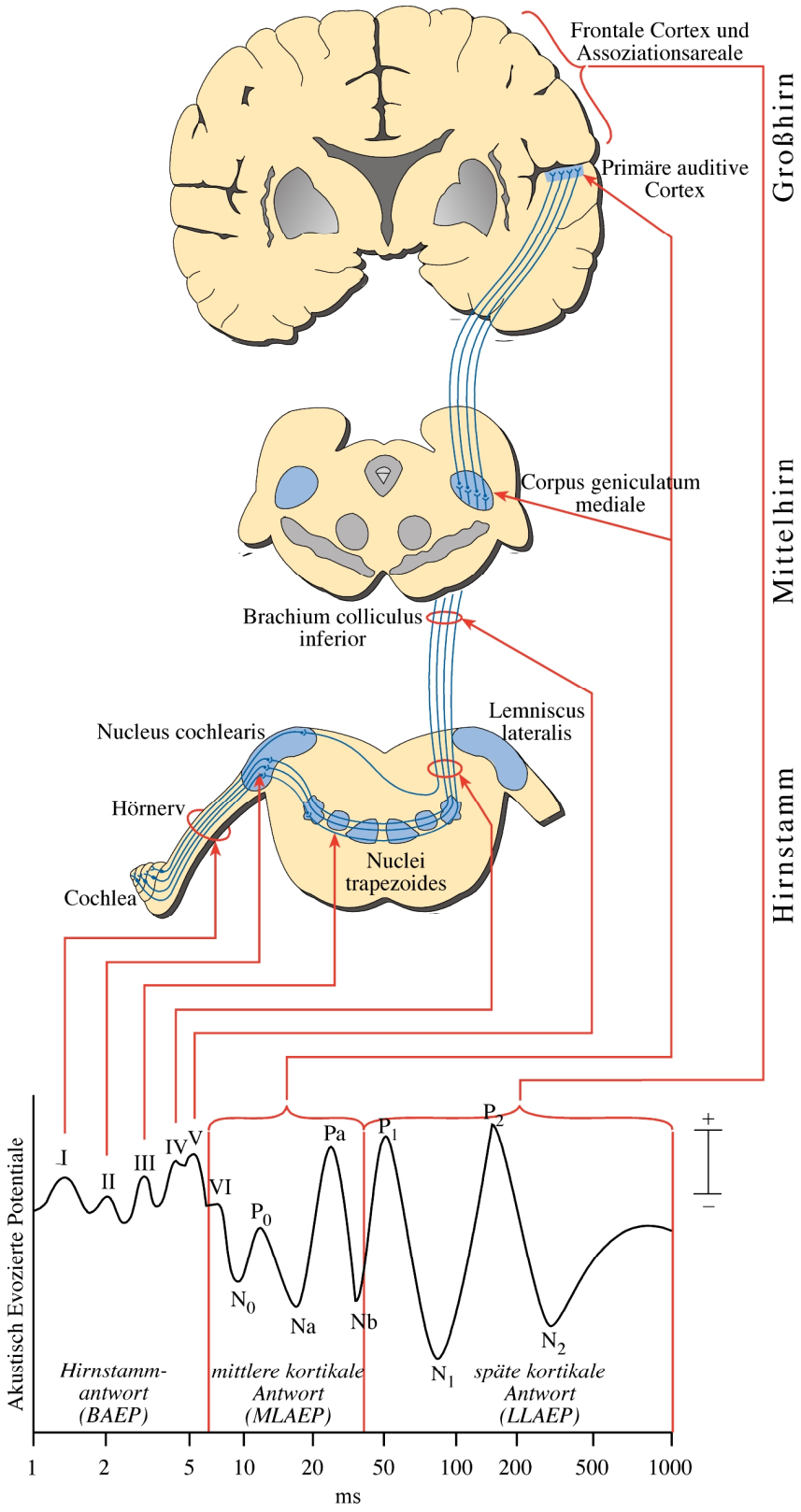

Abb. 5: Zuordnung der AEP-Komponenten zu Generatoren im ZNS; dargestellt ist jeweils ein Schnitt durch den Temporallappen des Großhirns, durch das Mittelhirn und den Hirnstamm (von oben nach unten); die einzelnen Komponenten der AEP sind den Strukturen zugeordnet, in denen sie generiert werden.

2.8 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft.

Die nicht-normalverteilten elektrophysiologischen Daten (AEP) wurden als Mediane mit den entsprechenden 25%- bzw. 75%-Quantilen dargestellt (vergl. Tab. 3 bis 6). Mit der chirurgischen Stimulation auftretende Signaländerungen innerhalb der Gruppen wurden mittels Wilcoxon-Test überprüft. Unterschiede zwischen der Opioid-Gruppe versus der Nicht-Opioid-Gruppe wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt.

Die statistische Auswertung der hier vorliegenden normalverteilten hämodynamsichen und demographischen Daten erfolgte unter Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen (vergl. Tab. 7 bis 10). Die mit der Stimulation (STIM) einhergehenden Abweichungen von den Ausgangswerten (BL) innerhalb einer Gruppe (d.h. prä/post-Vergleich der hämodynamischen Daten) wurden als Vergleich von 2 abhängigen Stichproben mittels t-Test für abhängige Stichproben überprüft. Der Gruppenvergleich (hämodynamische und demographische Daten) zwischen der Opioid-Gruppe versus der Non-Opioid-Gruppe erfolgte als Vergleich von 2 unabhängigen Stichproben mittels t-Test nach Student.

Das Signifikanzniveau wurde für $p<0,05$ angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 AEP-Befunde

Unter dem Einfluß der hier durchgeführten Anästhesie mit Propofol (2,5 mg/kg KG), Fentanyl (2 µg/kg KG) und Isofluran (0,6 Vol% in 70% N_2O) wurden bezogen auf normative Daten (Tab. 1) verlängerte Latenzen festgestellt. Dabei lagen die Latenzen der einzelnen Komponenten innerhalb der 2,5fachen Standardabweichung der Mittelwerte von wachen und gesunden Normalkollektiven. Angaben zu Normalwerten für AEP-Amplituden fehlen, da diese interindividuell unterschiedlich und abhängig von den Untersuchungsmethoden und den Elektrodenpositionen sind (Maurer, 1990).

	Latenz Na (ms)	Latenz Pa (ms)	Latenz Nb (ms)	Amplitude Na/Pa (µV)	Amplitude Pa/Nb (µV)
Normalwerte					
nach Maurer	18,1± 7,3	29,4± 8,7	38,5± 9,6		
Eigene Daten					
BL, beide Gruppen, n= 40	23,6± 3,2	40,1± 5,7	58,4± 6,9	0,34± 0,25	0,32± 0,22
STIM, beide Gruppen, n= 40	22,3± 2,8	37,7± 6,2	55,5± 6,9	0,44± 0,26	0,42± 0,25

Tab. 1: Normative Daten und eigene Befunde; angegeben sind Normalwerte nach Maurer et al. 1990, sowie die hier erhobenen Ausgangswerte unter Narkosebedingungen (BL), sowie die Werte nach Einsetzen der chirurgischen Stimulation (STIM) als Mittelwerte und Standardabweichung für die Patienten beider Gruppen (n= 40).

3.1.1 AEP-Latenzen

Die Latenzen der akustisch evozierten Potentiale (Na, Pa, Nb) weisen keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Fentanylbehandlung auf (Non-Opioid vs Opioid; p>0,05). Ferner wurden keine signifikanten Änderungen der Ausgangswerte durch die chirurgische Stimulation (STIM) festgestellt (Abb. 6).

Die prozentuale Abnahme der Latenzen in Reaktion auf die chirurgische Stimulation war unter der Gabe von Fentanyl (Opioid-Gruppe) tendenziell geringer als in der Vergleichsgruppe (Non-Opioid-Gruppe). Die Testung auf Gruppenunterschiede (Opioid vs. NonOpioid) erreichte nicht das Signifikanzniveau (p>0,05).

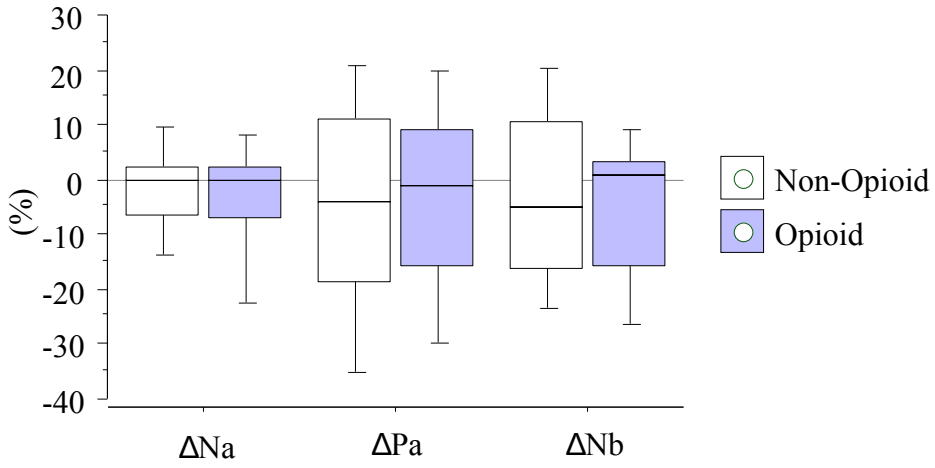

Abb. 6: Prozentuale Abweichung der AEP-Latenzen unter dem Einfluß der chir. Stimulation für die Non-Opioid-Gruppe (Isofluran/N_2O, Propofol) und die Opioid-Gruppe (Isofluran/N_2O, Propofol, Fentanyl); dargestellt sind Median, 10%-, 25%-, 75%- und 90%-Quantil der prozentualen Abweichung (ΔNa, ΔPa und ΔNb); n= 20;. Tab. 3 und 4.

3.1.2 AEP-Amplituden

Die Ausgangswerte für die Amplituden Na/Pa sowie Pa/Nb (µV) zeigten keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Non-Opioid vs. Opioid; p>0,05).

Nach dem Einsetzen der chirurgischen Stimulation (STIM) nahmen die Amplituden Na/Pa und Pa/Nb bezogen auf die Ausgangswerte unter Narkosebedingungen (BL) in der Non-Opioid-Gruppe signifikant zu (p<0,05; Abb. 7 und 8). Die Zunahme der AEP-Amplituden in der Opioid-Gruppe erreichte nicht das Signifikanzniveau (p>0,05; Abb. 9).

Somit hatte die Applikation von Fentanyl, im Gegensatz zur Non-Opioid-Gruppe, einen signifikant depressiven Effekt auf die AEP-Amplituden in der Opioid-Gruppe.

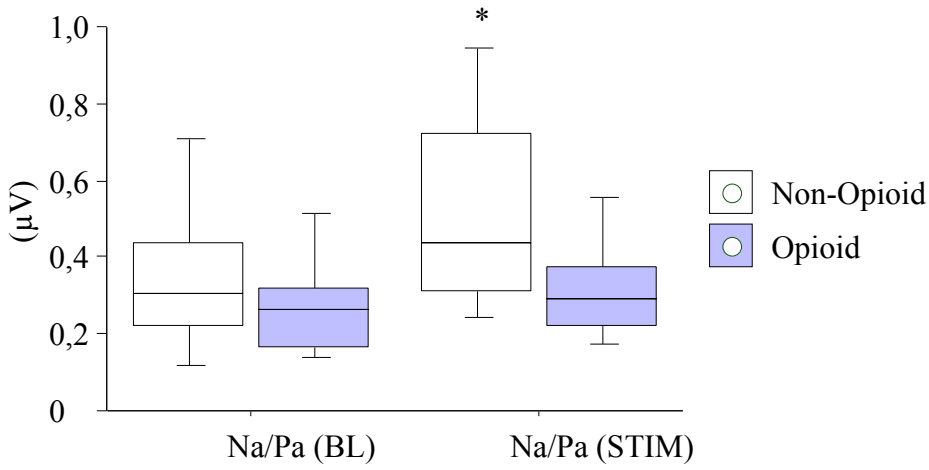

Abb. 7: AEP-Amplituden Na/Pa als Ausgangswert (BL) und unter dem Einfluß der chir. Stimulation (STIM) für die Non-Opioid-Gruppe (Isofluran/N $_2$O, Propofol) und die Opioid-Gruppe (Isofluran/N_2O, Propofol, Fentanyl); dargestellt sind Median, 10%-, 25%-, 75%- und 90%-Quantil; n= 20; * p< 0,05 versus BL; Tab. 5 und 6.

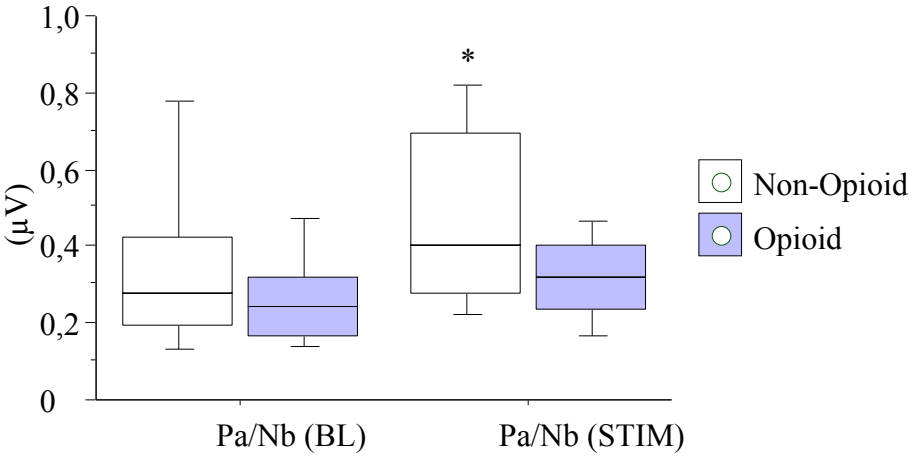

Abb. 8: AEP-Amplituden Pa/Nb als Ausgangswert (BL) und unter dem Einfluß der chir. Stimulation (STIM) für die Non-Opioid-Gruppe (Isofluran/N $_2$O, Propofol) und die Opioid-Gruppe (Isofluran/N2O, Propofol, Fentanyl); dargestellt sind Median, 10%-, 25%-, 75%- und 90%-Quantil; n= 20; * p< 0,05 versus BL; Tab. 5 und 6.

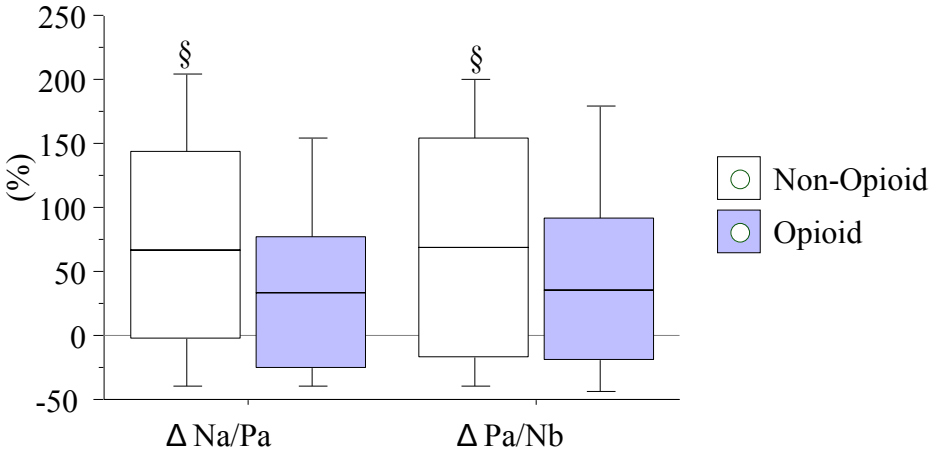

Abb.9: Prozentuale Zunahme der AEP-Amplituden Na/Pa und Pa/Nb unter dem Einfluß der chir. Stimulation für die Non-Opioid-Gruppe (Isofluran/N_2O, Propofol) und die Opioid-Gruppe (Isofluran/N_2O, Propofol, Fentanyl); dargestellt sind Median, 1 0%-, 25%-, 75%- und 90%-Quantil; n= 20; § p< 0,05 versus Opioid-Gruppe; Tab. 5 und 6.

3.2 Hämodynamische Parameter

Die Ausgangswerte für den mittleren arteriellen Blutdruck (MAD, mmHg) und die Herzfrequenz (HF, Schläge/Minute) waren ohne Unterschiede zwischen den Gruppen (Non-Opioid vs. Opioid; $p>0,05$; Abb. 10 und 11).

Bezogen auf die Ausgangsdaten in Narkose (BL) stieg der mittlere arterielle Blutdruck (MAD, mmHg) nach Einsetzen der chirurgischen Stimulation (STIM) in beiden Gruppen signifikant an ($p<0,05$; Abb. 10). Durch Supplementierung der Anästhesie mit Fentanyl in der Opioid-Gruppe kam es zu einem signifikant geringerem Anstieg der Blutdruckwerte als in der Non-Opioid-Gruppe ($p<0,05$; Abb. 12).

Während die Herzfrequenzwerte der Opioid-Gruppe nach dem Einsetzen der chirurgischen Stimulation praktisch unverändert blieben, wurde eine signifikante Zunahme der Herzfrequenz in der Non-Opioid-Gruppe beobachtet ($p<0,05$; Abb. 11 und 12).

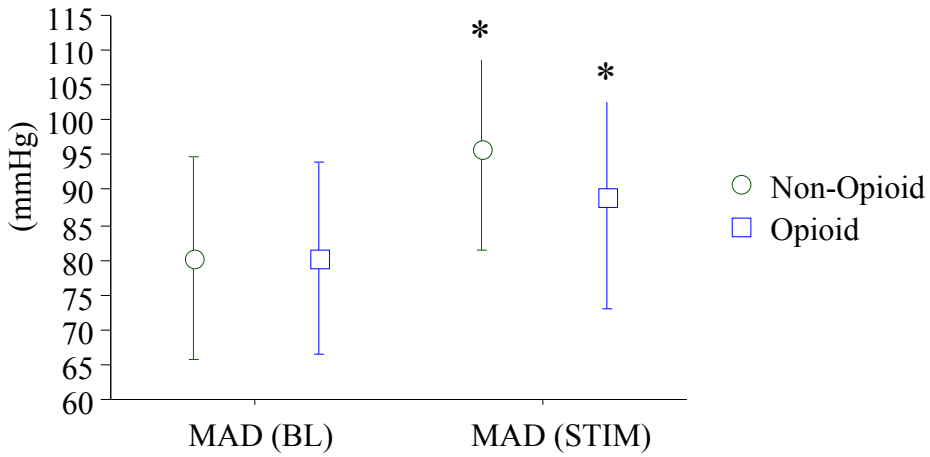

Abb. 10: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD, mmHg) für die Non-Opioid-Gruppe (Isofluran/N_2O, Propofol) und die Opioid-Gruppe (Isofluran/N_2O, Propofol, Fentanyl) jeweils unter konstanten Narkosebedingungen (BL) und nach Einsetzen der chirurgischen Stimulation (STIM); angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung; n= 40; * $p< 0,05$ versus BL; Tab.7 und 8.

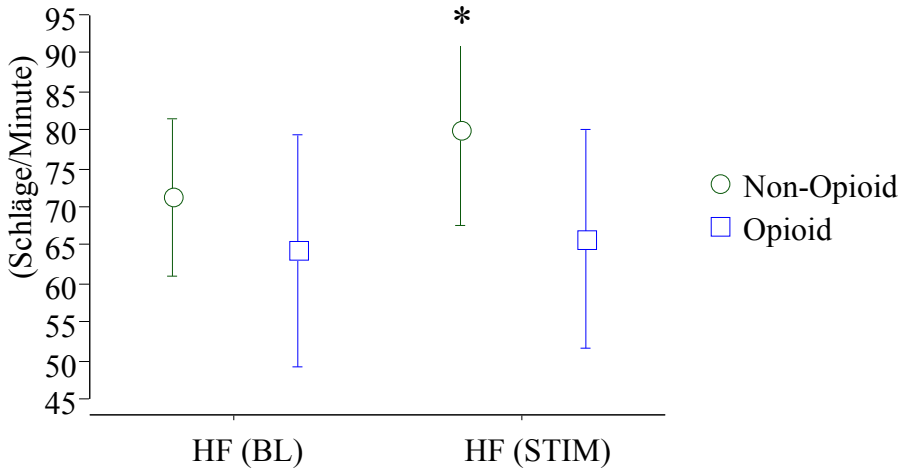

Abb. 11: Herzfrequenz (HF, Schläge/Minute) für die Non-Opioid-Gruppe (Isofluran/N_2O, Propofol) und die Opioid-Gruppe (Isofluran/N_2O, Propofol, Fentanyl) jeweils unter konstanten Narkosebedingungen (BL) und nach Einsetzen der chirurgischen Stimulation (STIM); angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung; n= 40; * p< 0,05 versus BL; Tab. 7 und 8.

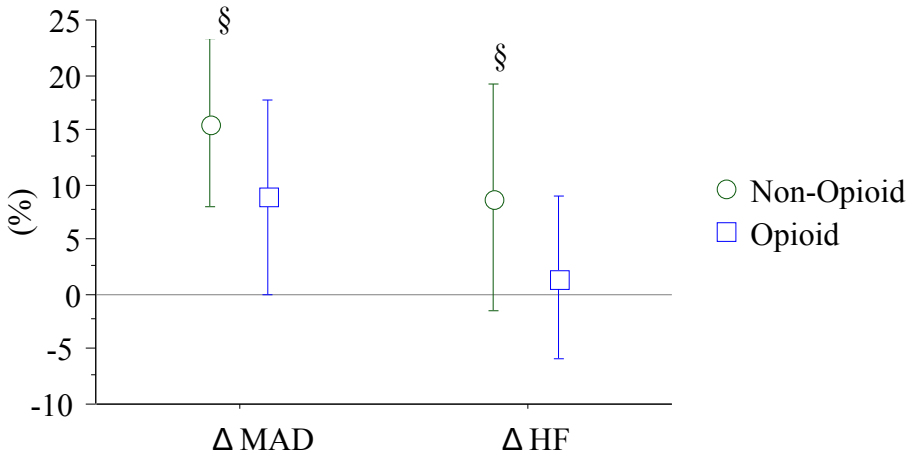

Abb. 12: Prozentualer Anstieg von MAD und HF als Ausgangswerte (BL) versus dem Einsetzen der chirurgischen Stimulation (STIM) für die Non-Opioid-Gruppe (Isofluran/N_2O, Propofol) und die Opioid-Gruppe (Isofluran/N_2O, Propofol, Fentanyl); angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung; n= 40; § p< 0,05 versus Opioid-Gruppe; Tab. 7 und 8.

3.3 Patientendaten

Die demographischen Daten (Alter, Geschlecht) sowie Gewicht und ASA-Klassifikation der Patienten zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Non-Opioid vs. Opioid; $p>0,05$; vgl. Tab. 2).

	Anzahl (n)	**Geschlecht** m	w	**Alter** (Jahre)	**Klassifikation** ASA
Gruppe 1	20	6	14	45 ± 13	I - II
Gruppe 2	20	5	15	42 ± 13	I - II
Gesamt	**40**	**11**	**29**	**44 ± 13**	**I - II**

Tab. 2: Demographische Daten (Geschlecht, Alter) sowie ASA-Klassifikation für die Non-Opioid-Gruppe (Isofluran/N_2O, Propofol) und die Opioid-Gruppe (Isofluran/N_2O, Propofol, Fentanyl); angegeben sind Mittelwert und Standardabweichungen; n= 40.

3.4 Überwachungsparameter

Die Überwachungsparameter wie endexspiratorischer Partialdruck für Kohlendioxid ($PetCO_2$, 36±2 mmHg), kapilläre Sauerstoffsättigung (SaO_2, 99±1%) und Körpertemperatur (T, 36±0,5˚C nasopharyngeal) blieben während der Untersuchung ohne Abweichungen im physiologischen Bereich.

4. Diskussion

4.1 Verfahren der Narkosetiefebestimmung

Viele Methoden zur Abschätzung der Narkosetiefe wie die Ösophaguskontraktilität (LOC), die Variabilität der Herzfrequenz und das frontale Elektromyogramm wurden untersucht (siehe Kap. 1.3). Sie konnten sich jedoch wegen ihrer geringen Aussagekraft und geringen Spezifität bei der Einschätzung der Narkosetiefe nicht durchsetzen. Für alle hier angeführten Methoden gilt, daß sie keinen Aufschluß über den zerebralen Funktionszustand zulassen, sondern sich an indirekten Parametern orientieren und nur Teilsysteme erfassen. Sie besitzen somit keinen methodischen Vorteil gegenüber klinischen Parametern wie zum Beispiel Blutdruck und Herzfrequenz. Zudem sind sie in ihrer Handhabung gemessen an ihrer Aussagekraft wenig praktikabel.

4.1.1 Klinische Zeichen abnehmender Narkosetiefe

Die heute gebräuchlichen klinischen Zeichen zur Steuerung der Narkose (wie z.B. Extremitätenbewegungen, Pupillengröße, Schwitzen) spiegeln im wesentlichen die Reaktionen des autonomen Nervensystems auf variierende anästhesiologische und chirurgische Reize wider. Diese klinischen Zeichen stehen jedoch nur indirekt mit dem Begriff der Narkosetiefe im Zusammenhang, weil sie keine direkten Informationen über den Funktionszustand des Gehirns liefern. Klinische Zeichen zur Quantifizierung der Narkosetiefe können nicht eindeutig definiert werden und werden zum Teil sogar kontrovers diskutiert.

Tierexperimentelle Befunde an Ratten konnten zeigen, daß durch nozizeptive Reize ausgelöste Reflexe und motorische Reaktionen möglicherweise unab-

hängig vom kortikalen Funktionszustand (d.h. bewußtem Empfinden von Schmerz) bereits auf spinaler Ebene, im Sinne von Reflexen, verschaltet werden (Rampil, 1993a; Rampil, 1993b). Rampil et al. konnten zeigen, daß die minimale alveoläre Konzentration (MAC) von Isofluran, die notwendig ist, um motorische Reaktionen auf Schmerzreize zu unterdrücken, auch bei Ratten bestimmbar ist, denen chirurgisch das Frontalhirn (unspezifischer assoziativer Kortex (Schmidt, 1990)) entfernt wurde. Das heißt, obwohl die Versuchstiere unfähig waren, die Schmerzreize als solche wahrzunehmen, zeigten sie Reaktionen, die allgemein als unzureichende Narkosetiefe gedeutet werden.

Sollten diese Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sein, müßte die klinische Relevanz des MAC-Wertes zur Beurteilung der Narkosetiefe kritischer diskutiert werden.

Die Narkosetiefe wird klinisch als adäquat angesehen, wenn es durch den chirurgischen Stimulus weder zu Abwehrbewegungen noch zu autonomen Reflexantworten kommt (Sebel, 1987). Die in der Klinik gebräuchlichen Größen autonomer Aktivität sind Blutdruck, Herzfrequenz, Muskeltonus, Schwitzen und Tränensekretion. Durch den Einsatz von Muskelrelaxantien wurden traditionelle Kriterien der Anästhesietiefe wie Atemmuster, Abwehrbewegungen auf schmerzhafte Reize und der Muskeltonus relativiert, weil sie von einer funktionsfähigen Skelettmuskulatur abhängig sind (Thornton, 1991). Die opiatbedingte Miosis sei als weiteres Beispiel dafür angeführt, daß Teile klassischer Modelle zur Beurteilung der Narkosetiefe (vgl. Kap. 1.2) wie Spontanatmung und Pupillomotorik durch den Einfluß moderner Anästhetika unbrauchbar geworden sind.

In der vorliegenden Studie kam es bei konstanter Narkoseführung unter einsetzender chirurgischer Stimulation in beiden Gruppen (Non-Opioid vs.

Opioid) zu einem Anstieg des Blutdrucks. Dies deutet, im klassischen Sinne, auf eine Abnahme der Narkosetiefe hin und kann am ehesten als Zeichen einer nozizeptiv vermittelten Reaktion verstanden werden. Signifikante Anstiege der Herzfrequenz waren jedoch nur in der Non-Opioid-Gruppe zu verzeichnen.

Diese Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen von Rampil und Schwender. Rampil und Mitarbeiter untersuchten 32 Patienten die mit 3-5 mg/ kg KG Thiopental und 94±80 µg (Gruppe 1) bzw. 72±108 µg (Gruppe 2) Fentanyl eingeleitet wurden. In Reaktion auf die Laryngoskopie stieg der systolische Blutdruck in der mit weniger Fentanyl behandelten Gruppe signifikant stärker an. Der Anstieg der Herzfrequenz war in beiden Gruppen nicht signifikant (Rampil, 1987).

In einer von Schwender et al. durchgeführten Studie wurden 3 Gruppen untersucht, die eine Hochdosis-Fentanyl-Narkose kombiniert entweder mit Propofol, Isofluran oder Flunitrazepam erhielten. Die Fragestellung war, welchen Effekt die chirurgische Stimulation auf die akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP) hat. In keiner der 3 Gruppen kam es zu einem Blutdruck- oder Herzfrequenzanstieg. Die Autoren schlossen daraus, daß bei allen 3 Gruppen unter den jeweiligen Anästhesieformen eine ausreichende Suppression von autonomen Reaktionen auf den Schmerzreiz vorlag. Darüber hinaus wurden bei diesen herzchirurgischen Eingriffen auch die MLAEP nicht wesentlich durch den Hautschnitt und die Sternotomie beeinflußt. Insgesamt postulierten die Autoren, daß die stark analgetische Komponente einer hoch dosierten Fentanyl-Anästhesie in der Lage ist, sowohl autonom gesteuerte hämodynamische Reaktionen als auch nozizeptiv vermittelte Veränderungen der akustisch evozierten Potentiale wirksam zu unterdrücken (Schwender, 1994).

Im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen ist die Suppression autonomer Reflexe durch Opioide eines der wesentlichsten Ziele der Anästhesie.

4.1.2 AEP-Signaländerungen bei abnehmender Narkosetiefe

Bis heute existiert keine definierte Methode, die eine Objektivierung der Narkosetiefe am Erfolgsorgan Gehirn zuließe. Es erscheint deshalb sinnvoll, elektrophysiologische Methoden zur Beschreibung von Änderungen des kortikalen Funktionszustands heranzuziehen, und objektivere Parameter zur Erfassung der Narkosetiefe zu untersuchen. Neben verschiedenen evozierten Potentialen (z.B. SEP) sind vor allem die MLAEP Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen zur Narkosetiefe (Newton, 1989; Schwender, 1989; Schwender, 1994).

Dosisabhängige, reversible Supressionen der AEP-Komponenten konnten für viele Medikamente nachgewiesen werden (Heneghan, 1987; Chassard, 1989; Schwender, 1994a). Diese Befunde waren Basis dafür, AEP als Parameter zur Beurteilung der Narksoetiefe zu studieren. In der Charakterisierung von medikamentösen Einflüssen auf das Narkoseniveau, werden spezifisch analgetische von unspezifischen, anästhetischen Effekten unterschieden (Kochs, 1990). Dies ist von besonderer Bedeutung, weil AEP nach den Befunden von Thornton effektiver durch Analgetika als durch Hypnotika supprimiert werden (Thornton, 1991). Es kann angenommen werden, daß nozizeptiv vermittelte Signaländerungen (siehe unten) abhängig vom Anästhesieniveau zur Darstellung kommen und gegebenenfalls dosisabhängig durch ausreichende analgetische Therapie unterdrückt werden können (Schwender, 1994b).

In der vorliegenden Studie gingen die stimulationsvermittelten klinischen Arousal-Phänomene (MAD- und HF-Anstieg) in der Non-Opioid-Gruppe mit einer signifikant stärkeren Zunahme der AEP-Amplituden Na/Pa und Pa/Nb als in der Opioid-Gruppe einher. Es ist anzunehmen, daß der chirurgische Schmerzreiz der supprimierenden Anästhetikawirkung auf die MLAEP entge-

genwirkt, welches als elektrophysiologisches Arousal-Phänomen gedeutet werden kann.

Im Gegensatz zum Amplitudenverhalten blieben die Latenzen bei beiden Gruppen insgesamt unverändert.

Unterstützt durch Befunde von Schwender et al. (Schwender, 1990) ist ursächlich am ehesten eine dosisabhängige Blockierung nozizeptiver Reize wahrscheinlich. Da in unserer Studie eine konstante Narkoseführung vorlag, kann der stärkere Amplitudenanstieg in der Non-Opioid-Gruppe bei sonst unveränderten Bedingungen am ehesten als nozizeptiv vermitteltes Korrelat interpretiert werden, welches durch die Opioid-Gabe abgeschwächt wurde.

Es kann anhand der vorliegenden Befunde jedoch nicht abschließend geklärt werden, ob die chirurgische Stimulation mit einer spezifischen, von verschiedenen Generatoren ausgehenden AEP-Signaländerung einhergeht oder ob die Amplitudenanstiege indirekt Spiegel einer unspezifischen Steigerung der zerebralen Aktivität sind. Vor dem theoretischen Hintergrund, daß AEP nicht selektiv die schmerzleitenden Bahnen erfassen, sondern unspezifische Änderungen der sensorischen Reizverarbeitung anzeigen, sind die hier vorliegenden Amplitudenanstiege als eher nicht spezifisch für Nozizeption anzusehen (Schwender, 1993d).

4.1.3 AEP unter dem Einfluß von Anästhetika

Schwender et al. konnten zeigen, daß es nach Einleitung der Narkose mit 0,2 mg/kg KG Etomidat und Aufrechterhaltung mit 0,8 Vol% Isofluran in Sauerstoff/Lachgas-Gemisch (FiO_2 = 0,5) im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Narkoseeinleitung, zu einer Zunahme der Latenzen und Abnahme der Amplituden der AEP-Komponenten Na und Pa kommt. In einer anderen Gruppe wurde die Narkose statt mit Isofluran/N_2O mit Bolus-Injektionen von Flunitrazepam (5–10 µg/kg KG) und Fentanyl (2,5–5 µg/kg KG) aufrechterhalten. In dieser Gruppe erreichten die Latenzen und Amplituden von Na und Pa nach Abklingen der Wirkung des Indukionsanästhetikums (Etomidat; 0,2 mg/kg KG) wieder die Ausgangswerte vor Narkoseeinleitung. Entsprechend fanden sich eine größere Anzahl intraoperativer Aufwachreaktionen (Extremitätenbewegungen, Husten, Grimassieren). Die Autoren schlossen daraus, daß eine weitgehend erhaltene kortikale Primärantwort in der Flunitrazepam/Fentanyl-Gruppe auf eine unzureichende Reizabschirmung gegenüber der chirurgischen Stimulation hindeutet (Schwender, 1991a).

Heneghan et al. beschrieben 1987, daß es durch ansteigende Dosen von Isofluran (0,6–2,9 Vol% etIso) zu einer dosisabhängigen Zunahme der Latenzen Pa und Nb und zu einer Abnahme der entsprechenden Amplituden kommt (Heneghan, 1987). Vorangegangende Studien von Thornton et al. konnten gleichartige Effekte für Halothan, Enfluran, Etomidate und Althesin zeigen (Thornton, 1983; Thornton, 1984; Thornton, 1985; Thornton, 1986).

Savoia et al. untersuchten 1988 die Wirkung von Propofol (Gruppe 1: 54 µg/kg/min, Gruppe 2: 108 µg/kg/min) auf die Latenz und Amplituden der MLAEP. Sie fanden heraus, daß es gegenüber den Ausgangswerten vor Narkoseeinleitung (Pa: 20,34±1,76 ms; Nb: 28,60±2,9 ms; Pa/Nb: 1,63±0,8 µV) zu einer signifikanten Zunahme der Latenzen und Abnahme der Amplituden kam.

Beide Effekte waren dosisabhängig, so daß es in der Gruppe 1 (54 µg/kg/min Propofol) zu einer Zunahme der Latenzen Pa auf 24,78±2,24 ms und Nb auf 36,26±2,5 ms kam, während die Latenzen in der Gruppe 2 signifikant stärker zunahmen (Pa: 25,74±2,12 ms; Nb: 37,28±2,5 ms). Die Amplituden nahmen auf 0,31 µV (Gruppe 1) bzw. sogar 0,14 µV (Gruppe 2) ab (Savoia, 1988).

Die hier dargestellten Ergebnisse decken sich mit den von uns erhobenen Daten. Gegenüber Normalwerten bei gesunden, wachen Probanden (Maurer, 1990) wurden in unserer Studie nach Narkose-Einleitung, vor der chirurgischen Stimulation verlängerte Latenzen der AEP-Komponenten Na, Pa und Nb beobachtet.

4.2 AEP unter dem Einfluß chirurgischer Schmerzreize

Wie in der hier vorliegenden Studie, konnte Thornton et al. 1988 eine signifikante Zunahme der Amplituden Pa und Nb in Reaktion auf den Hautschnitt feststellen. Eine Änderung der Latenzen blieb jedoch in Übereinstimmung mit den vorliegenden Befunden aus.

Untersucht wurden Patienten die nach Induktion mit 2–4 mg/kg Thiopental mit 0,3 Vol% Halothan in 30% Sauerstoff/Lachgas-Gemisch beatmet wurden. Nach Einsetzen der chirurgischen Stimulation nahm die Amplitude von Nb um 0,2±0,09 µV und die von Pb um 0,22±0,08 µV zu (Thornton, 1988).

Im Gegensatz dazu fanden Schwender et al. in einer 1994 durchgeführten Studie keine solchen Veränderungen. Schwender verglich 3 Gruppen von Patienten die zur Durchführung eines kardiochirurgischen Eingriffs eine Hochdosis-Opioid-Analgesie (1,2 mg/h Fentanyl) kombiniert entweder mit Propofol (4–8 mg/kg/h; n=10), Isofluran (0,6–1,2 Vol% et Iso; n=10) oder Flunitrazepam

(1,2 mg/h; n=10) erhielten. In Reaktion auf den starken chirurgischen Schmerzreiz in Form des Hautschnitts und der Sternotomie konnten keine signifikanten Änderungen der Latenzen und Amplituden der MLAEP gemessen werden (Schwender, 1994d).

Die sich widersprechenden Befunde können auf das unterschiedliche Narkoseregime zurückgeführt werden. Während Thornton eine verhältnismäßig leichte Narkose mit 0,3 Vol% Halothan (MAC 0,29 in 70% Lachgas) ohne Opioid-Substitution durchführte, kann bei Schwender durch die Hochdosis-Analgesie mit Fentanyl (1,2 mg/h) praktisch eine komplette Blockierung der nozizeptiven Afferenzen angenommen werden. In unserer Studie konnte gezeigt werden, daß die Supplementation von Fentanyl in einer Allgemeinanästhesie die Wirkung nozizeptiver Reize auf die MLAEP wirksam abschwächt.

Diese Beobachtungen korrespondieren mit dem klassischen Konzept der Anästhesietiefe, welches einen Zustand des ZNS beschreibt, in dem sich die Dämpfung kognitiver Funktionen mit der Aktivierung durch schmerzhafte Reize die Waage hält. Diese Ergebnisse können als Konsequenz einer funktionellen Abhängigkeit von verschiedenen Sinnesmodalitäten interpretiert werden. So könnte die chirurgische Stimulation und Aktivierung von nozizeptiven Modalitäten zu einer unspezifischen Aktivierung der auditiven Wahrnehmung führen.

4.3 Elektrophysiologische Parameter der neueren Generation

Gajraj untersuchte 1998 12 Patienten die sich einem chirurgischen Hüft- oder Knieersatz in Spinalanästhesie unterziehen mußten. Mittels moderner Anästhesietechnik wurden über eine TCI [9]-gesteuerte Propofolinfusion bei den Patienten wiederholt Übergänge von Wachheit bis zur Bewußtlosigkeit und vice versa ausgelöst. Als Indikator für Wachheit wurden der Lidreflex und die Reaktion auf verbale Kommandos verwendet. Bei allen Patienten wurden während der Untersuchung AEP abgeleitet, und aus dem Roh-EEG die 95% Spektrale Eckfrequenz (SEF), Medianfrequenz (MF) und der Bispektralindex (BIS)[10] berechnet.

Als Schwellenwerte mit einer Spezifität von 100% für einen Zustand der Bewußtlosigkeit ergab sich folgendes: AEP-Index[11], 37 (Sensitivität 52%); BIS, 55 (Sensitivität 15%); SEF, 16 Hz (Sensitivität 9%). Keiner der gemessenen Werte der Medianfrequenz war 100% spezifisch für Bewußtlosigkeit.

Die Autoren kamen zu dem Schluß, daß von den vier EEG-Parametern der AEP-Index am Besten zwischen Wachheit und Bewußtlosigkeit unterscheiden kann (Gajraj, 1998).

Eine andere, von Doi et al. 1997 durchgeführte Studie (Doi, 1997) verglich den AEP-Index, SEF, MF und den BIS bei 10 Patienten die aus einer TCI-ge-

[9]TCI (engl.: target controlled infusion); Über eine spezielle Infusionspumpe wird entsprechend einem pharmakologischen Verteilungsmodell nur soviel Propofol bzw. eines Medikaments infundiert, daß eine bestimmte Plasmakonzentration (target) erreicht wird.

[10]Der Bispektralindex ist ein von der Firma ASPECT Medicals entwickelter EEG-Parameter, der auf einer Bispektralanalyse des EEG-Signals basiert und prospektiv gesammelte EEG-Daten aus verschiedenen Studien miteinbezieht.

[11]Der AEP-Index wird berechnet als die Summe der Quadratwurzel der absoluten Differenz aller aufeinander folgenden 0,56 ms Segmente einer AEP-Welle (Mantzardis, 1997).

steuerten Propofolnarkose erwachten. Als Wachheit wurde das Öffnen der Augen angenommen. Bei allen Patienten wurden die Werte der EEG-Parameter mit der Propofol-Plasmakonzentration korreliert.

Die beste Korrelation bestand beim BIS, während die Werte für SEF und MF sehr schlecht im Bereich von niedrigen Propofol-Plasmakonzentrationen korrelierten. Die Werte für BIS, SEF und MF direkt vor und nach dem Augenöffnen beim Erwachen aus der Narkose unterschieden sich nicht.

Für den AEP-Index war keine Korrelation zur Plasmakonzentration des Propofol festzustellen. Allerdings war der AEP-Index am Besten in der Lage, zwischen Wachheit und Bewußtlosigkeit zu unterscheiden. Die Werte direkt vor dem Erwachen des Patienten waren signifikant kleiner als nach dem Öffnen der Augen.

Das Ergebnis dieser Studie war, daß BIS, SEF und MF eine lineare Korrelation zum Propofol-Plasmaspiegel während der Narkose zeigen, diese Linearität jedoch beim Erwachen aus der Narkose verloren geht. Trotz fehlender Korrelation zum Propofol-Plasmaspiegel war der AEP-Index am Besten in der Lage zwischen Bewußtlosigkeit und Wachheit zu unterscheiden.

Weitere Studien müssen klären, inwieweit unterschiedliche Parameter bei der AEP-Analyse gezielten Fragestellungen zur Einschätzung der Narkosetiefe am nächsten kommen.

4.4 Kritik der Methodik

In der hier vorliegenden Studie wurden die gemessenen evozierten Potentiale erst nach der Untersuchung manuell ausgewertet. Die Beurteilung des Poten-

tialverlaufs während des chirurgischen Eingriffs beschränkte sich auf die dynamischen Veränderungen im Verlauf und die Indentifizierung von Störartefakten. Das hier durchgeführte Analyseverfahren der elektrophysiologischen Daten setzt zwingend die Aufsummierung (averaging) einer Mindestanzahl von Potentialverläufen voraus. Es ergibt sich daraus ein festgelegter Messzeitraum.

Es kann daher nicht sicher ausgeschlossen werden, daß kurzzeitig auftretende Aktivitätsänderungen des ZNS oder dynamische Veränderungen des Potentialverlaufs herausgemittelt bzw. maskiert werden und damit unerkannt bleiben. Während der Untersuchungen am Patienten war eine Quantifizierung der AEP Veränderungen nur grob möglich.

Zur Erfassung dynamischer Änderungen der ZNS-Aktivität eignen sich frequenzanalysierende Parameter wie die spektrale Eckfrequenz (SEF) oder die Bispektralanalyse möglicherweise besser.

4.5 Schlußfolgerung

In Übereinstimmung zum derzeitigen Wissensstand belegen die hier vorliegenden Befunde, daß AEP im Vergleich zu anderen Monitorverfahren zur Einschätzung von Änderungen des Anästhesieniveaus gut geeignet sind, weil akustisch evozierte, kortikale Signale eine weitgehend medikamentenunabhängige Erfassung von unspezifischen anästhetischen und spezifischen analgetischen Effekten möglich erscheinen lassen. Wie in der Literatur gezeigt werden konnte, sind die in der vorliegenden Studie in der Non-Opioid-Gruppe beobachteten Amplitudenerhöhungen der Komponenten Na/Pa und Pa/Nb unter chirurgischer Stimulation am ehesten nozizeptiv vermittelte Signaländerungen. Diese elektrophysiologischen Zeichen einer abnehmenden Narkosetiefe gingen mit

MAD-Anstiegen im Sinne einer klinischen Arousal-Reaktion einher. Diese klinischen Arousal-Reaktionen wurden auch - allerdings schwächer - unter Opioid-Gabe beobachtet. Insgesamt zeigen die Befunde der vorliegenden Untersuchung in Übereinstimmung mit klinischen Beobachtungen zur Beurteilung des Narkoseniveaus, daß stimulationsvermittelte AEP-Signaländerungen durch Opiatgabe abgeschwächt bzw. unterdrückt werden, wobei nicht notwendigerweise auch hämodynamische Reaktionen gleichermaßen blockiert werden.

Inwieweit in der vorliegenden Studie tatsächlich schmerzvermittelte Reaktionen gemessen wurden, kann an Hand der vorliegenden Ergebnisse nicht abschließend beurteilt werden. Deshalb müssen weitere Studien folgen, um den Weg für einen Einsatz von AEP als Narkosemonitor ebnen zu können.

5. Zusammenfassung

Ziel: Die vorliegende Studie untersucht akustisch evozierte Potentiale (AEP) neben den klinischen Parametern als Indikator zur Narkosetiefebestimmung. Im speziellen wurden chirurgisch vermittelte, nozizeptive Effekte (intraoperativer Schmerzreiz, beginnend mit der Hautinzision) auf die AEP-Komponenten im Bereich der mittleren Latenzen (MLAEP) dargestellt.

Methodik: 40 Patienten, die sich einem elektiven allgemeinchirurgischen oder gynäkologischen Eingriff unterziehen mußten, wurden nach Genehmigung durch die Ethikkomission und schriftlicher Einverständniserklärung in die prospektive Studie einbezogen. Alle Patienten erhielten eine intravenöse Narkoseeinleitung mit Propofol, und wurden zur Aufrechterhaltung der Anästhesie mit Isofluran (0,6 Vol%) in Sauerstoff-Lachgas-Gemisch beatmet. Die Patienten der Opioid-Gruppe (n = 20) erhielten zusätzlich 2 µg/kg KG Fentanyl i.v. zur Narkoseeinleitung. Unter konstanter Narkoseführung wurden AEP-Komponenten (Na, Pa und Nb) abgeleitet. Die Auswertung der Latenzen und der peak-to-peak-Amplituden (Na/Pa, Pa/Nb) erfolgte off-line. Besonderes Interesse galt den Signaländerungen der MLAEP unter chirurgischer Stimulation (STIM) im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten in Narkose (BL).

Ergebnisse: MAD-Anstiege ($p<0,05$) gingen mit elektrophysiologischen Signaländerungen einher. In der vorliegenden Untersuchung wurde innerhalb der Non-Opioid-Gruppe ein signifikant stärkerer Amplitudenanstieg ($p<0,05$) der Komponenten Na/Pa und Pa/Nb in Reaktion auf den chirurgischen Schmerzreiz registriert, als in der Opioid-Gruppe. Die Latenzen blieben in beiden Gruppen unbeeinflußt durch Opioide und den chirurgischen Stimulus.

Schlußfolgerung: In Übereinstimmung zum derzeitigen Wissensstand deuten die hier vorliegenden Befunde darauf hin, daß AEP zur Einschätzung von wechselnden Anästhesieniveaus gut geeignet sein könnten, da akustisch evozierte, kortikale Signale eine weitgehend medikamentenunabhängige Erfassung von unspezifischen anästhetischen und spezifischen analgetischen Effekten möglich erscheinen lassen. Wie in der vorliegenden Studie gezeigt werden konnte, sind die in der Non-Opioid-Gruppe beobachteten Amplitudenerhöhungen der Komponenten Na/Pa und Pa/Nb unter chirurgischer Stimulation am ehesten durch den chirurgischen Schmerzreiz vermittelte Signaländerungen. Diese als elektrophysiologische Arousal-Reaktionen zu verstehende Signaländerungen gingen mit MAD-Anstiegen im Sinne einer Abnahme der klinischen Narkosetiefe einher. Dabei wurden klinische Arousal-Reaktionen - jedoch signifikant schwächer - auch unter Opioid-Gabe beobachtet, während eine spezifische Aktivierung akustischer Leitungsbahnen blockiert war. Insgesamt zeigen die Befunde der vorliegenden Untersuchung in Übereinstimmung zu klinischen Beobachtungen zur Beurteilung des Narkoseniveaus, daß MAD-Anstiege mit AEP-Amplitudenanstiegen einhergehen (Non-Opioid-Gruppe) und daß selbst bei einer Blockierung der reizevozierten AEP-Antworten nicht notwendigerweise auch die hämodynamische Reaktion blockiert ist (Opioid-Gruppe).

Inwieweit in der vorliegenden Studie tatsächlich schmerzvermittelte Reaktionen gemessen wurden, kann an Hand der vorliegenden Ergebnisse nicht abschließend beurteilt werden. Vielmehr muß davon ausgegegangen werden, daß chirurgische Schmerzreize zu einer unspezifischen Aktivierung des ZNS führen. Es müssen weitere Studien folgen, um den Weg für einen Einsatz von AEP als Narkosemonitor ebnen zu können.

6. Literaturverzeichnis

1. Encyclopædia Britannica. Anesthetic. The New Encyclopædia Britannica. 15th Edition 1, 397–398, 1989

2. Aitkenhead, A. R., Lin, E. S., & Thomas, D.: Relationship between lower oesophageal contractility and clinical signs of light anesthesia. Anesthesiology 67, A671, 1987

3. Allison, T., Goff, W. R., Lyons, W. B., et al.: Origin of early auditory evoked potentials in man: effects of barbiturate anesthesia. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 31, 415, 1971

4. Artusio, J. F.: Ether analgesia during major surgery. Journal of the American Medical Association 157, 33–36, 1955

5. Bando, K., Komatsu, T., & Shimada, Y.: Correlation between electroencephalogram and instantaneous heart rate under deep sevofluran anesthesia. Anesthesiology 79, A459, 1993

6. Bennett, H. L.: Influencing the brain with information during general anaesthesia: A theory of »unconcious heraing«. Memory and Awareness in Anaesthesia 50–56, 1990

7. Bennett, H. L.: Patterned facial EMG during general anesthesia: a sensitive and specific monitor of depth of anesthesia. Anesthesiology 77, A503, 1992

8. Bennett, H. L.: F.A.C.E.: A sensitive and specific monitor for the adequacy »depth« of anesthesia. Memory and Awareness in Anaesthesia 322–332, 1993

9. Chassard, D., Joubaud, A., Colson, A., et al.: Auditory evoked potentials during propofol anaesthesia in man. Br J Anaesth 62(5), 522–526, 1989

10. Cogliolo, P., Romano, V., Villani, R., et al.: Anaesthesia, awareness and memory: a study of objective methods. Memory and Awareness in Anaesthesia 144–149, 1990

11. Couture, L. J., Greenwald, B., & Edmonds, H. L.: Detection of responsiveness during anaesthesia. Memory and Awareness in Anaesthesia 320–329, 1990

12. Cox, P. N., & White, D. C.: Do oesophageal contractions measure »depth« of anaesthesia. British Journal of Anaesthesia 58, 131P–132P, 1986

13. Doi, M., Gajraj, R. J., Mantzaridis, H., et al.: Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index [see comments]. Br J Anaesth 78(2), 180–184, 1997

14. Edmonds, H. L., Stolzy, S. L., & Couture, L. J.: Surface electromyography during low vigilance states. Consciousness, Awareness and Pain in General Anaesthesia 89–98, 1987

15. Evans, J. M.: Clinical signs and autonomic responses. Consciousness, Awareness and Pain in General Anaesthesia 18–33, 1987a

16. Evans, J. M., Bithell, J. F., & Vlachonikolis, I. G.: Relationship between lower oesophageal contractility, clinical signs and halothan concentration during general anaesthesia and surgery in man. British Journal of Anaesthesia 59, 1346–1355, 1987b

17. Gajraj, R. J., Doi, M., Mantzaridis, H., et al.: Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. Br J Anaesth 80(1), 46–52, 1998

18. Gibbs, F. A., Gibbs, E., & Lennox, W. G.: Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. Archives of Internal Medicine 60, 154–166, 1937

19. Guedel, A. E.: Signs of anesthesia. In: Inhalation anesthesia: a fundamental guide 21–39, 1937

20. Heneghan, C. P., Thornton, C., Navaratnarajah, M., et al.: Effect of isoflurane on the auditory evoked response in man. Br J Anaesth 59(3), 277–282, 1987

21. Herregods, L., & Rolly, G.: The EMG, the EEG zero crossing frequency and mean integrated voltage analysis during sleep and anesthesia. Consciousness, Awareness and Pain in General Anaesthesia 83–88, 1987

22. Hilgenberg, J. C.: Intraoperative awareness during high-dose fentanyl-oxygen anesthesia. Anesthesiology 54, 341–343, 1981

23. James, M. F. M., Thornton, C., & Jones, J. G.: Halothane anaesthesia changes the early components of the auditory response in man. British Journal of Anaesthesia 54, 787P, 1982

23. Jordan, C., Journal of Medical Engeneering & Technology, 77–79,

March June 1995

24. Kenny, G. N. C., McFadzean, W., Mantzaridis, H., et al.: Closed-loop control of anesthesia. Anesthesiology 77, A328, 1992

25. Kenny, G. N. C., Davies, F. W., Mantzaridis, H., et al.: Transition between consciousness and unconsciousness during anesthesia. Anesthesiology 79, A330, 1993

26. Kochs, E., Schulte am Esch, J., Treede, R. D., et al.: Evoked cerebral potentials to painful stimulation during general anesthesia. Advances in pain research and therapy 99–105, 1990

27. Komatsu, T., Kimura, T., Sato, K., et al.: Isoflurane decreases fractal dimensionality of heart rate variability. Anesthesiology 79, A1243, 1993

28. Kulli, J., & Koch, C.: Does anesthesia cause loss of consciousness ? Trends in Neuroscience 14(1), 6–10, 1991

29. Lang, E., Bennett, H., Sebel, P., et al.: Comparison of bispectral EEG (BIS), facial electromyography (FACE), and hemodynamic responses as predictors of loss and return of consciousness following propofol. Anesthesiology 81, A475, 1994

30. Madler, C., Keller, I., Schwender, D., et al.: Sensory information processing during general anaesthesia: effect of isoflurane on auditory evoked neuronal oscillations. Br J Anaesth 66(1), 81–87, 1991

31. Mantzardis,H. , Kenny, G.N.C.: , Auditory evoked potential index. A quantitative measure of changers in auditory evoked potentials during general anesthesia, Anaesthesia, 1997 , 52:1030–1036}

31. Mark, J. B., & Greenberg, L. M.: Intraoperative awareness and hypertensive crisis during high-dose fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia. Anesthesia Analgesia 62, 698–700, 1983

32. Maslana, E. S., Watt, R. C., Gale, A. A., et al.: A correlation of anesthetic level and heart rate spectral analysis during sevofluran anesthesia. Anesthesiology 79, A1242, 1993

33. Maurer, K., Lowitzsch, K., & Stöhr, M.: Evozierte Potentiale, Atlas mit Einführung. 20, 1990

34. Mendel, M. I., & Hosick, E. C.: Effects of secobarbital on the early components of the auditory evoked potentials. Revue de Laryngologie 96, 178–184, 1975

35. Merkel, G., & Eger, E. I.: A comparative study of halothane and halo-

propane anesthesia. Anesthesiology 24, 346–355, 1963

36. Mummaneni, N., Rao, T. L. K., & Montoya, A.: Awareness and recall with high-dose fentanyl-oxygen anesthesia. Anesthesia Analgesia 59, 948–949, 1980

37. Newton, D. E., Thornton, C., Creagh Barry, P., et al.: Early cortical auditory evoked response in anaesthesia: comparison of the effects of nitrous oxide and isoflurane. Br J Anaesth 62(1), 61–65, 1989

38. Pacelli, G. D., Cullen, B. F., & Starr, A.: Effects of thiopental and ketamine on middle latency auditory evoked responses. Anesthesiology 59, A366, 1983

39. Picton, T. W., Hillyard, S. A., Krausz, H. I., et al.: Human Auditory Evoked Potentials. I: Evaluation of Components. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 36, 179–190, 1974

40. Pomfrett, C. J. D., Barrie, J. R., & Healy, T. E. J.: Respiratory sinus arrhythmia: an index of light anesthesia. British Journal of Anaesthesia 71, 212–217, 1993

41. Rampil, I. J., & Matteo, R. S.: Changes in EEG spectral edge frequency correlate with the hemodynamic response to laryngoscopy and intubation. Anesthesiology 67(1), 139–142, 1987

42. Rampil, I. J.: Is MAC testing a spinal reflex ? Anesthesiology 79, A422, 1993a

43. Rampil, I. J., Mason, P., & Singh, H.: Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. Anesthesiology 78(4), 707–712, 1993b

44. Richardson, R. G.: Encyclopædia Britannica. Medicine. The New Encyclopædia Britannica. 15th Edition 23, 884–939, 1989

45. Russell, I. F.: Comparison of wakefulness with two anaesthetic regimes. British Journal of Anaesthesia 58, 965–968, 1986

46. Russell, I. F.: The isolated forearm technique: relationship between movement and clinical indices. Memory and Awareness in Anaesthesia 316–319, 1990

47. Savoia, G., Esposito, C., Belfiore, F., et al.: Propofol infusion and auditory evoked potentials. Anaesthesia 43 Suppl, 46–49, 1988

47. Schmidt,R.F., Thews,G., Physiologie des Menschen, Springer-Verlag, 132–134, 1990

48. Schwender, D., Klasing, S., Keller, I., et al.: [Sensory information processing during general anesthesia. The effect of propofol and ketamine on mid-latency auditory evoked potentials]. Anaesthesist 38(12), 664–672, 1989

49. Schwender, D., Keller, I., Klasing, S., et al.: [Middle-latency auditory evoked potentials during high-dose opioid analgesia]. Anaesthesist 39(6), 299–305, 1990

50. Schwender, D., Keller, I., Schlund, M., et al.: [Acoustic evoked potentials of medium latency and intraoperative wakefulness during anesthesia maintenance using propofol, isoflurane and flunitrazepam/fentanyl]. Anaesthesist 40(4), 214–221, 1991a

51. Schwender, D., Madler, C., Keller, I., et al.: Propofol supresses neuronal oscillations in auditory evoked potentials. Anesthesia Analgesia 72, S241, 1991b

52. Schwender, D., Klasing, S., Faber-Züllig, E., et al.: Midlatency auditory evoked potentials and intraoperative wakefulness during general anesthesia with propofol, isoflurane and flunitrazepam/fentanyl. Memory and Awareness in Anaesthesia 416–429, 1993a

53. Schwender, D., Klasing, S., Madler, C., et al.: Mid-latency auditory evoked potentials during ketamine anaesthesia in humans. Br J Anaesth 71(5), 629–632, 1993b

54. Schwender, D., Madler, C., Keller, I., et al.: Midlatency auditory evoked potentials indicate wakefulness during Cesarean section. Memory and Awareness in Anaesthesia 333–342, 1993c

55. Schwender, D., Rimkus, T., Haessler, R., et al.: Effects of increasing doses of alfentanil, fentanyl and morphine on mid-latency auditory evoked potentials. Br J Anaesth 71(5), 622–628, 1993d

56. Schwender, D., Golling, W., Klasing, S., et al.: Effects of surgical stimulation on midlatency auditory evoked potentials during general anaesthesia with propofol/fentanyl, isoflurane/fentanyl and flunitrazepam/fentanyl. Anaesthesia 49(7), 572–578, 1994a

57. Schwender, D., Haessler, R., Klasing, S., et al.: Mid-latency auditory evoked potentials and circulatory response to loud sounds. Br J Anaesth 72(3), 307–314, 1994b

58. Schwender, D., Kaiser, A., Klasing, S., et al.: [Anesthesia with flunitrazepam/fentanyl and isoflurane/fentanyl. Unconscious perception and mid-laten-

cy auditory evoked potentials]. Anaesthesist 43(5), 289–297, 1994c

59. Schwender, D., Kaiser, A., Klasing, S., et al.: Midlatency auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery [see comments]. Anesthesiology 80(3), 493–501, 1994d

60. Sebel, P. S.: Evaluation of anaesthetic depth. Br J Hosp Med 38(2), 116–17,, 1987

61. Snow, J.: On the Inhalation of the Vapour of Ether. London: John Churchill 1847

62. Thornton, C., Catley, D. M., Jordan, C., et al.: Enflurane anaesthesia causes graded changes in the brainstem and early cortical auditory evoked response in man. British Journal of Anaesthesia 55, 479–486, 1983

63. Thornton, C., Heneghan, C. P. H., James, M. F. M., et al.: Effects of halothane or enflurane with controlled ventilation on auditory evoked potentials. British Journal of Anaesthesia 56, 315–323, 1984

64. Thornton, C., Heneghan, C. P., Navaratnarajah, M., et al.: Effect of etomidate on the auditory evoked response in man. Br J Anaesth 57(6), 554–561, 1985

65. Thornton, C., Heneghan, C. P., Navaratnarajah, M., et al.: Selective effect of althesin on the auditory evoked response in man. Br J Anaesth 58(4), 422–427, 1986

66. Thornton, C., Konieczko, K., Jones, J. G., et al.: Effect of surgical stimulation on the auditory evoked response. Br J Anaesth 60(4), 372–378, 1988

67. Thornton, C., Barrowcliffe, M. P., Konieczko, K. M., et al.: The auditory evoked response as an indicator of awareness. Br J Anaesth 63(1), 113–115, 1989

68. Thornton, C.: Evoked potentials in anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 8(2), 89–107, 1991

69. Tunstall, M. E.: Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section. British Medical Journal 13211321, 1977

Danksagung

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. J. Schulte am Esch danken, daß er mir diese Dissertation ermöglicht und mich schon während meines Studiums in seine Klinik integriert hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. P. Bischoff für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, für wertvolle und kompetente Anleitung und auch für ihre Kritik, die mich stets motiviert hat.

Widmen möchte ich diese Arbeit meinen Eltern, die mich stets in meinen Zielen bestärkt, und einen aufrechten Menschen aus mir gemacht haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Andreas Meyer
Geburtsdatum	18. Januar 1970
Geburtsort	Hamburg
Eltern	Renate Meyer, geb. Kahnt, Hausfrau
	Klaus-Dieter Meyer, Feinmechanikermeister

Schulbildung

1976–1980	Grundschule Grumbrechtstraße, Hamburg
1980–1989	Gesamtschule Harburg, Hamburg
1989	Abitur

Studium

1991	Studium der Medizin an der Universität Hamburg
1993	Physikum
1994	1. Staatsexamen
1997	2. Staatsexamen
1998	3. Staatsexamen

Praktika

1992	Abteilung für Pädiatrie, Krankenhaus Mariahilf, Hamburg
1995	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
1995	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
1995	Innere Medizin, Victoria Hospital, Mahé, Seychelles

1996	Praxis für Radiologie, Dr. Zeitler, Hamburg
1997	Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
1997	Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Kernklinik, Station für Infektiologie Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
1997	Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Abteilung für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
1997	Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Abteilung für Allgemeinchirurgie Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
1998	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Beruflicher Werdegang

1998–1999	Arzt im Praktikum, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
seit 1999	Assistenzarzt und wissenschaftl. Mitarbeiter, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Patient (Non-Opioid)	Na (BL) (ms)	Na (STIM) (ms)	Δ Na (ms)	Pa (BL) (ms)	Pa (STIM) (ms)	Δ Pa (ms)	Nb (BL) (ms)	Nb (STIM) (ms)	Δ Nb (ms)
1	26	26	0	36	43	7	56	62	6
2	26	26	0	43	39	-4	58	64	6
3	26	26	0	44	36	-8	61	53	-8
4	23	24	1	40	44	4	56	59	3
5	24	23	-1	38	41	3	58	56	-2
6	22	22	0	49	36	-13	62	56	-6
7	20	22	2	33	44	11	49	62	13
8	27	25	-2	51	35	-16	71	57	-14
9	25	25	0	43	48	5	67	72	5
10	20	24	4	37	30	-7	54	53	-1
11	22	22	0	36	44	8	57	63	6
12	21	22	1	34	37	3	50	57	7
13	22	24	2	33	39	6	42	68	26
14	23	23	0	42	43	1	66	57	-9
15	19	18	-1	33	30	-3	60	46	-14
16	30	14	-16	50	30	-20	68	52	-16
17	22	19	-3	40	38	-2	59	55	-4
18	22	21	-1	37	36	-1	55	50	-5
19	23	20	-3	51	31	-20	69	48	-21
20	22	19	-3	36	33	-3	59	48	-11
Median	23	23	0	39	38	-2	59	57	-3
25% Quantil	22	20	-1	36	35	-8	56	53	-10
75% Quantil	25	24	0	43	43	5	63	62	6

Tab. 3: AEP-Latenzen der Non-Opioid-Gruppe, angegeben sind die Werte vor (BL) und nach (STIM) chirurgischer Stimulation und die Abweichungswerte (ΔNa, ΔPa, ΔNb), jeweils mit Median, 25%- und 75%-Quantil.

Patient (Opioid)	Na (BL) (ms)	Na (STIM) (ms)	Δ Na (ms)	Pa (BL) (ms)	Pa (STIM) (ms)	Δ Pa (ms)	Nb (BL) (ms)	Nb (STIM) (ms)	Δ Nb (ms)
21	22	22	0	33	30	-3	55	55	0
22	21	22	1	35	30	-5	53	45	-8
23	24	26	2	44	48	4	66	68	2
24	23	23	0	41	27	-14	56	48	-8
25	24	24	0	40	49	9	63	64	1
26	26	26	0	42	49	7	59	66	7
27	24	26	2	39	39	0	66	46	-20
28	24	26	2	37	46	9	55	57	2
29	22	22	0	33	30	-3	54	45	-9
30	36	17	-19	54	29	-25	76	50	-26
31	22	22	0	33	38	5	45	57	12
32	21	21	0	32	35	3	51	54	3
33	26	25	-1	44	38	-6	59	52	-7
34	25	22	-3	40	39	-1	56	57	1
35	20	20	0	43	43	0	60	62	2
36	22	20	-2	46	35	-11	64	51	-13
37	22	18	-4	40	33	-7	57	50	-7
38	22	23	1	41	43	2	56	57	1
39	22	21	-1	36	37	1	50	51	1
40	30	22	-8	43	32	-11	58	45	-13
Median	23	22	0	40	38	-1	57	53	1
25% Quantil	22	21	-1	36	32	-6	55	50	-8
75% Quantil	24	24	0	43	43	3	61	57	2

Tab. 4: AEP-Latenzen der Opioid-Gruppe, angegeben sind die Werte vor (BL) und nach (STIM) chirurgischer Stimulation und die Abweichungswerte (ΔNa, ΔPa, ΔNb), jeweils mit Median, 25%- und 75%-Quantil.

Patient (Non-Opioid)	Na/Pa (BL) (µV)	Na/Pa (STIM) (µV)	Δ Na/Pa (µV)	Pa/Nb (BL) (µV)	Pa/Nb (STIM) (µV)	Δ Pa/Nb (µV)
1	0,12	0,22	0,10	0,14	0,24	0,10
2	0,19	0,43	0,24	0,15	0,38	0,23
3	0,27	0,61	0,34	0,27	0,69	0,42
4	0,33	0,62	0,29	0,25	0,52	0,27
5	0,25	0,65	0,40	0,19	0,66	0,47
6	0,26	0,27	0,01	0,29	0,25	-0,04
7	0,40	0,45	0,05	0,34	0,46	0,12
8	0,16	0,41	0,25	0,11	0,33	0,22
9	0,30	0,94	0,64	0,32	0,88	0,56
10	0,11	0,33	0,22	0,10	0,28	0,18
11	0,43	1,25	0,82	0,43	1,38	0,95
12	0,83	0,95	0,12	0,92	0,73	-0,19
13	0,12	0,37	0,25	0,13	0,33	0,20
14	0,17	0,26	0,09	0,20	0,27	0,07
15	0,31	0,29	-0,02	0,23	0,20	-0,03
16	0,44	0,38	-0,06	0,42	0,32	-0,10
17	0,29	0,52	0,23	0,22	0,42	0,20
18	0,80	1,40	0,60	0,70	1,06	0,36
19	0,52	0,34	-0,18	0,35	0,63	0,28
20	0,58	0,80	0,22	0,46	0,76	0,30
Median	0,30	0,44	0,23	0,26	0,44	0,21
25 % Quantil	0,19	0,34	0,08	0,18	0,31	0,09
75 % Quantil	0,43	0,69	0,30	0,37	0,70	0,32

Tab. 5: AEP-Amplituden der Non-Opioid-Gruppe, angegeben sind die Werte vor (BL) und nach (STIM) chirurgischer Stimulation und die Abweichungswerte (ΔNa/Pa, ΔPa/Nb), jeweils mit Median, 25%- und 75%-Quantil.

Patient (Opioid)	Na/Pa (BL) (µV)	Na/Pa (STIM) (µV)	Δ Na/Pa (µV)	Pa/Nb (BL) (µV)	Pa/Nb (STIM) (µV)	Δ Pa/Nb (µV)
21	0,23	0,18	-0,05	0,17	0,25	0,08
22	0,22	0,14	-0,08	0,27	0,15	-0,12
23	0,55	0,33	-0,22	0,57	0,33	-0,24
24	0,16	0,25	0,09	0,17	0,25	0,08
25	0,39	0,24	-0,15	0,23	0,17	-0,06
26	0,48	0,60	0,12	0,38	0,44	0,06
27	0,14	0,34	0,20	0,14	0,41	0,27
28	0,11	0,29	0,18	0,09	0,24	0,15
29	0,30	0,21	-0,09	0,26	0,23	-0,03
30	0,29	0,41	0,12	0,35	0,32	-0,03
31	0,16	0,28	0,12	0,16	0,33	0,17
32	0,18	0,33	0,15	0,17	0,37	0,20
33	0,90	0,24	-0,66	0,84	0,30	-0,54
34	0,34	1,02	0,68	0,24	0,88	0,64
35	0,26	0,29	0,03	0,29	0,39	0,10
36	0,27	0,48	0,21	0,24	0,43	0,19
37	0,29	0,51	0,22	0,36	0,49	0,13
38	0,21	0,17	-0,04	0,23	0,16	-0,07
39	0,30	0,34	0,04	0,26	0,32	0,06
40	0,14	0,20	0,06	0,14	0,23	0,09
Median	0,27	0,29	0,08	0,24	0,32	0,08
25 % Quantil	0,18	0,22	-0,06	0,17	0,24	-0,04
75 % Quantil	0,31	0,36	0,16	0,31	0,40	0,16

Tab. 6: AEP-Amplituden der Opioid-Gruppe , angegeben sind die Werte vor (BL) und nach (STIM) chirurgischer Stimulation und die Abweichungswerte (ΔNa/Pa, ΔPa/Nb), jeweils mit Median, 25%- und 75%-Quantil.

Patienten (Non-Opioid)	MAD (BL) (mmHg)	MAD (STIM) (mmHg)	Δ MAD (mmHg)	HR (BL) Schläge/min	HR (STIM) Schläge/min	Δ HR Schläge/min
1	76	89	12	61	63	2
2	84	96	13	70	73	3
3	78	101	23	68	95	27
4	114	134	20	80	92	12
5	67	79	13	63	63	0
6	65	87	22	55	76	21
7	75	98	23	70	84	15
8	100	102	2	73	75	2
9	83	109	26	61	70	9
10	63	88	25	80	104	24
11	63	88	25	80	104	24
12	60	68	8	59	68	9
13	84	95	11	69	78	9
14	105	116	11	85	80	-5
15	83	88	5	86	86	0
16	96	109	13	84	82	-2
17	76	91	15	75	89	15
18	79	104	26	84	87	3
19	84	89	5	71	62	-9
20	71	87	17	52	70	18
Mittelwert	80	96	16	71	80	9
± Stabw	15	14	8	10	13	10

Tab. 7: Hämodynamische Parameter der Non-Opioid-Gruppe, angegeben sind die Werte vor (BL) und nach (STIM) chirurgischer Stimulation und die Abweichungswerte (ΔMAD, ΔHF), jeweils mit Mittelwert und Standardabweichung.

Patienten (Opioid)	MAD (BL) (mmHg)	MAD (STIM) (mmHg)	Δ MAD (mmHg)	HR (BL) Schläge/min	HR (STIM) Schläge/min	Δ HR Schläge/min
21	92	94	2	55	59	4
22	65	73	8	51	51	-1
23	85	95	10	64	59	-5
24	98	104	6	61	59	-2
25	74	88	14	50	57	7
26	92	88	-5	79	58	-21
27	70	80	11	95	96	1
28	80	85	5	62	66	4
29	84	102	18	87	89	2
30	61	61	0	47	50	3
31	75	83	8	65	63	-2
32	59	63	4	55	57	2
33	78	75	-3	79	76	-4
34	74	83	9	38	43	5
35	119	129	10	89	90	1
36	76	84	8	54	63	9
37	78	96	18	65	85	19
38	75	112	37	53	60	7
39	89	96	7	66	66	1
40	82	95	13	73	73	0
Mittelwert	80	89	9	64	66	2
± Stabw	14	16	9	15	14	7

Tab. 8: Hämodynamische Parameter der Opioid-Gruppe , angegeben sind die Werte vor (BL) und nach (STIM) chirurgischer Stimulation und die Abweichungswerte (ΔMAD, ΔHF), jeweils mit Mittelwert und Standardabweichung.

Patienten (Non-Opioid)	Alter (Jahre)	Geschlecht (m/w)	Gewicht (kg)	ASA (I–V)	Diagnose	Operation
1	60	w	95	II	Eileiterobstruktion	Laparoskopie
2	58	w	75	II	Cholezystolithiasis	Laparotomie
3	28	m	52	I	Appendizitis	Laparotomie
4	57	w	68	II	Rektumkarzinom	Laparotomie
5	57	m	107	II	Prostatahyperplasie	Laparotomie
6	34	w	60	I	Hepatozellulläres Karzinom	Laparotomie
7	56	m	85	II	Sigmakarzinom	Laparotomie
8	49	m	79	II	terminales Nierenversagen	Laparotomie
9	60	m	83	II	Hepatozellulläres Karzinom	Laparotomie
10	52	w	79	II	terminales Nierenversagen	Laparotomie
11	21	m	63	I	Appendizitis	Laparotomie
12	40	w	58	II	Leistenhernie	Laparotomie
13	56	w	93	II	Mammakarzinom	Ablatio mammae
14	55	w	60	I	Cholezystolithiasis	Laparoskopie
15	31	w	56	I	Leistenhernie	Laparotomie
16	55	w	62	I	Mammakarzinom	Ablatio mammae
17	41	w	65	I	Pankreaskarzinom	Laparotomie
18	43	w	59	II	Eileiterobstruktion	Laparoskopie
19	23	w	52	I	Cholelithiasis	Laparoskopie
20	36	w	58	II	Lebermetastasen	Laparotomie
Mittelwert	46		70			
± Stabw	13		16			

Tab. 9: Demographische Daten der Non-Opioid-Gruppe , angegeben sind Alter, Geschlecht, Gewicht, ASA-Klassifikation, Diagnose und Art des operativen Eingriffs. Für Alter und Gewicht sind Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

Patienten (Opioid)	Alter (Jahre)	Geschlecht (m/w)	Gewicht (kg)	ASA (I–V)	Diagnose	Operation
21	58	w	55	II	Mammakarzinom	Ablatio mammae
22	27	w	61	I	Portiodysplasie	Konisation
23	32	w	62	I	Portiodysplasie	Konisation
24	43	m	85	I	Leistenhernie	Laparotomie
25	65	w	63	II	Leistenhernie	Laparotomie
26	49	m	98	II	anovaginaler Abszeß	Laparotomie
27	21	w	53	I	Appendizitis	Laparotomie
28	23	w	56	I	Portiodysplasie	Konisation
29	40	m	67	II	Leistenhernie	Laparotomie
30	57	m	70	II	Nierenzellkarzinom	Laparotomie
31	41	w	70	I	Uteruskarzinom	Laparotomie
32	39	w	60	I	Uterusmyom	Laparotomie
33	31	w	85	I	Eileiterobstruktion	Laparoskopie
34	54	w	85	II	Magenkarzinom	Laparotomie
35	37	w	80	I	Cholezystolithiasis	Laparoskopie
36	51	w	70	II	Leistenhernie	Laparotomie
37	40	w	61	I	Sigmakarzinom	Laparotomie
38	48	m	80	II	Appendizitis	Laparotomie
39	58	w	76	II	Mammakarzinom	Ablatio mammae
40	31	w	100	II	Mammakarzinom	Ablatio mammae
Mittelwert	42		72			
± Stabw	13		14			

Tab. 10: Demographische Daten der Opioid-Gruppe, angegeben sind Alter, Geschlecht, Gewicht, ASA-Klassifikation, Diagnose und Art des operativen Eingriffs. Für Alter und Gewicht sind Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe und daß ich die Dissertation bisher keinem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.