Klinik und Poliklink für Anästhesiologie

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Martinistrasse 52

20246 Hamburg

Direktor: Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz

# Prospektive Prozessanalyse und pharmakoökonomische Untersuchung in der Kardioanästhesie unter Verwendung des Narcotrend-Monitors zur Beurteilung der Narkosequalität

# Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von
Florian Gebauer
aus Hamburg

Hamburg 2010

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg am: 01.11.2010

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen

Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. Patrick Friederich

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Udo Schumacher

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. pol. K. Wegscheider

1.Einleitung.	5
2.Narkosetiefe und Awareness	5
3. Anästhesie in der Herzchirurgie	9
4.Narcotrend während der Hypothermie	11
5.Prozessevaluation in der Anästhesie	11
6.Fragestellung	13
7.Material und Methoden	14
8. Aufklärung und Zustimmung des Patienten	14
9.Patientenrekrutierung	14
10.Rahmenbedingungen	15
11.Untersuchungsablauf	15
12.Eingesetzte Narkoseverfahren	17
13.Narcotrend Zielwerte	21
14. Verlaufsprotokoll	21
15.Datenaquisition	22
16.Narcotrend EEG-Monitor	23
17. Darstellung der Ergebnisse und statistische Auswertung	26
18.Ergebnisse.	28
19.Demographische Daten	28
20.Gruppenvergleiche	28
21.Postoperatives Interview	43
22.Narcotrend-Monitor in der intraoperativen Überwachung	47
23.Kritische Vorkommnisse	54
24.Kostenkalkulationen für Narkoseregime	55
25.Diskussion und Ausblick	59
26. Auswahl der Narkosemedikamente	59
27. Volatile Anästhetika in der Kardioanästhesie	62
28.Der Narcotrend-Monitor in der Kardioanästhesie	63
29.Postoperatives Interview nach intraoperativen Ereignissen	70
30.Prozessanalytische und pharmakoökonomische Bedeutung	71

31.Zusammenfassung	78
32.Abkürzungsverzeichnis	80
33.Quellenverzeichnis	81
34.Anlagen	90
35.Anlage A	90
36.Anlage B	91
37 Lebenslauf	93

Anmerkungen
Narcotrend® ist ein geschütztes Warenzeichen der MT MonitorTechnik GmbH & Co. KG,
Bad Bramstedt. Zur besseren Übersicht wird im Folgenden auf die Kennzeichnung als

Warenzeichen verzichtet. BIS-Monitor® ist ein geschütztes Warenzeichen der Firma Aspect Medical Systems, Norwood, USA. Zur besseren Übersicht wird im Folgenden auf die Kennzeichnung als Warenzeichen verzichtet.

# 1. Einleitung

#### 1.1. Narkosetiefe und Awareness

Die Art einer Allgemeinanästhesie kann heutzutage anhand vier verschiedener Merkmale charakterisiert werden: Hypnose, Analgesie, Muskelrelaxation und vegetativer Dämpfung. Bereits Güdel beobachtete im Jahr 1920 anhand von Äthernarkosen, dass mit zunehmender Ätherkonzentration die Tiefe der Narkose steigt [27]. Hiernach definierte er vier Narkosestadien, welche später in weitere Unterstadien unterteilt wurden. Diese Einteilung war für die behandelnden Ärzte zu damaliger Zeit eine wichtige Grundlage zur Einschätzung der Narkosetiefe [27]. Eine bedeutende Einschränkung erlangte diese Art der Narkosetiefenabschätzung jedoch mit der klinischen Einführung von Muskelrelaxantien ab 1942. Von diesem Zeitpunkt an war es nunmehr nicht mehr möglich aufgrund von Abwehrbewegung, Würgereflexen und anderen somatischen Parametern auf die Tiefe der Narkose zu schließen.

Nach Güdels Schema spielte zusätzlich die Größe der Pupille zur Abschätzung der vegetativen Stimulation eine große Rolle. Mit der Einführung von Opioiden, welche eine direkte Wirkung auf den Pupillendurchmesser haben, konnte dieser Parameter zur Abschätzung der Narkosetiefe ebenfalls nicht mehr herangezogen werden.

Um klinische Anhaltspunkte für die Narkosetiefe zu erlangen werden heutzutage anstelle motorischer Reaktionen oftmals vegetative Reflexe herangezogen, wie zum Beispiel Veränderungen in hämodynamischen Funktionsparametern. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass die hämodynamische Reaktionen nicht mehr als einen vagen Anhalt für die Narkosetiefe liefern, da sie sehr großen interindividuellen Unterschieden unterliegen und darüber hinaus stark durch Medikamente oder Vorerkrankungen beeinflussbar sind. Beispielsweise schränkt eine dauerhafte Blockade von ß-Rezeptoren herzkranker Patienten vegetative Reaktionen in Form einer Herzfrequenzsteigerungen stark ein, wodurch eine eventuell intraoperativ auftretende schmerzbedingte Tachykardie nicht erkannt werden kann.

Äthernarkosen - wie von Güdel beschrieben - gehören lange der Vergangenheit an. Heutzutage werden Narkosen mittels einer Kombination verschiedenster Medikamente durchgeführt. Jedes dieser Medikamente hat einen eigenen Wirkort und damit

verbunden eine eigene Wirkung. Dementsprechend ist der Begriff der Narkosetiefe wahrscheinlich für moderne Narkosen keine präzise Beschreibung mehr.

Schwarz und Mitarbeiter empfehlen daher statt von Narkosetiefe von verschiedenen Blöcken zu sprechen [84]. Sie definierten vier Blöcke: den mentalen Block (Blockade von Bewusstsein und Erinnerung), den sensorischen Block (Blockade der Schmerzperzeption), den motorischen Block (Blockade der Muskelspannung und Bewegungsantwort) sowie den reflektorischen Block (Blockade der neurovegetativen und kardiozirkulatorischen Reaktivität).

Das Problem eines nicht ausreichenden mentalen Blocks geht mit intraoperativer Wachheit einher (Awareness). Es sind Patientenkollektive beschrieben in denen Awareness gehäuft auftritt. Ein hohes Risiko besteht, wenn aufgrund von Begleiterkrankungen oder anderen Umständen nur sehr geringe Anästhetikakonzentrationen eingesetzt werden können, so zum Beispiel bei geburtshilflichen oder herzchirurgischen Operationen. Die Dosislimitierung beruht auf dem Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Medikamente, zum Beispiel in Form von ausgeprägter Hypotension oder postpartaler Asphyxie. In einer Untersuchung an herzchirurgischen Patienten berichteten mehr als 1% der Befragten Erinnerungen an intraoperative Ereignisse [73]. Eine im Jahr 2000 durchgeführte große multizentrische Studie in Schweden, die 11.785 Patienten einschloss, zeigte eine niedrigere Inzidenz für das Auftreten von Erinnerung an intraoperative Ereignisse mit Werten von unter 0,2% [77]. Zusätzlich zeigte sich eine Abnahme in der Awarenesshäufigkeit allein durch den Verzicht von Muskelrelaxantien während der Narkosen. Ursächlich für dieses Phänomen ist, dass mögliche Wachheit oftmals an beginnenden Bewegungen des Patienten erkannt werden kann. Im Umkehrschluss ist es jedoch falsch anzunehmen, dass jede Bewegung mit intraoperativer Wachheit korreliert. So können zum Beispiel Muskeleigenreflexe Bewegungen vortäuschen, welche nicht cerebralen Ursprungs sind. Trotz der oben genannten Problematik ist es bei vielen operativen Eingriffen nicht möglich auf den Einsatz von Muskelrelaxantien zu verzichten. Hier seien als Beispiel mikrochirurgische Eingriffe genannt, bei denen jede kleinste Bewegung des Patienten eine Operation unmöglich machen würde, oder auch abdominalchirurgische

Eingriffe, bei denen durch eine Reduktion der Bauchdeckenspannung erst eine optimale Einstellung des Operationssitus vorgenommen werden kann.

Awareness ist kein Alles-oder-Nichts Phänomen, sondern lässt sich in graduellen Abstufungen definieren. Eine solche Einteilung hat Jones vorgenommen, er unterscheidet fünf Stufen [40, 41]:

- 1. bewusste Wachheit mit Erinnerung von Schmerzwahrnehmung
- 2. bewusste Wachheit mit Erinnerung ohne Schmerzwahrnehmung
- 3. bewusste Wachheit ohne bewusste Erinnerung
- 4. unbewusste Wachheit mit impliziter Erinnerung
- 5. keine Wachheit

Auch wenn Patienten nach der Operation keine explizite Erinnerung an intraoperative Vorgänge haben, muss dies nicht zwingend bedeuten, dass diese Patienten nicht vielleicht dennoch wach waren. Die Häufigkeit für die einzelnen Wachzustände variieren in den Ergebnissen verschiedener Untersucher. So tritt bewusste Wachheit mit Schmerzerleben nur sehr selten auf (<0,03%) [17, 57, 72]. Anders verhält es sich für implizite Erinnerungen während operativer Eingriffe in Allgemeinanästhesie. Hier konnten verschiedene Studien mit unterschiedlichen Methoden in bis zu 70% Wachheit mit impliziter Erinnerung ermitteln [7, 61]. Es gibt verschiedene Instrumente zur Beurteilung von erlebter intraoperativer Wachheit. Explizite Erinnerungen können mit geringem Aufwand durch standardisierte Interviews evaluiert werden. Hier zeigte ein kurzer Fragebogen - von Brice und Kollegen entwickelt - eine hohe Validität [10]. Dieser beinhaltet standardisierte Fragen, welche während einer postoperativen Visite schnell und unkompliziert beantwortet werden können. Um implizite Erinnerungen aufdecken zu können sind aufwändigere psychologische Verfahren notwendig, wie zum Beispiel verbale Gedankenaufgaben, postoperative Verhaltensänderungen oder therapeutische Suggestionen [38, 63-65].

Die Folgen möglicher intraoperativer Wachheit können verheerend sein. So zeigten Meyer und Blacher bei herzchirurgischen Patienten in Allgemeinanästhesien mit Verwendung von Succinycholin schwere posttraumatische Neurosen auf, die sich aus einem Symptomenkomplex aus Schlaflosigkeit, Reizbarkeit und generalisierten

Angstzuständen zusammensetzte [60]. Die Untersuchung stammt aus dem Jahre 1961, die dort geschilderten Symptome werden heute als *post traumatic stress disorder*, PTSD (ICD 10 F43.1) zusammengefasst. Neben den direkten somatischen Störungen bei Patienten mit erlebter intraoperativer Wachheit ergeben sich darüber hinaus aufgrund der psychischen Traumatisierung auch wirtschaftliche Folgen, denn Patienten mit PTSD bedürfen oft einer langen postoperativen psychologischen Betreuung, haben längere Erholungs- und Rehabilitationsphasen, teilweise geht dieses Krankheitsbild mit Berufs- oder Erwerbsunfähigkeit einher.

Im Wesentlichen gibt es drei Gründe, die zum Auftreten intraoperativer Wachheit führen [22, 25]:

#### 1. Oberflächliche Anästhesie

Für bestimmte Operationen wie Kaiserschnitte, Patienten in hämodynamisch instabilen Situationen oder Patienten mit eingeschränkter kardialer Reserve werden oftmals niedrige Anästhetikadosierungen gewählt, um den negativen hämodynamischen Einfluss der verwendeten Medikamente so gering wie möglich zu halten.

#### 2. Erhöhter Anästhetikabedarf einiger Patienten

Bestimmte Patientengruppen benötigen höhere Anästhetikadosierungen um den gewünschten Effekt zu erzielen. So zum Beispiel junge Patienten, Raucher und Langzeitabhängige bestimmter Drogen (Alkohol, Opiate, Benzodiazepine) [23]

3. Fehlfunktionen oder menschliches Versagen bei der Bedienung von Maschinen und Spritzenpumpen.

Aus der geschilderten Problematik wird deutlich, wie wichtig ein perioperatives Monitoring ist, um etwaige Fälle von Awareness zu vermeiden und, falls diese auftreten, frühzeitig zu erkennen.

Der motorische Block ist mittels eines neuromuskulären Monitorings leicht zu erfassen (Train of four), der reflektorische Block lässt sich aufgrund von hämodynamischen Parametern abschätzen [67, 75, 105]. Um den mentalen Block zu erfassen sind mittlerweile neuere Monitore erhältlich, die in der Lage sind, Hirnströme zu messen und zeitnah automatisiert zu analysieren. Der Narcotrend-Monitor der Firma

MonitorTechnik, Bad Bramstedt, Deutschland, ist ein solches Gerät. Es handelt sich um ein neueres Gerät als der schon länger klinisch etablierte BIS-Monitor. In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die ausgegebenen Werte zur Beurteilung der Narkosetiefe des Narcotrend-Monitors in hohem Maße mit den ermittelten Werten des BIS-Monitor korrelieren [46]. Schmidt et al. zeigten in Studien die Fähigkeit des Narcotrends mit hoher Präzision zwischen einem Patienten in einer stabilen Narkose und einem wachen Patienten differenzieren zu können [45, 47, 79]. Eine andere Studie hatte das Ziel, die Aufwachzeiten bei total intravenöser Anästhesie mit Propofol mit und ohne Narcotrend-Überwachung zu ermitteln [100]. Dabei wurde die Propofoldosierung an die Narcortendstadien angepasst. Es zeigte sich ein signifikant kürzeres Intervall vom Ende der Narkose bis zum ersten Augenöffnen. Darüber hinaus konnte die Arbeitsgruppe feststellen, dass es eine Korrelation zwischen der Aufwachzeit und dem Narcotrend-Index gibt, die umso kürzer ist, je geringer der Narcotrend-Index bei Stopp der Propofolzufuhr war, woraus zu schließen ist, dass Patienten mit niedrigem Narcotrend-Index dem Wachzustand näher sind als Patienten mit angezeigter tiefer Sedierung.

Aufgrund des Gesamtbildes der bislang erschienen Publikationen erscheint der Narcotrend als ein geeignetes Messinstrument zur Überwachung der Narkosetiefe von Allgemeinanästhesien. Hinzu kommt, dass für den Einsatz des Narcotrend-Monitors im täglichen Routinenbetrieb kostengünstige Standard-EKG-Elektroden verwendet werden können. Im Gegensatz dazu sind für den BIS-Monitor teure Spezial-Einmalelektroden notwendig, die einen regelhaften klinischen Einsatz oft verhindern.

# 1.2. Anästhesie in der Herzchirurgie

Heute werden für Allgemeinanästhesien in der überwiegenden Zahl der Fälle mehrere Medikamente zeitgleich verwendet. Dabei kann zwischen der rein intravenösen Anästhesie (TIVA) und der so genannten balancierten Narkose (BA) unterschieden werden. Bei der balancierten Anästhesie kommen intravenöse wie auch volatile Anästhetika zeitgleich zum Einsatz.

Ein häufiges Problem bei Narkoseeinleitung und Aufrechterhaltung sind die Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente auf das kardio-vaskuläre System. Dieses Problem ist insbesondere in der Kardioanästhesie bedeutsam, da hier alle Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankungen kardiale Vorschädigungen aufweisen. Daraus resultiert eine eingeschränkte kardiale Kompensationsfähigkeit, auch kardiale Reserve genannt. Bei diesen Patienten besteht insbesondere während hyoptoner oder tachykarder Phasen die Gefahr der kardialen Dekompensation.

Ein großes Problem beinahe aller Anästhetika ist ihre kreislaufdepressive Wirkung. Dies gilt insbesondere für intravenöse Hypnotika wie z.B. Propofol, aber auch für inhalative Anästhestika wie Isofluran [5, 26]. Aus diesem Grund wurden in der Vergangenheit in der Kardioanästhesie Opioide in hohen Konzentrationen eingesetzt, da ihre hypotonieinduzierende Wirkung weit weniger stark ausgeprägt ist wie bei den vorher genannten Medikamenten [8, 56]. Wie sich jedoch in den letzten Jahren zeigte, sind Opioid-Mononarkosen nicht zuverlässig in der Lage, das Auftreten von Awareness zu vermeiden [34].

Seit der Einführung von Propofol Mitte der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde es auch für Narkosen bei Herzoperationen vermehrt eingesetzt. Eine Dosislimitierung ergibt sich oftmals aus der starken Senkung des arteriellen Blutdrucks [86, 96]. Um diese unerwünschten Nebenwirkungen abzuschwächen wird versucht eine Kombination aus mehreren ähnlich wirkenden Substanzen zu verabreichen und gleichzeitig die Einzeldosierungen zu reduzieren. In der Anästhesie wird dieses Verfahren als Co-Induction (für die Einleitung der Narkose) und Co-Maintenance (für die Aufrechterhaltung der Narkose) bezeichnet. Erste Hinweise auf synergistische Effekte für Anästhetika wurden für Thiopental und Midazolam-Kombinationen entdeckt [42, 90], in der Folge wurden dann vor allem die Effekte für die Kombination von Propofol und Midazolam untersucht. So konnten Short et al. schon 1991 zeigen, dass sich die ED<sub>50</sub>, die Dosis, bei der 50% einer Patientenschar auf einen definierten Schmerzreiz keine Abwehrreaktion mehr zeigt, für Propofol von 1,93 mg/kgKG auf 0,93 mg/kgKG verringert, wenn man es in Kombination mit 0,13 mg/kgKG Midazolam verabreicht [89]. Wilder-Smith et al. kamen mit einer geringeren Midazolamdosierung zu gleichen Ergebnissen [99]. McClune konnte mit einem ähnlichen Experiment ebenfalls zeigen, dass sich durch die Kombination von Midazolam mit Propofol die Einzeldosierungen signifikant senken lassen [59]. Die Rationale hierfür scheint in einem synergistischen Wirkeffekt am GABA<sub>A</sub>-

Rezeptorkomplex zu liegen, der zu einem wesentlichen Teil an der hypnotischen Komponente beider Substanzen beteilig zu sein scheint [69, 95].

# 1.3. Narcotrend während der Hypothermie

Beinahe alle Herzoperationen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine werden in einer systemischen Hypothermie durchgeführt. Der Grund für die Induktion einer künstlichen Kühlung des Patienten liegt ganz allgemein in der gewollten Abnahme des Körpermetabolismus mit sinkender Körpertemperatur. Dies führt unter anderem zu einer besseren Ischämietoleranz des Herzens sowie einem reduzierten cerebralen Sauerstoffverbrauch [20, 28, 91].

Bislang gibt es nur sehr wenige Untersuchungen, welche den Einsatz von EEG-Monitoren unter dem Einfluss einer künstlich induzierten Hypothermie während der Herz-Lungen-Maschine erfassen. In einer Studie wurde der BIS-Monitor an einer Gruppe von 28 herzchirurgischen Patienten während hypothermer Phasen eingesetzt [16]. Es konnte gezeigt werden, dass die BIS-Werte in der Patientengruppe, in denen eine Hypothermie induziert wurde, für diesen Zeitraum signifikant niedriger waren als für die normotherme Patientengruppe. Dieses würde zu der Theorie des reduzierten cerebralen Metabolismus passen. Für den Narcotrend-Monitor gibt es bislang keine Untersuchungen für den Einsatz während der Hypothermie. Daher wissen wir nicht, welche Messwerte der Narcotrend während der Zeit der Hypothermie liefert und ob diese als valide eingeschätzt werden können.

#### 1.4. Prozessevaluation in der Anästhesie

Nach Sozialgesetzbuch V §70 sind sowohl die Krankenkassen wie auch die Leistungserbringer angehalten, eine bedarfsgerechte und gleichmäßige, dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Versorgung der Versicherten zu gewährleisten. Gleichzeitig sind die Leistungserbringer aufgefordert wirtschaftlich zu arbeiten [92]. Krankenhäuser und Ärzte handeln also mit einer gesetzlichen Legitimation, wenn sie Anstrengungen unternehmen, Ausgaben zu senken. Dies darf jedoch nur unter der Voraussetzung geschehen, dass die Qualität der Patientenversorgung nicht unter Kosteneinsparungen leidet.

Um eine sinnvolle Kostenreduktion durchführen zu können, ist es notwendig zunächst, eine Analyse der Einzelprozesse durchzuführen. Dabei muss das Augenmerk auf der Identifizierung der Prozesseigner liegen. Die operative Klinikroutine ist ein komplexes System, bei dem viele unterschiedliche Disziplinen miteinander interagieren. Eine Veränderung von Abläufen an einer Stelle geht in der Regel mit einer komplexen Änderung des gesamten Routineablaufs in einer operativen Einrichtung einher. Daher muss überprüft werden, ob die Optimierung eines Einzelprozesses einen Einfluss auf das Gesamtergebnis hat. Im konkreten Fall der Kardioanästhesie ist es notwendig zu untersuchen, inwieweit die Auswahl eines Narkoseverfahrens Einfluss auf den Gesamtprozess von Patienten nach Herzoperationen nimmt. Es wird allgemein angenommen, dass optimierte Narkosestrategien die postoperativen Prozesse vereinfachen und verkürzen. Es gilt jedoch zu hinterfragen, ob sich die Annahmen auf die Kardioanästhesie übertragen lassen oder ob nicht vielmehr andere Prozesse die vermeintlichen Vorteile eines teuren Narkoseverfahrens überdecken ohne das Gesamtauskommen der Patienten zu beeinflussen.

Bislang wurde für die Kardioanästhesie am Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf keine Qualitätsanalyse in der Kardioanästhesie durchgeführt. Es liegen also keine Daten über die erbrachte Qualität für Narkosen bei Herzoperationen vor, weder für intraopertive Prozesse noch für das perioperative Management.

# 2. Fragestellung

Anhand einer perioperativen Prozessanalyse und einer pharmakoökonomischen prospektiven Analyse in der Kardioanästhsie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unter der Verwendung des Narcotrend-Monitors sollen die folgenden Fragen beantwortet werden:

- Welche Dosierungen von Medikamenten müssen gewählt werden, um sichere Narkosen zu erzeugen? Welcher Medikamentenverbrauch entsteht dadurch?
- Können Fälle von Awareness mittels intensivierten klinischen Monitorings und Neuromonitoring aufgedeckt oder verhindert werden?
- Können Awareness-Fälle mittels eines postoperativ durchgeführten Interviews verifiziert werden?
- Ist der Narcotrend-Monitor während der Hypothermie ein geeignetes Überwachungsgerät?
- Gibt es eine Korrelation zwischen der mittels Narcotrend ermittelten Narkosetiefe und hämodynamischer Parameter?
- Reichen hämodynamische Parameter aus, um auf die Tiefe der Narkose schließen zu können?
- Inwieweit beeinflussen die Narkoseverfahren die postoperativen Prozesse?
- Welche Medikamentenkosten werden erzeugt?
- Wird das Gesamtauskommen der Patienten durch die Auswahl der Narkoseverfahren beeinflusst?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen Sachkostenaufwand und dem Patientenauskommen?

#### 3. Material und Methoden

# 3.1. Aufklärung und Zustimmung des Patienten

Die vorliegende Untersuchung wurde an kardiochirurgischen Patienten am Universitätklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Hierbei kamen nur Geräte und Verfahren zum Einsatz, welche in der klinischen Routine seit vielen Jahren bekannt und etabliert sind. Es wurden verschiedene regelhaft in der Kardioanästhsie erhobene Parameter ausgewertet, wie die hirnelektrische Aktivität sowie hämodynamische Parameter in Hinblick auf Veränderungen während verschiedener Stimuli während der Narkoseeinleitung sowie einem chirurgischen Eingriff am Herzen.

Nach Anzeigen bei der zuständigen Ethikkommission wurde als Zielgröße eine Patientenzahl von 150 definiert, deren perioperativ erhobenen Daten im Rahmen der Prozessanalyse ausgewertet wurden. Es wurde keine Verblindung oder Randomisierung vorgenommen.

Für das Kollektiv wurden Patienten ausgewählt, die sich einem elektiven herzchirurgischen Eingriff unterzogen (aortokoronarer Bypass und/oder Herzklappenrekonstruktion/ -ersatz). Die Aufklärung über die Untersuchung und die damit verbundene schriftliche Einverständniserklärung nahm der jeweils zuständige Anästhesist am Vortag der Operation bei der regulären Prämedikationsvisite vor. Die Patienten wurden über die Narkose, die Datenaufzeichnung und Auswertung sowie über die Möglichkeit des Widerrufes der Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen aufgeklärt (Aufklärungsbogen siehe *Anlage A*).

# 3.2. Patientenrekrutierung

Vor Beginn der Untersuchung wurde festgelegt, an welchen Patienten die Prozessoptimierung vorgenommen werden sollte. Es wurden nur Daten von Patienten mit folgenden Parametern ausgewertet:

- Alter 18 85 Jahre
- Körpergewicht 50 120 kg
- ASA Status I IV

 Elektive aorto-koronarer Bypass- und / oder Klappenersatz- oder Rekonstruktionsoperation

# 3.3. Rahmenbedingungen

Die Vorbereitungen der Untersuchung sowie der Anschluss des Patienten an den Narcotrend Monitor geschahen im täglichen Routineablauf der Narkoseeinleitung und haben den regulären Einleitungsprozess nicht verzögert.

Das hämodynamische Monitoring, die Operationstechniken sowie die Verfahren der extrakorporalen Zirkulation waren vor dem Beginn der Untersuchung standardisiert und wurden durch die Untersuchung weder verändert noch beeinflusst.

# 3.4. Untersuchungsablauf

#### Zeitlicher Ablauf

Nach Eintreffen des Patienten wurde zunächst ein standardisiertes anästhesiologisches Monitoring angelegt, welches aus einem 5 Kanal EKG, Pulsoxymetrie und nicht invasiver Blutdruckmessung bestand. Nach Anlegen einer Venenverweilkanüle in eine größere Unterarmvene oder Vene der dorsalen Handseite in Lokalanästhesie (Lidocain 2% s.c.) wurde ein intraarterieller Zugang durch Punktion der rechten A. radialis ebenfalls in Lokalanästhesie geschaffen, um eine invasive Blutdruckmessung durchführen zu können. Danach wurden dem Patienten die Elektroden zur Ableitung des EEG Signals für den Narcotrend Monitor angebracht. Dafür wurde die Haut mit Cutasept Hautdesinfektion zunächst von Fettrückständen befreit, anschließend wurden kleinere Hautschuppen und andere Rückstände mittels Arbo-Prep (Tyco Healthcare, Deutschland) entfernt. Danach wurden drei Elektroden (Blue Sensor®, Firma Medicotest, Oelstykke, Dänemark) nach Herstellerangaben auf die haarfreie Stirn des Patienten geklebt. Auf einen Abstand der beiden Ableitungselektroden von mindestens 8 cm wurde geachtet, nach Anbringen der Kabel wurde durch die Narcotrend-Software ein Testprogramm zur Impendanzmessung gestartet, wobei Werte von maximal 5 k $\Omega$ akzeptiert wurden. Nach erfolgreichem Test wurden Grundwerte aller später auszuwertender Daten erhoben, danach wurde mit der Narkoseeinleitung begonnen.

#### Narkoseeinleitung

Alle Patienten erhielten am Abend vor der Operation Flurazepam per os 1-2 Tabletten (30 – 60mg) und eine halbe Stunde vor Transfer in die Operationsabteilung Midazolam per os 1-2 Tabletten (7,5 – 15mg).

Nach Aufzeichnung von sicheren Grundwerten wurde die Narkoseeinleitung mittels Spritzenpumpen (B.Braun, Melsungen, Deutschland) gestartet, für die verwendeten Medikamente siehe Kapitel 3.6.

Nach der endotrachealen Intubation erfolgte die Fixation des Tubus sowie das Legen einer Magensonde, gefolgt von der Anlage eines zentralvenösen Katheters in die Vena jugularis interna und eines zweiten peripheren Venenverweilkatheters in eine Unterarmvene.

Mit Abschluss der Narkoseeinleitung wurde der Patient für die Operation gelagert und in den Operationssaal überführt. Nach chirurgischer Desinfektion der Haut und Abdecken des Operationsfeldes nach Standardprozeduren wurde der Thorax mittels Hautschnitt und Oszillationssäge eröffnet, es folgte die je nach Eingriffsart (Bypass und/oder Klappe) typische Präparation der Organe, wonach die Vorbereitung für den Anschluss an die extrakorporale Zirkulation begann. Diese bestand aus Einbringen von arteriellen und venösen Kanülen in die Aorta ascendens und den rechten Herzvorhof bzw. in die Vena cava superior und inferior. Das genau Vorgehen wurde durch den jeweiligen Operateur vorgeben und durchgeführt. Es folgte die Vollheparinisierung des Patienten durch die Anästhesie mit 300 I.E./kg Körpergewicht Heparin-Natrium. Das Standardprotokoll sah vor, dass der extrakorporale Bypass dann in Betrieb genommen wurde, wenn die activated clotting time (ACT) über 480 Sekunden lag, danach wurde der Patient mittels eines Wärmetauschers mit Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine gekühlt, in einer Hypothermie während des Eingriffs gehalten und vor Beendigung der ECC wieder aktiv erwärmt. Die Tiefe der Hypothermie wurde durch den jeweiligen Operateur individuell intraoperativ festgelegt.

### 3.5. Eingesetzte Narkoseverfahren

Alle eingesetzten Narkoseverfahren entsprachen nationalen und internationalen Standards und hatten keinen experimentellen Charakter. Sie können in der hier beschriebenen Form zu jedem Zeitpunk in der Kardioanästhesie eingesetzt werden [4, 50, 74, 88].

# 1. Untersuchungsabschnitt [Gruppe ALT]

Zu Beginn der Untersuchung gab es im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf kein standardisiertes Narkoseverfahren für die Kardioanästhesie. Alle Patienten wurden in einer Gruppe *ALT* zusammengefasst. Am Routineablauf der Narkoseführung wurden keine Änderungen vorgenommen, es wurde lediglich eine intensivierte Überwachung mittels Narcotrend-Monitor durchgeführt. Es wurden Daten von insgesamt 12 Patienten im ersten Untersuchungsabschnitt erhoben.

Darüber hinaus wurden die Nachbeatmungszeiten sowie die Liegezeiten auf der Intensivstation und peripheren Station von weiteren 50 Patienten dieses Verfahrens ausgewertet.

#### Verwendete Medikamente:

Mit Beginn der Narkose erhielten alle Patienten Sufentanil mit einer Dosierung von 50μg als Kurzinfusion über einen Zeitraum von 6 Minuten, anschließend erfolgte eine Dosisreduzierung für alle Patienten auf 50μg/h, unabhängig vom Körpergewicht des Patienten.

6 Minuten nach Beginn der Opiatinfusion wurde die Patienten mit maximal 20 mg Etomidat hypnotisiert, nach erfolgreicher Maskenbeatmung erfolgte eine Muskelrelaxierung mit maximal 8 mg Pancuronium-Natrium.

Bis zum Wirkungseinstritt des Pancuronium wurde der Patient weiterhin assistiert beatmet, nach erfolgreicher Intubation erfolgte die weitere Hypnose zunächst mittels Isofluran, nach Transfer in den OP-Saal wurde die Narkose mittels Propofol bis zum Ende der Operation aufrechterhalten.

#### 2. Untersuchungsabschnitt [Gruppe SMP]

Es wurde im zweiten Untersuchungsabschnitt ein streng standardisiertes Narkoseverfahren eingesetzt. Dies betraf sowohl die Medikamente wie auch deren Dosierung. Alle Patienten dieses Untersuchungsabschnittes wurden unter dem Gruppennamen *SMP* zusammengefasst, es wurden Daten von 50 Patienten erhoben.

Verwendete Medikamente:

Die Narkosen wurden dahingehend umgestellt, dass nun erstmals durchgehend gewichtsadaptierte Opiatdosierungen eingesetzt wurden.

Zur Narkoseinduktion erhielten alle Patienten 50 μg Sufentanil als Kurzinfusion über einen Zeitraum von 6 Minuten, danach eine gewichtsadaptierte Dosierung von 0,7 μg/kgKG/h.

Zusätzlich erhielten die Patienten eine Midazolamdauerinfusion mit einer Dosierung von 0,1 mg/kgKG/h. Diese wurde zeitgleich mit der Opiatinfusion gestartet und über den gesamten Zeitraum der Operation gegeben, es wurde jedoch eine kumulative Maximaldosierung von 50 mg festgelegt.

6 Minuten nach Beginn der Opiatinfusion wurden die Patienten analog zum ersten Untersuchungsabschnitt mit maximal 20 mg Etomidat hypnotisiert und nach erfolgreicher Maskenbeatmung mit maximal 8 mg Pancuronium-Natrium muskelrelaxiert.

Bis zum Wirkungseinstritt des Pancuronium wurden die Patienten weiterhin assistiert beatmet, danach erfolgte die endotracheale Intubation.

Die Narkose wurde als rein intravenöses Verfahren aufrechterhalten. Midzaolam- und Sufentanildosierungen wurde nicht verändert. Zur Hypnose wurde wie auch schon im ersten Untersuchungsabschnitt Propofol verwendet. Die Dosierung wurde diesmal jedoch an den Narcotrend-Werten orientiert. Zielwerte waren Stadien von D1 und tiefer, dies entspricht einem numerischen Wert von 56 oder weniger (siehe Kapitel 3.9). Zur Patientensicherheit durfte eine Propofoldosierung auch bei niedrigeren Narcotrend-Werten von 2 mg/kgKG/h nicht unterschritten werden.

#### 3. Untersuchungsabschnitt [Gruppe ISMP]

Im Vergleich zum vorangegangen Abschnitt wurde das Narkoseverfahren dahingehend umgestellt, dass nun ein balanciertes Verfahren mit dem Einsatz des volatilen Anästhetikums Isofluran zum Einsatz kam.

Ziel war es, in diesem Untersuchungsabschnitt eine geeignete Dosierung zu bestimmen, bei der eine optimale Patientensicherheit erreicht werden konnte. Es wurden alle Patienten dieses Untersuchungsabschnittes unter dem Gruppennamen *ISMP* zusammengefasst. Es wurden Daten von 50 Patienten in diesem Untersuchungsabschnitt erhoben.

#### Verwendete Medikamente:

Analog zu den vorangegangenen Untersuchungsabschnitten wurde die Narkose mittels 50 μg Sufentanil als Kurzinfusion über einen Zeitraum von 6 Minuten induziert, danach folgte eine gewichtsadaptierte Dauerinfusion mit einer Dosierung von 0,7 μg/kgKG/h. Zeitgleich mit der Opiatinfusion wurde eine Midazolam-Dauerinfusion mit einer Dosierung von 0,1 mg/kgKG/h gestartet.

6 Minuten nach Beginn der Opiatinfusion wurden die Patienten mit maximal 20mg Etomidat hypnotisiert und nach erfolgreicher Maskenbeatmung wurde mit maximal 8mg Pancuronium-Natrium eine Muskelrelaxierung herbeigeführt.

Bis zum Wirkungseinstritt des Pancuronium wurden die Patienten weiterhin assistiert beatmet, nach erfolgreicher Intubation erfolgte die Narkoseaufrechterhalung mittels des Inhalationsanästhetikums Isofluran.

Die Isoflurankonzentration wurde nun nach den Narcotrend-Werten adaptiert, wobei auch hier wie im 2. Untersuchungsabschnitt Werte von D1 oder tiefer, bzw. 56 oder weniger als Zielvorgabe galten (siehe Kapitel 3.9). Zur Patientensicherheit durfte auch bei tieferen Werten eine endexspiratorische Isoflurankonzentration von 0,2 Vol% nicht unterschritten werden.

Aus technischen Gründen konnte die balancierte Anästhesie für die Zeit des extrakorporalen Bypasses nicht aufrechterhalten werden und musste auf ein rein intravenöses Verfahren umgestellt werden. Als Zeitpunkt für die Umstellung wurde als gemeinsamer Endpunkt die Heparingabe vor Kanülierung der Aorta definiert. Aus den im vorangegangenen Untersuchungsabschnitt ermittelten Daten wurde eine

Propofoldosierung von 2,5 mg/kgKG/h als ausreichend angenommen, allerdings auch unter Berücksichtigung des Narcotrend-Index mit den oben genannten Zielwerten. Im Fall eines Nicht-Erreichen konnte die Dosierung jederzeit erhöht werden. Das Isofluran wurde zum Zeitpunkt der Heparingabe langsam überlappend unter Kotrolle durch den Narcotrend-Monitor mit dem Anfluten des Propofol ausgeschlichen.

#### 4. Untersuchungsabschnitt [Gruppe IRMP]

In einem letzten Untersuchungsschritt sollte überprüft werden, ob die Einführung eines ultrakurzwirksamen Opiats (Remifentanil) Vorteile für die perioperativen Prozesse erbringt. Auch hier standen die Patientensicherheit und gute Steuerbarkeit der Narkose im Vordergrund. Alle Patienten dieses Untersuchungsabschnittes wurden unter dem Gruppenname IRMP zusammengefasst. Es wurden Daten von 25 Patienten im ersten Untersuchungsabschnitt erhoben.

#### Verwendete Medikamente:

Bei diesem Narkoseregime wurde zur Narkoseinduktion das Opiatderviat Remifentanil verwendet. Aufgrund einer anderen Pharmakokinetik im Vergleich zu Sufentanil wurde es zu Einleitungsbeginn mit einer Infusionsrate von 0,5 µg/kgKG/min für 5 Minuten infundiert. Zeitgleich mit der Opiatinfusion wurde eine Midazolam-Dauerinfusion mit einer Dosierung von 0,1mg/kgKG/h gestartet, analog zu den Untersuchungsabschnitten 2 und 3.

5 Minuten nach Einleitungsbeginn wurde die Narkose mittels maximal 20 mg Etomidat herbeigeführt, nach erfolgreicher Maskenbeatmung wurden die Patienten mittels maximal 8 mg Pancuronium relaxiert und drei weitere Minuten später intubiert. Nach der Intubation wurde die Remifentanildosierung auf 0,2 μg/kgKG/min reduziert, 3-5 Minuten vor dem Hautschnitt wurde die Remifentanildosierung auf 0,4 μg/kgKG/h gesteigert und in dieser Dosierung im verbleibenden Operationszeitraum verabreicht. Die anderen Narkosekomponenten wurden wie in der Untersuchungsgruppe ISMP ermittelt dosiert und eingesetzt. Isofluran wurde bis zu Heparingabe mit einer endexspiratorischen Mindestdosierung von 0,2 Vol% und geforderten Narcotrend-Werten von D2 oder tiefer bzw. 56 oder weniger eingesetzt. Mit der Heparingabe vor der Kanülierung der Aorta wurde das Narkoseverfahren unter Kontrolle des

Narcotrend-Monitors auf ein rein Intravenöses umgestellt und Propofol mit einer Dosierung von 2,5 mg/kgKG/h verabreicht.

#### 3.6. Narcotrend Zielwerte

Für die Narkoseverfahren SMP und ISMP wurde als Zielwert für die Tiefe der hypnotischen Komponente ein Narcotrend Index von mindestens D2 oder tiefer für die steady state Narkose definiert (numerischer Index: 56 oder weniger). Für die technischen Grundlagen siehe Kapitel 3.9.

# 3.7. Verlaufsprotokoll

Folgende Ereignisse wurden zur standardisierten Auswertung der Daten als Messzeitpunkte herangezogen

vor Beginn der Narkoseinduktion
vor endotrachealer Intubation
nach endotrachealer Intubation
vor Hautschnitt
direkt nach Hautschnitt
nach medianer Sternotomie
vor Umstellung auf TIVA (nur für ISMP und IRMP
Gruppe)
nach Umstellung auf TIVA (nur für ISMP und IRMP
Gruppe)
vor kardio-pulmonalem Bypass
während kardio-pulmonalem Bypass
nach kardio-pulmonalem Bypass

Die Messzeitpunkte beziehen sich auf den Zeitpunkt 30 Sekunden nach Beendigung des Ereignisses. Es wurden Mittelwerte aus den Werten der folgenden 30 Sekunden ermittelt. Die MZPs 8 und 9 wurden nur für die Gruppen ISMP und IRMP erhoben. Nur bei diesen beiden Verfahren wurde die Narkose von einer balancierten Anästhesie auf ein total intravenöses Verfahren umgestellt

### 3.8. Datenaquisition

Folgende Parameter wurden zu den oben genannten Ereignissen protokolliert und ausgewertet:

- Narcotrend AF 2.0 Index
- Herzfrequenz (eingeschränkt während ECC)
- mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)
- Sauerstoffsättigung
- endexspiratorische CO<sub>2</sub> Konzentration
- Körpertemperatur
- Dosierungen aller unter 4.2.3. genannten Medikamente

### Folgende Parameter wurden ermittelt:

- Gesamt OP-Dauer
- Dauer der unter 4.2.3.genannten Medikamentengabe
- Einzel- und kumulative Gesamtdosierungen der unter 4.2.3. genannten Medikamente
- Dauer bis zur Extubation auf Intensivstation (ICU)
- Verweildauer auf herzchirurgischer Intensivstation
- Gesamtkrankenhausverweildauer
- Evtl. postoperative Komplikationen

In der Gruppe ALT wurden zusätzlich zu den 12 mit Narcotrend-Monitor untersuchten Patienten, Daten von 50 Patienten ausgewertet die im Untersuchungszeitraum mit einem nicht standardisierten Verfahren behandelt wurden. Bei den Daten handelt es sich um die Nachbeatmungszeiten sowie die Liegezeiten auf der Intensivstation und die Gesamtliegedauer im Krankenhaus.

#### 3.9. Narcotrend EEG-Monitor

In dieser Anwendungsbeobachtung wurde der Narcotrend EEG Monitor (Monitor Technik, Bad Bramstedt, Deutschland) in der Version AF 2.0 verwendet. Der Narcotrend ist in der Lage, während Narkosen EEGs abzuleiten und eine automatische Analyse vorzunehmen und diese in Narkosestadien (A – F) und einem numerischen Index (100-0) anzugeben.

#### Grundlagen

Der Narcotrend-Monitor ist von einer Arbeitsgruppe an der Medizinischen Hochschule Hannover entwickelt worden. Es handelt sich hierbei um ein System, welches in der Lage ist, ein Spontan-EEG über beiden Frontalhirnhemisphären abzuleiten und während Narkosen automatisiert zu analysieren und zu interpretieren.

Als Grundlage für die automatisierte Analyse dient die von Loomis et al. entwickelte und später von Kugler verfeinerte Einteilung der Schlafstadien von Wach bis Tiefschlaf in die Stadien A – F [49, 55]. Schulz et al. haben aufgrund visueller Einschätzungen von Roh-EEGs eine modifizierte und erweiterte Einteilung etabliert, die sich aus 15 Unterstadien zusammensetzt (A, B0-2, C0-2, D0-2, E0-1, F0-1) [49, 55, 83].

Als Grundlage für die automatisierte Analyse dient die Fourier-Transformation, die auf der Grundlage basiert, dass das Roh EEG als eine Überlagerung von Sinuswellen verschiedener Amplituden und Frequenzen betrachtet und dementsprechend in einzelne Wellen zerlegt werden kann. Danach können für die einzelnen Frequenzbänder für  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -Wellen Median (50% Quartil), spektrale Eckfrequenz (95% Quartil), spektrale Entropie sowie autoregressive Parameter bestimmt werden [6, 80, 82].

#### Ablauf des Narcotrend Algorithmus

Für die Ableitung des EEG wurden selbstklebende Elektroden der Firma Blue Sensor gewählt, die nach Herstellerangaben nach Vorbehandlung der haarfreien Stirnhaut mit Cutasept® Hautdesinfektion (Bode-Chemie, Hamburg, Deutschland) und Arbo-Prep® (Tyco Healthcare GmbH, Neustadt, Deutschland) angebracht wurden.

Vor Beginn jeder Messung wurde ein automatisierter Test zur Impedanz- und Elektrodenpotentialüberprüfung durchgeführt; dieser wurde auch während der Messung in fest definierten Abständen wiederholt, damit eine gleich bleibend hohe Signalqualität sichergestellt war.

Die 2-Kanal-Aufzeichnung des EEG von beiden Hemisphären des Kopfes erfolgte in einem Frequenzbereich zwischen 0,5 Hz und 45 Hz mit einer Aufzeichnungsrate (sampling rate) von 128 Werten pro Sekunde und einer 12-bit Auflösung (resolution) (siehe Abbildung 1).

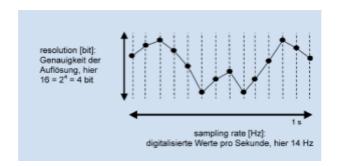


Abbildung 1: Resolution und sampling rate des Narcotrend-Monitors (nach [82]). Sampling rate bezeichnet die Auflösung nach der Zeit, in diesem Fall die Anzahl von Ereignissen, die pro Sekunde vom Narcotrend-Monitor registriert werden. resolution beschreibt die Auflösung der Signalstärke, in diesem Fall die Amplitude der abgeleiteten EEG Welle. Beides sind dynamische Parameter, die an die jeweilige EEG Aktivität angepasst werden.

Die Analyse des Roh-EEG wurde aus Abschnitten von 20 Sekunden Länge vorgenommen. Alle 5 Sekunden wurden die vorausgegangenen 20 Sekunden analysiert und ausgewertet, nachdem das Roh-EEG durch umfangreiche Algorithmen gelaufen war, die der Artefakterkennung dienten und alterspezifische Grenzwerte herausrechneten. Anschließend wurde anhand der Klassifikationsfunktion ein EEG Stadium sowie ein Indexwert ermittelt, wobei das Ergebnis einer Plausibilitätsprüfung unterzogen wurde. Die Plausibilitätsprüfung dient der Erkennung Narkose-EEG-atypischer Bereiche wie zum Beispiel epilepsietypischen Potentialen oder K-Komplexen.

Im Rahmen der automatischen Fehleranalyse wird bei einem nicht interpretierbaren EEG-Signal der Wert "> 30Hz" ausgegeben Dies bedeutet, dass der Narcotrend-

Monitor EEG-Singale verarbeitet, die nicht physiologischen Ursprungs sind und dementsprechend keinem Schlafstadium zugeordnet werden können.

Alle Daten wurden für eine eventuelle retrospektive Auswertung automatisch auf einem Notebook mit entsprechender Software (Acer<sup>®</sup> Computer GmbH, Ahrensburg, Deutschland) gespeichert.

#### Visuelle Darstellung

Die visuelle Darstellung des Narcotrend gab zu jedem Zeitpunkt zwei Werte an; einen numerischen Index (100 – 0), bei dem eine höhere Zahl eine erhöhte Wachheit des Patienten erkennen lies und ein Narcotrend-Stadium (A – F) mit Unterstadien. Tabelle 1 zeigt die Korrelation zwischen Tiefe der EEG Stadien und dem Narcotrend-Index.

Narcotrend-EEG-Stadien und zugehörige Indexbereiche (nach [82])			
	Narcotrend-Stadium	Narcotrend-Index	
Wachheit	A	100 - 95	
Müdigkeit/ Sedierung	B0	94 – 90	
C	B1	89 - 85	
	B2	84 - 80	
Oberflächliche Anästhesie	C0	79 - 75	
	C1	74 - 70	
	C2	69 - 65	
Allgemeinanästhesie	D0	64 - 57	
	D1	56 - 47	
	D2	46 - 37	
Tiefe Allgmeinanästhesie	E0	36 - 27	
_	E1	26 - 20	
	E2	19 - 13	
Burst-Supression EEG	F0	12 - 5	
	F1	4 - 0	

**Tabelle 1:** Klinische Einteilung der Narkosetiefe, alphabetische Narcotrend-Index und numerische Indexintervalle

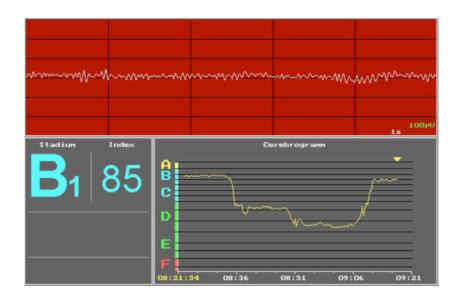


Abbildung 2: Visuelle Ausgabe des Narcotrend-Monitors im klinischen

Gebrauch. Gezeigt ist die Aufteilung der visuellen Ausgabeeinheit des Narcotrend-Monitors. Im oberen Bereich wird das Spontan-EEG der vergangenen 5 Sekunden dargestellt, neue Ereignisse werden von rechts in der Bild eingefügt. Links unten wird das akutelle Schlafstadium sowie der numerische Index wiedergegeben. Rechts unten (*Cerebrogramm*) ist der Verlauf für den gesamten Aufzeichnungszeitraum aufgetragen. Bei der Abbildung handelt es sich um ein Beispiel und gibt den typischen Verlauf einer Operation wieder.

# 3.10. Darstellung der Ergebnisse und statistische Auswertung

Die Untersuchung wurde in vier Abschnitte unterteilt, in jedem wurde der perioperative Verlauf vergleichbarer Patienten mit standardisierten Narkoseverfahren analysiert. Die Abschnitte waren:

- 1. Gruppe ALT
- 2. Gruppe SMP
- 3. Gruppe ISMP
- 4. Gruppe IRMP

Auf Inhomogenitäten innerhalb der Untersuchungsabschnitte wird im Abschnitt 4 detailliert eingegangen.

Die Ergebnisse werden als Mittelwerte mit Standardabweichung bzw. als Mediane mit Maximum und Minimum-Werten dargestellt. Kreuztabellen wurden mittels  $\chi^2$ -Test

analysiert. Die nicht-kategoriale Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Parametrische Daten wurden mittels t-Test, nicht-parametrische Daten mittels Man-Whitney-U-Test auf statistische Signifikanz getestet, zur Minimierung des  $\alpha$ -Fehlers wurde eine post-hoc Analyse mittels Dunn's Korrektur durchgeführt [21, 71, 101]. Als Signifikanzniveau wurde ein Vertrauensbereich von 95% gewählt (p < 0,05). Die Auswertung für die Narcotrend-Werte erfolgte mittels des Wilcoxon-Rangsummentests für gepaarte Werte. Es wurden jeweils Datenpaare eines Patienten zu zwei Messpunkten miteinander verglichen.

Für die Nachbeatmungszeiten wurde eine Überlebensanalyse mittels Kaplan-Meier-Statistik und log-rank Test durchgeführt [58].

# 4. Ergebnisse

### 4.1. Demographische Daten

Die demographischen Daten der 187 untersuchten Patienten werden in Tabelle 2 gezeigt, es fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich.

Variable	ALT	SMP	ISMP	IRMP	p
Anzahl Patienten	62	50	50	25	
Alter [Jahre]	$64 \pm 12$	$67 \pm 12$	$66 \pm 15$	$64 \pm 12$	n.s.
Gewicht [kg]	$81 \pm 12$	$77 \pm 12$	$78 \pm 18$	$80 \pm 18$	n.s.
Größe [cm]	$175 \pm 7$	$172 \pm 9$	$172 \pm 11$	$172 \pm 9$	n.s.
OP-Dauer [min]	$342 \pm 66$	$308 \pm 98$	$252 \pm 60$	$295 \pm 79$	n.s.
ECC-Zeit [min]	$148 \pm 46$	$159 \pm 53$	$132 \pm 44$	$159 \pm 75$	n.s.
Aorten-Klemmzeit [min]					
	$99 \pm 37$	$102 \pm 39$	$82 \pm 29$	$109 \pm 59$	n.s.
Heparin-ECC Intervall [min]	nicht relevant	nicht relevant	$38 \pm 18$	$46 \pm 20$	n.s.

**Tabelle 2: Demographische Daten.** ALT = Gruppe ALT, SMP = Gruppe SMP, ISMP = Gruppe ISMP, IRMP = Gruppe IRMP. n.s. = keine signifikante Unterscheidung zwischen den Gruppen (p > 0.05)

# 4.2. Gruppenvergleiche

# 4.2..1 Vergleich des Narcotrend-Index für alle Gruppen

Mit dem Beginn der Untersuchung (MZP1) waren die Patienten aller Gruppen wach und ansprechbar, der Narcotrend-Index war dementsprechend in einem Bereich von 100-96 (Stadium A). Mit Beginn der Narkoseeinleitung (MZP2) kam es in allen Gruppen zu einem signifikanten Abfall auf einen mittleren Wert von 41 für alle Gruppen. Im weiteren Verlauf kam es zu keiner weiteren signifikanten Veränderung im Narcotrend-Index zwischen den einzelnen Messzeitpunkten.

Die Einführung fester Narkosestandards zeigte im Vergleich zu den in der Gruppe ALT evaluierten Patienten keine signifikanten Unterschiede im Verhalten der Hirnstrommuster. Alle Gruppen zeigten einen sehr ähnlichen Verlauf des Narcotrend-Index im Operationsverlauf, einzig in der Untersuchungsgruppe IRMP wurden von der Tendenz höhere Narcotrend-Werte erreicht als die anderen Gruppen, eine statistisch signifikante Erhöhung konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. (vergl. Abbildung 3). Es konnte gezeigt werden, dass in allen Gruppen nach Narkoseinduktion eine

ausreichend tiefe Anästhesie erreicht werden kann. So zeigten alle Gruppen im Operationsverlauf im Mittel Werte weit unter den geforderten Werten von 56.

Bei einer gewissen Anzahl von Patienten jeder Gruppe zeigte der Narcotrend nach der Gabe von Etomidat kein Narkosestadium an, sondern gab den Wert "> 30Hz" aus (vergl. Tabelle 3).

	ALT (n =12)	SMP (n = 50)	ISMP $(n = 50)$	IRMP $(n = 25)$
n	2	15	16	6
Prozent	18%	27%	32%	24%

**Tabelle 3: Anzahl der Patienten mit Ausgabe "> 30Hz" nach Gabe von Etomidat.** Angegeben ist die absolute Patientenzahl sowie der prozentuale Anteil pro Gruppe, bei denen der Narcotrend-Monitor statt eines Narcotrend-Index Wertes die Fehlermeldung "> 30Hz" ausgab.

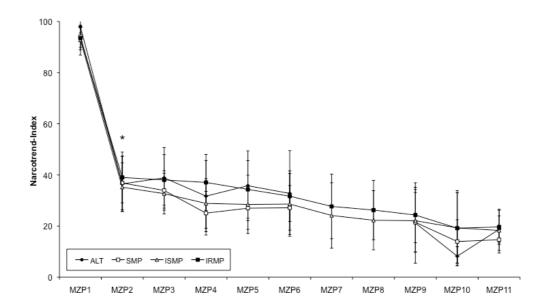


Abbildung 3: Vergleich aller Gruppen für den Verlauf des Narcotrend-Index. Gezeigt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen für alle Gruppen im Verlauf zu verschiedenen Messzeitpunkten. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppenverläufen, einzig die Gruppe IRMP zeigt tendenziell höhere Werte. Die Messzeitpunkte "MZP8" und "MZP9" sind für die Gruppen ALT und SMP irrelevant und deshalb nicht erhoben worden.\* = signifikante Änderung in allen Gruppen zum vorangegangenen Messzeitpunkt.

# 4.2..2 Vergleich hämodynamischer Parameter aller Gruppen

Weiterhin wurden die ermittelten hämodynamischen Parameter im Verlauf dargestellt und zwischen den einzelnen Gruppen verglichen. Für die Zeit während des extrakorporalen Bypasses konnte verfahrensbedingt die Herzfrequenz nicht erhoben werden, hier erfolgte ausschließlich die Erfassung des mittleren arteriellen Blutdrucks. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die Herzfrequenz im direkten Vergleich der einzelnen Gruppen.

Es ist zu erkennen, dass die Herzfrequenz in allen Gruppen nach der Intubation höher war als zuvor und dass sie vor dem Hautschnitt wieder abfiel; nach dem Hautschnitt stieg die Frequenz in allen Gruppen wieder an. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (vergl. Abbildung 4).

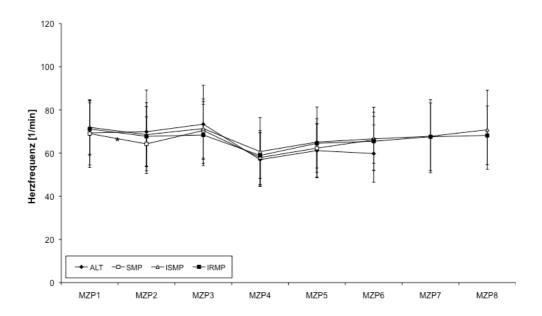


Abbildung 4: Vergleich aller Gruppen für den Verlauf der Herzfrequenz. x-Achse: Zeitachse mit Messzeitpunkten, y-Achse: Herzfrequenz [1/min], dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Messzeitpunkte "MZP8" und "MZP9" sind für die Gruppen ALT und SMP irrelevant und deshalb nicht erhoben worden.

Der mittlere arterielle Blutdruck zeigte ebenfalls in allen Gruppen einen kongruenten Verlauf. So war in allen Gruppen mit Narkoseinduktion zunächst ein Blutdruckabfall zu beobachten, der in allen Gruppen gleich stark ausgeprägt war und im Mittel 16,6

mmHg (Min: 13,9, Max: 19,91) betrug. Patienten in der Gruppe IRMP zeigten vor Narkoseinduktion im Mittel die höchsten Blutdruckwerte, diese glichen sich aber nach Beginn der Narkose auf das Niveau der anderen Gruppen an (vergl. Abbildung 5). In allen Gruppen war durch den Reiz der Intubation eine Steigerung des MAP festzustellen, ebenso durch den Schmerzreiz des Hautschnittes. Hierbei reagierten die Patienten der Gruppe ALT am stärksten, es kam im Verlauf im Gegensatz zu allen anderen Gruppen zu einem Abfall im Blutdruck.

Auf den durch die Sternotomie erzeugten Schmerzreiz zeigte sich in allen Gruppen bis auf die Gruppe ALT eine Zunahme im Blutdruck (vergl. Abbildung 5). Alle beschriebenen Unterscheidungen waren in der statistischen Analyse nicht signifikant.

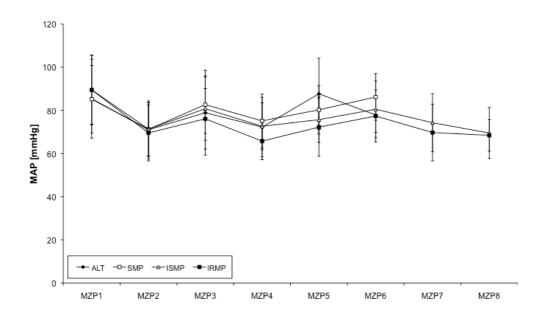


Abbildung 5: Vergleich aller Gruppen für den Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP). x-Achse: Zeitachse mit verschiedenen Messzeitpunkten, y-Achse: MAP [mmHg], dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Messzeitpunkte "MZP8" und "MZP9" sind für die Gruppen ALT und SMP irrelevant und deshalb nicht erhoben worden.

#### 4.2..3 Medikamentendosierungen

Variable	ALT	SMP	ISMP	IRMP	p
Midazolam					
Dauer [min]	entfällt	$372\pm100$	$315 \pm 64$	$330 \pm 97$	n.s.
Kumulativ [mg]	entfällt	$46,6 \pm 15,3$	$40 \pm 9,3$	$42,9 \pm 8,4$	n.s.
mg/kgKG kumulativ	entfällt	$0,6 \pm 0,16$	$0,5 \pm 0,10$	$0,5 \pm 0,09$	n.s.
Intervall Midazolam – Propofol [min]	entfällt	$16 \pm 14$	$123 \pm 32$	$120\pm36$	n.s.
Propofol					
Dauer [min]		$407\pm154$	$221 \pm 56$	$232\pm72$	n.s.
Kumulativ [mg]	$2212 \pm 647$	$1391 \pm 474$	$727 \pm 215$	$797 \pm 374$	< 0,05
mg/kgKG/h durchschnittl.	$4,23 \pm 0,74$	$2,83 \pm 0,77$	$2,53 \pm 0,24$	$2,55 \pm 0,24$	<0,05
Opiat					
Dauer[min]	$363 \pm 86$	$391 \pm 97$	$336 \pm 66$	$360\pm79$	n.s.
kumulativ [μg]	$413 \pm 65$	$404 \pm 116$	$360 \pm 91$	$11,0 \pm 3,3$	n.s.
Isofluran					
Dauer [min]	$97 \pm 68$	entfällt	$133 \pm 40$	$137 \pm 56$	n.s.
Vol% inspiratorisch	$0,37 \pm 0,19$	entfällt	$0,47 \pm 0,14$	$0,54 \pm 0,18$	< 0,05
kumulativ [ml]	$11 \pm 7$	entfällt	$11 \pm 6$	$12 \pm 9$	n.s.

**Tabelle 4: Tabellarische Aufstellung aller Medikamentendosierungen.** ALT = Gruppe ALT, SMP = Gruppe SMP, ISMP = Gruppe ISMP, IRMP = Gruppe IRMP, Mittelwerte und Standardabweichungen. Signifikante Änderungen beziehen sich auf die Gruppe ALT. Signifikante Änderung im kumulativen Propofolverbrauch im Vergleich zu Gruppe SMP. Signifikanter Unterschied in durchschnittlicher inspiratorischer Isoflurankonzentration zwischen Gruppe ALT und IRMP. n.s. = keine signifikante Unterscheidung.

#### Propofoldosierungen und kumulativer Verbrauch

Im ersten Teil der Anwendungsbeobachtung wurde für Gruppe ALT anhand des bislang angewandten Narkoseregimes die durchschnittliche Propofoldosierung ermittelt. Es ergaben sich durchschnittliche Dosierungen von  $4,23\pm0,74$  mg/kgKG/h. Bei durchschnittlichen Operationsdauern von  $342\pm66$  Minuten wurde eine durchschnittliche kumulative Gesamtdosis pro Patient von  $2212,56\pm647,66$  mg pro Operation verabreicht.

In der Gruppe SMP wurde eine durchschnittliche Propofoldosierung von  $2,67 \pm 0,85$  mg/kgKG/h ermittelt. Dies entspricht einer signifikanten Reduzierung im Vergleich zur Gruppe ALT um 36,9%. Als kumulative Gesamtdosis pro Operation erhielten die Patienten durchschnittlich  $1391,83 \pm 474,35$  mg bei einer durchschnittlichen

Operationsdauer von  $308 \pm 98$  Minuten. Dies entspricht einer Einsparung von 37,1% im Vergleich zur Gruppe ALT. In den Gruppen ISMP und IRMP wurde die Propofoldosierung auf 2,5 mg/kgKG/h festgelegt. Dies entspricht einer Reduzierung um 40,9% im Vergleich zur Gruppe ALT und eine Reduzierung um 6,4% im Vergleich zur Gruppe SMP. In der Gruppe ISMP lag der durchschnittliche kumulative Verbrauch bei  $726,54 \pm 214,79$  mg bei einer durchschnittlichen Operationsdauer von  $252 \pm 60$  Minuten, dies entspricht einer Einsparung von 67,2% im Vergleich zur Gruppe ALT und 47,8% im Vergleich zu Gruppe SMP. In der Gruppe IRMP lag der durchschnittlichen Operationsdauer von  $295 \pm 79$  Minuten, dies entspricht einer Einsparung von 62,5% im Vergleich zu Gruppe ALT und 40,4% im Vergleich zu Gruppe SMP. Im Vergleich zu Gruppe ISMP lag der Verbrauch um 14,2% höher. Die kumulativen Dosierungen waren in den Gruppen ISMP und IRMP signifikant niedriger als in den Gruppen ALT und SMP (vergl. Abbildung 6 und Abbildung 7).

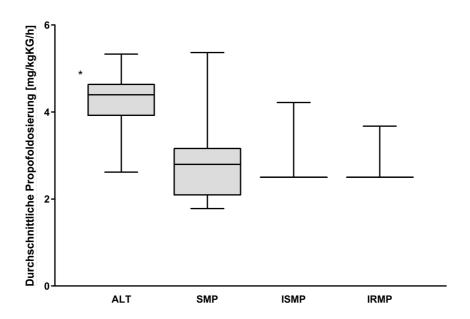


Abbildung 6: Durchschnittliche Propofoldosierungen für jeweiliges Narkoseverfahren in mg/kg KG/h. Dargestellt sind Mediane mit 50% Quartilen sowie Minimum und Maximumwerten. ALT: Gruppe ALT; SMP: Gruppe SMP; ISMP: Gruppe ISMP; IRMP: Gruppe IRMP. In Gruppe ISMP und ISMP wurde die Propofoldosierung auf 2,5 mg/kgKG/h festgesetzt, aus diesem Grund ist das Interquartil-Intervall für diese Gruppen klein. \* = statistische signifikante Änderung im Vergleich zu allen anderen Gruppen (p < 0,05).

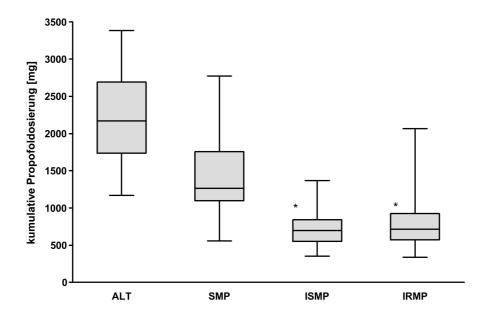
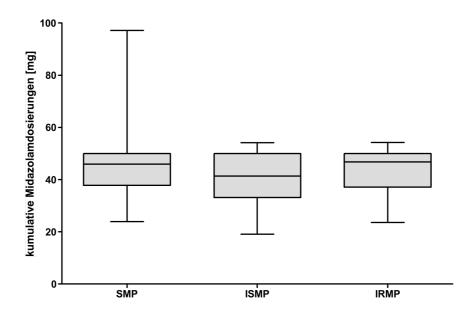


Abbildung 7: Durchschnittliche kumulative Gesamtdosis Propofol für jeweiliges Narkoseverfahren in Milligramm. Dargestellt sind Mediane mit 50% Quartilen sowie Minimum und Maximumwerten. ALT: Gruppe ALT; SMP: Gruppe SMP; ISMP: Gruppe ISMP; IRMP: Gruppe IRMP. \* = statistische signifikante Änderung im Vergleich zu Gruppe ALT (p < 0.05)

#### Benzodiazepindosierungen und kumulativer Verbrauch

Zu Beginn der Untersuchungsreihe erhielten die Patienten im bis dahin verwendeten Narkoseverfahren kein Benzodiazepin. Alle Patienten in den Gruppen SMP, ISMP und IRMP erhielten Midazolam mit Beginn der Narkose in einer Dosierung von 0,1mg/kgKG/h. Als kumulative Höchstdosis wurden 50mg für die gesamte Operationsdauer festgelegt, ein Patient aus der Gruppe SMP erhielt aufgrund von Kommunikationsproblemen eine kumulative Gesamtdosis von 95,2 mg.

Die Patienten in der Gruppe SMP haben durchschnittlich eine kumulative Gesamtdosis von  $46,63 \pm 15,28$  mg erhalten, die Patienten aus der Gruppe ISMP  $40,41\pm 9,33$  mg und die Patienten der Gruppe IRMP  $43,34 \pm 8,25$  mg. Insgesamt ist die kumulative Gesamtdosis des Benzodiazepins in allen drei Gruppen vergleichbar, es gab keine signifikanten Unterscheidungen (vergl. Abbildung 8).



**Abbildung 8: Durchschnittliche kumulative Gesamtdosis Midazolam.**Dargestellt sind Mediane mit 50% Quartilen sowie Minimum und Maximumwerten. ALT: Gruppe ALT; SMP: Gruppe SMP; ISMP: Gruppe ISMP; IRMP: Gruppe IRMP. In Gruppe ALT wurde kein Benzodiazepin eingesetzt, für diese Gruppe wurden keine Daten erhoben.

# Opioiddosierungen und kumulativer Verbrauch

In der Gruppe ALT war die Sufentanildosierung nicht gewichtsadaptiert. Jedem Patienten wurde mit Einleitungsbeginn 50 $\mu$ g Sufentanil per Kurzinfsuion über einen Zeitraum von 6 Minuten verabreicht, anschließend wurde die Infusionsrate auf 50 $\mu$ g/h reduziert. Damit ergab sich eine errechnete durchschnittliche Dosierung von 0,63  $\pm$  0,08  $\mu$ g/kgKG/h.

In den Gruppen SMP und ISMP wurde die Sufentanildosierung auf  $0.7\mu g/kgKG/h$  festgelegt, sie lag damit um  $0.07\mu g/kgKG/h$  höher als in der Gruppe ALT. Der durchschnittliche kumulative Verbrauch in der Gruppe ALT war mit 412,  $85 \pm 64.91$   $\mu g$  höher als in den beiden anderen Gruppen, Gruppe SMP zeigte einen durchschnittlichen kumulativen Verbrauch von  $404.40 \pm 115.64\mu g$ , die Gruppe ISMP  $359.88 \pm 91.44 \mu g$  (vergl. Abbildung 9).

In der Gruppe IRMP wurde das Opioid Remifentanil eingesetzt. Es konnte eine durchschnittliche Dosierung von 0,38 µg/kgKG/min ermittelt werden, daraus ergab

sich bei einer durchschnittlichen Applikationsdauer von  $6:00~h~\pm~1:33~h$  eine kumulative Gesamtmenge von  $11,54\pm3,32~mg$  pro Patient.

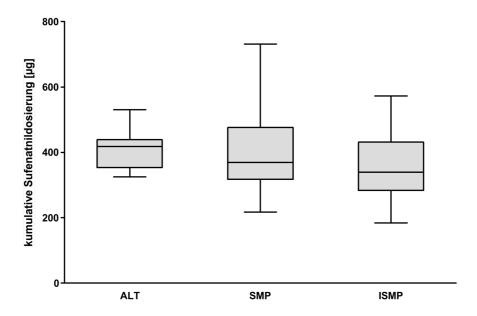


Abbildung 9: Durchschnittliche kumulative Sufentanildosierungen. Dargestellt sind Mediane mit 50% Quartilen sowie Minimum und Maximumwerten. ALT: Gruppe ALT; SMP: Gruppe SMP; ISMP: Gruppe ISMP; IRMP: Gruppe IRMP uurde Remifentanil verwendet, dieses ist aufgrund abweichender Dosierungsschemata in dieser Abbildung nicht abgebildet. Unterschiede sind nicht signifikant.

#### Isoflurandosierung und kumulativer Verbrauch

In den Gruppen ALT, ISMP und IRMP wurde nach der Narkoseinduktion zunächst ein balanciertes Narkoseverfahren eingesetzt, welches im Verlauf auf eine total intravenöse Anästhesie umgestellt wurde. Für die Gruppe ALT ergab sich eine durchschnittliche endexspiratorische Isoflurankonzentration von  $0.37 \pm 0.19\%$ . In der Gruppe ISMP wurde eine durchschnittliche endexspiratorische Isoflurankonzentration von  $0.47 \pm 0.14\%$  ermittelt, woraus sich ein durchschnittlicher Isofluranverbrauch von  $10.84 \pm 6.02$  ml pro Patient und Operation ergab.

In der Gruppe IRMP lag die durchschnittliche endexspiratorische Konzentration bei  $0.50 \pm 0.12\%$ , dies ergab einen Isofluranverbrauch von  $10.86 \pm 5.49$  ml pro Patient und Operation. Die endexspiratorischen Gaskonzentrationen waren in Gruppe IRMP am höchsten (vergl. Abbildung 10).

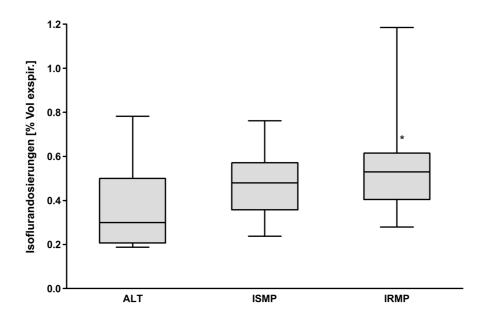


Abbildung 10: Endexspiratorische Isoflurankonzentration in Volumen % des Exspirationsgasgemisches. Dargestellt sind Mediane mit 50% Quartilen sowie Minimum und Maximumwerten. ALT: Gruppe ALT; SMP: Gruppe SMP; ISMP: Gruppe ISMP; IRMP: Gruppe IRMP. \* = statistische signifikante Änderung im Vergleich zu Gruppe ALT (p < 0.05

### 4.2..4 Postoperatives Management

#### Nachbeatmungszeiten auf der Intensivstation

Es wurde bei den Patienten aller vier Gruppen eine Analyse der postoperativen maschinellen Beatmungszeit durchgeführt. Dabei wurde unterschieden, ob die Patienten auf der Intensivstation eine weitere Sedierung erhielten oder ob sie nach Wirkungsende der intraoperativen verabreichten Anästhetika direkt extubiert wurden.

	Gruppe ALT (n=62)	Gruppe SMP (n=50)	Gruppe ISMP (n=50)	Variable	p
Nachbeatmung gesamt [h]	8,8 (33 – 4,5)	11,4 (44 – 4,5)	10,0(25 – 4)	9,5 (24,5 –5)	n.s.
Weitere Sedierung auf ICU [h]	9,5 (33 – 4,5)	13,2 (44 – 6)	13,0 (25 – 6,5)	14,0 (24,5 – 6)	n.s.
Keine weitere Sedierung auf ICU [h]	8,0 (13 – 4,5)	7,5 (17,5 – 4,5)	9,1 (18 – 4)	6,6 (12,2 – 5)	n.s.

**Tabelle 5: Nachbeatmungszeiten auf der Intensivstation für alle Gruppen.** ALT: Gruppe ALT; SMP: Gruppe SMP; ISMP: Gruppe ISMP; IRMP. ICU: kardiochirurgische Intensivstation. Angeben sind Mediane sowie maximale und minimale Nachbeatmungszeiten in der jeweiligen Gruppe in Stunden [h]. Weiterhin wurde differenziert, ob die Patienten auf der Intensivstation weiterhin sedierende Medikamente erhielten oder nicht. n.s.: kein statistisch signifikanter Unterschied (p > 0,05).

Es zeigten sich nur geringe Unterscheidungen in der medianen Nachbeatmungszeit zwischen den einzelnen Gruppen, diese waren allesamt statistisch nicht signifikant. Patienten der Gruppe SMP zeigten die längsten mediane Nachbeatmungszeiten von 11,4h, für die Gruppe ALT die Kürzeste mit 8,8h. Die Werte der anderen Gruppen lagen dazwischen (vergl. Abbildung 11).

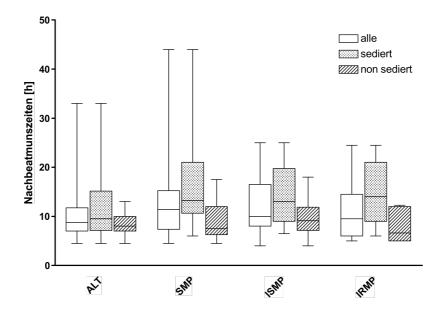


Abbildung 11: Nachbeatmungszeiten für alle Gruppen in Stunden [h]. Dargestellt sind Mediane mit 50% Quartilen sowie Minimum und Maximumwerten. ALT: Gruppe ALT; SMP: Gruppe SMP; ISMP: Gruppe ISMP; IRMP: Gruppe IRMP. sediert: Patienten haben auf der Intensivstation weitere sedierende Medikamente erhalten, nicht sediert: Patienten haben keine weiteren sedierenden Medikamente erhalten. Keine signifikanten Unterscheidungen in allen Gruppen.

Es gab ein Mindestintervall vom Ende der Operation bis zur frühstmöglichen Extubation, welches im Durchschnitt bei 4,9 Stunden lag und sich in allen Gruppen statistisch nicht signifikant unterscheidet (vergl. Abbildung 12).

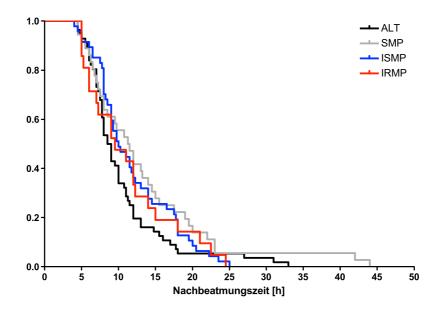


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Extubationszeitpunkte. ALT = Gruppe ALT, SMP = Gruppe SMP, ISMP = Gruppe ISMP, IRMP = Gruppe IRMP. Gezeigt sind alle Patienten, es wurde nicht zwischen weiterer Sedierung und Nicht-Sedierung unterschieden. Nachbeatmungszeit in Stunden [h]. log-rank test zeigte keinen signifikanten Unterschied.

In der Gruppe ALT konnte für einen Patienten keine Nachbeatmungszeit ermittelt werden, weil dieser Patient noch auf der Intensivstation verstarb und vorher nicht extubiert wurde. In der Gruppe SMP zeigten 3 Patienten schwerwiegende chirurgische Komplikationen, die eine frühzeitige Extubation verhinderten, so dass diese Patienten nicht in die statistische Erhebung aufgenommen wurden. In der Gruppe ISMP konnten die Daten einer Patientin nicht in die Analyse aufgenommen werden, weil diese aufgrund einer Nachblutung am ersten postoperativen Tag nochmals operiert und bis dahin nicht extubiert wurde. In der Gruppe IRMP wurden zwei Patienten nicht in die Analyse aufgenommen; beide zeigten postoperative chirurgische Komplikationen, die eine Extubation herauszögerten. Ein Patient wurde 4 Tage nachbeatmet, der andere 6 Tage.

Beim Vergleich des Verhältnisses von weiter sedierten zu nicht weiter sedierten Patienten zeigte sich für Gruppe ALT, dass 58% der Patienten zunächst weiterhin

sediert wurden, während 42% keine weitere Behandlung mit Sedativa erhielten. In der Gruppe SMP zeigte sich eine Verteilung von 63% mit weiterer Sedierung gegenüber von 37% der Patienten die nicht weiter sediert wurden. Für Gruppe ISMP wurde eine Verteilung von 45% der Patienten mit weiterer Sedierung ermittelt und 55% ohne, in der Gruppe IRMP zeigte sich eine Verteilung von 50% zu 50% (vergl. Abbildung 33). Eine  $\chi^2$ -Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Wenn die Patienten eine weitere Sedierung erhielten so geschah dies mit Propofol 2% in einer Dosierung von 60 - 200 mg/h, es konnte keine strenge Gewichtsadaptation der Dosierung festgestellt werden.

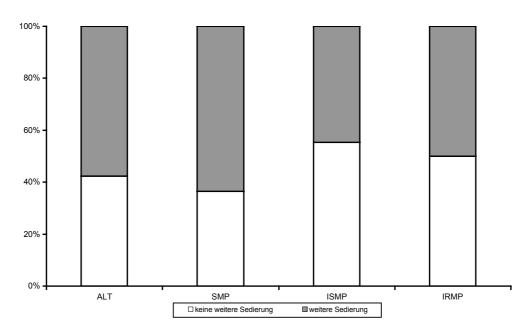


Abbildung 13: Verhältnis von Patienten, die eine weitere Sedierung auf der Intensivstation erhielten oder nicht weiter sediert wurden. ALT: Gruppe ALT, SMP: Gruppe SMP, ISMP: Gruppe ISMP, IRMP: Gruppe IRMP.

### Abhängigkeit der Nachbeatmungszeiten von Operationsdauer

Um einen eventuellen Zusammenhang zwischen der Operationsdauer und der postoperativen Maschinenbeatmung zu erkennen, wurden beide Parameter miteinander korelliert. Es errechneten sich die in Tabelle 6 dargestellten Korellationskoeffizienten. Damit kann kein direkter Zusammenhang zwischen der Dauer der Operation hergestellt werden.

Variable	ALT	SMP	ISMP	IRMP
r	- 0,2	0,19	0,17	0,3

**Tabelle 6: Pearson Korrelation Operationsdauer vs. Nachbeatmungszeit auf ICU.** ALT = Gruppe ALT, SMP = Gruppe SMP, ISMP = Gruppe ISMP, IRMP = Gruppe IRMP, r = Pearsons-Korrelationskoeffizient.

#### Krankenhausverweildauer

Es wurde von allen Patienten die Liegezeit auf der Intensivstation, auf der peripheren Normalstation sowie die Gesamtkrankenhausverweildauer erfasst.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede sowohl in der medianen Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation als wie auch in der Gesamtverweildauer zwischen den einzelnen Gruppen. In allen Gruppen zeigte sich eine mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation von zwei bis drei Tagen, wobei aber deutliche Unterschiede in der maximalen Liegezeit zu erkennen sind. Ähnlich verhält es sich mit der Gesamtliegezeit im Krankenhaus. Hier sind mediane Aufenthaltsdauern von 9 bis 11 Tagen zu finden, allerdings ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Es zeigte sich jedoch analog zu den Liegezeiten auf der Intensivstation Unterschiede in der maximalen Verweildauer (vergl. , Abbildung 14, Abbildung 15).

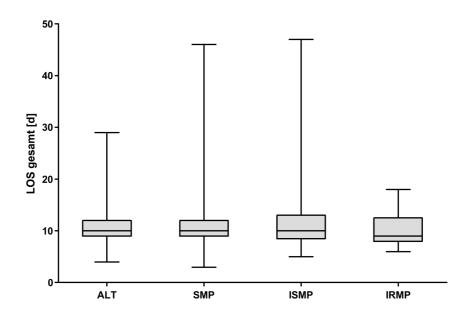


Abbildung 14: Vergleich der medianen Gesamtverweildauer im Krankenhaus in Tagen für alle Gruppen. Dargestellt sind Mediane mit 50% Quartilen sowie Minimum und Maximumwerten. ALT: Gruppe ALT; SMP: Gruppe SMP; ISMP: Gruppe ISMP; IRMP: Gruppen IRMP. LOS = Aufenthaltsdauer in Tage. Keine signifikante Unterscheidung zwischen den Gruppen (p > 0,05).

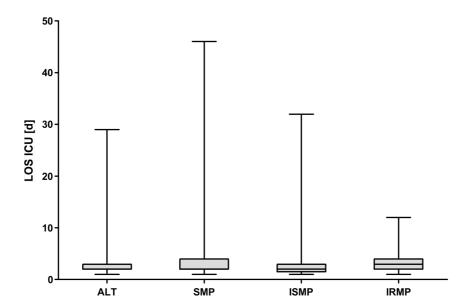


Abbildung 15: Vergleich der medianen Aufenthaltsdauer auf der herzchirurgischen Intensivstation für alle Gruppen. Dargestellt sind Mediane mit 50% Quartilen sowie Minimum und Maximumwerten. ALT: Gruppe ALT; SMP: Gruppe SMP; ISMP: Gruppe ISMP; IRMP: Gruppen IRMP. LOS = Aufenthaltsdauer in Tagen. ICU = kardiochurgische Intensivstation Keine signifikanten Unterscheidungen zwischen den Gruppen (p > 0.05).

#### 4.3. Postoperatives Interview

Nach Transfer der Patienten auf die Normalstation wurde ein standardisiertes Interview durchgeführt (siehe Anlage B). Ziel war der Umfrage eine repräsentative Stichprobenpopulation von mindesten 15 Patienten (bzw. 65% der Gruppengröße) zu erreichen (vergl. Tabelle 8). Das Interview wurde zwischen dem 2. und 5. postoperativen Tag einmalig durchgeführt.

	Patienten in Gruppe	Nachbefragte Patienten	Prozent
ALT	12	10	83%
SMP	53	41	77%
ISMP	50	35	70%
IRMP	25	20	80%

Tabelle 8: Gruppengröße und Anteil der post-operativ befragten Patienten an der Gesamtgruppengröße.

#### Letzte Erinnerung vor der Operation

In dem standardisierten Interview wurden die Patienten nach der letzten Erinnerung vor der Operation befragt. Es zeigte sich, dass die Verteilung der Erinnerung an bestimmte Ereignisse bei allen Patientengruppen annähernd gleich verteilt war.

Es wurden 4 Phasen differenziert:

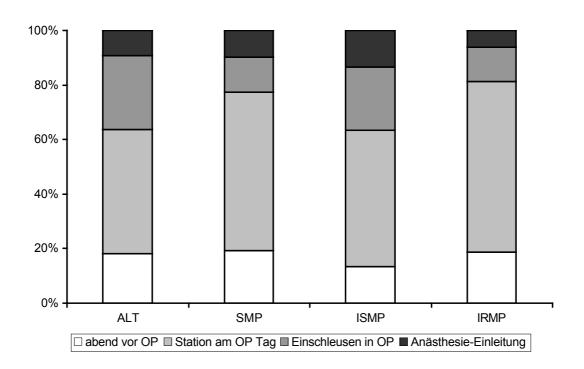
- 1. Ereignisse oder Situationen am Abend vor der Operation
- Ereignisse oder Situationen auf der peripheren Station am Morgen der Operation
- 3. Ereignisse oder Situationen während der Einschleusung im OP-Trakt
- 4. Ereignisse oder Situationen direkt vor oder während der Narkoseeinleitung

In der Gruppe ALT gaben 18,2% der Patienten an sich ausschließlich an den Abend vor der Operation erinnern zu können. In der Gruppe SMP waren dies 19,4%, in der Gruppe ISMP 13,3% und in der Gruppe IRMP 18,8%.

In allen Gruppen sagten die Patienten zu einem überwiegenden Teil aus, sich an Einzelheiten am Morgen vor der Operation auf der peripheren Station erinnern zu können. Hier wurden alle Äußerungen vom Aufwachen am morgen bis zum Beginn des Transportes in den Operationstrakt zusammengefasst. In der Gruppe ALT konnten sich 45,5% an Einzelheiten des Operationstages erinnern, in der Gruppe SMP 58,1%, in der Gruppe ISMP 50,0% und in der Gruppe IRMP 62,5%.

An das Einschleusen in den Operationstrakt beziehungsweise das Überlagern aus dem Bett auf den OP-Tisch in der Patientenschleuse konnten sich aus der Gruppe ALT 27,3% erinnern, in der Gruppe SMP 12,9%, in der Gruppe ISMP 23,3% und in der Gruppe IRMP 12,5%.

An Einzelheiten der eigentlichen Narkoseeinleitung konnten sich in allen Gruppen nur ein geringer Anteil der Patienten erinnern. Hier wurden alle Äußerungen der Patienten zusammengefasst, die zeitlich nach dem Einschleusen auftraten. In der Gruppe ALT erinnerten sich 9,1% der Patienten an diese Ereignisse, in der Gruppe SMP 9,7%, in der Gruppe ISMP 13,3% und in der Gruppe IRMP 6,3% (vergl. Abbildung 16).



**Abbildung 16: Letzte Erinnerung vor der Operation.** ALT = Gruppe ALT, SMP = Gruppe SMP, ISMP = Gruppe ISMP, IRMP = Gruppe IRMP.

#### Erste Erinnerung nach der Operation

Die zweite Frage des Interviews bezog sich auf die erste Erinnerung der Patienten nach der Operation. Hier konnte in der Auswertung eine Einteilung in bestimmte Zeitbereiche nicht erfolgen, da die Antworten sehr heterogen waren. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass sich alle Patienten als früheste Erinnerung an die Intensivstation oder an die periphere Station erinnern konnten. Dabei waren die Antworten sehr unterschiedlich: Ein Teil der Patienten berichtet als Erinnerung an Ansprache durch fremde Stimmen, ein anderer Teil berichtete von Besuchen der Familien, wieder andere Patienten erinnerten sich an Assoziationen von Geräuschen oder berichteten über Durst.

#### Erinnerungen während der Operation und Träume

Bei der Frage, ob sich die Patienten an Einzelheiten während der Operation erinnern könnten, verneinten alle Patienten in allen Gruppen.

Zwei Patienten, eine Frau aus der Gruppe SMP und ein Mann aus der Gruppe ISMP, berichteten über einen - während der Operation - erlebten Traum.

Die erste Patientin aus der Gruppe SMP war eine 61 jährige Frau und zeigte über den gesamten Operationsverlauf ein unauffälliges EEG, der höchste intraoperative ermittelte Narcotrend-Wert war 37, dies entspricht Stadium D2. Es zeigte sich ein Blutdruckanstieg 45 Minuten nach Operationsbeginn, dieser korreliert jedoch nicht mit einem Anstieg in Narcotrend-Index. Die Patientin erhielt während der Operation Propofol i.v. 2mg/kgKG/h, Sufentanil 0,7µg/kgKG/h und Midazolam 0,1 mg/kgKG/h. Bei genauerer Exploration konnte die Patientin nicht mehr klar differenzieren, ob ihr Traum während der Operation stattgefunden hat oder später auf der Intensivstation.

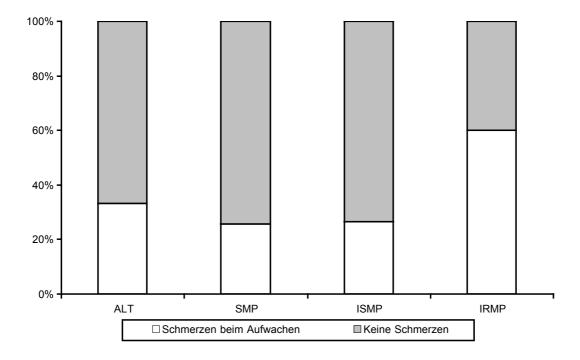
Der zweite Patient, der von einem Traum berichtete, war ein 76 jähriger Mann aus der Gruppe ISMP. Auch hier zeigten sich während der Operation im EEG keine Auffälligkeiten. Vier Minuten nach dem Hautschnitt zeigte sich ein Anstieg im Narcotrend-Index von 31 auf 47, dies entspricht Stadium D1. Daraufhin wurde die Isoflurankonzentration erhöht, so dass eine endexpiratorische Konzentration von 0,8 Vol% 3 Minuten später erreicht wurde.

Der Patient war während der Befragung noch im Durchgangssyndrom und konnte den Traum, an den er sich erinnerte, nicht weiter detaillieren.

#### Unangenehmste Erinnerung an die Operation

Die Patienten wurden nach dem unangenehmsten Erlebnis des gesamten Operationsprozesses gefragt. Ein Teil der Patienten berichtete hier über Schmerzen beim Aufwachen aus der Narkose. In der Gruppe ALT berichteten 33,3% spontan über Schmerzen beim Aufwachen, in der Gruppe SMP waren es 25,8%, in der Gruppe ISMP 26,7% und in der Gruppe IRMP 60,0% (vergl. Abbildung 17). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

Die anderen Patienten gaben heterogene Antworten, welcher Faktor für sie der belastendeste Faktor war. Als Beispiele wurden eine allgemeine Eingeschränktheit durch die Sternotomie, Drainagen und Monitorverkabelung genannt sowie eine allgemeine Schwäche oder Müdigkeit.



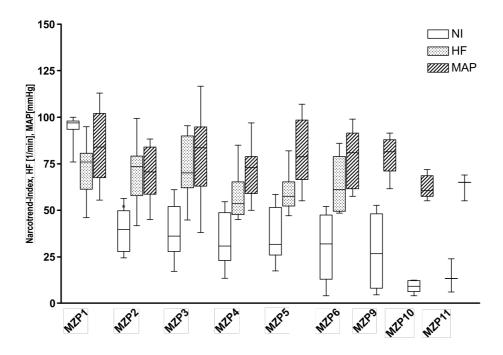
**Abbildung 17:** Spontanes Berichten über Schmerzen beim Aufwachen. ALT = Gruppe ALT, SMP = Gruppe SMP, ISMP = Gruppe ISMP, IRMP = Gruppe IRMP.

## 4.4. Narcotrend-Monitor in der intraoperativen Überwachung

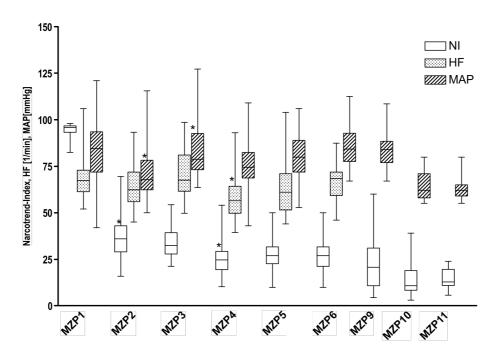
# 4.4..1 Vergleich des Narcotrend-Index mit hämodynamischen Parametern

#### Verlaufsdarstellung des Narcotend-Index mit hämodynamischen Parametern

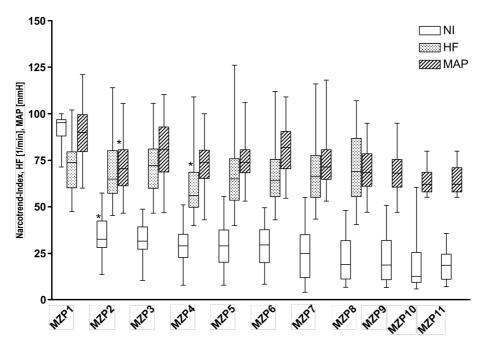
Im Folgenden wird für die einzelnen Gruppen der Narcortend-Index den hämodynamischen Parametern in Form von Boxplots gegenüber gestellt. Hierbei zeigt sich, dass der Narcotrend-Index in allen vier Gruppen über den Operationsverlauf einen grundlegend anderen Verlauf nimmt als die Herzfrequenz und der arterielle Blutdruck (vergl. Abbildung 18 - Abbildung 21).



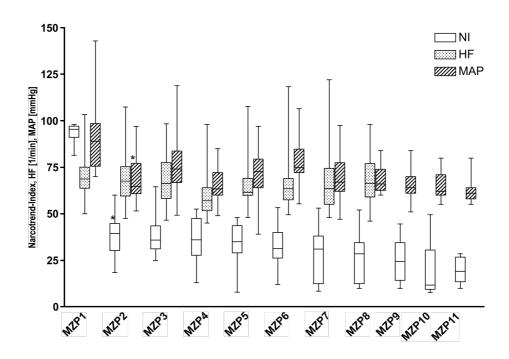
**Abbildung 18:** Gruppe ALT, Boxplots zur Übersicht bei verschiedenen Messzeitpunkten. Dargestellt sind die Mediane, Minimum, Maximum sowie die 50% Quartile. NI = Narcotrend-Index, HF = Herzfrequenz [1/min], MAP = mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg] \* signifikante Änderung (p < 0,05) im Vergleich zum vorangegangenen Messzeitpunkt.



**Abbildung 19: Gruppe SMP, Boxplots zur Übersicht bei verschiedenen Messzeitpunkten.** Dargestellt sind die Mediane, Minimum, Maximum sowie die 50% Quartile. NI = Narcotrend-Index, HF = Herzfrequenz [1/min], MAP = mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg] \* signifikante Änderung (p < 0,05) im Vergleich zum vorangegangen Messzeitpunkt.



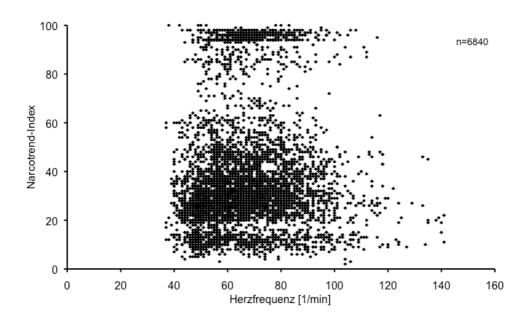
**Abbildung 20:** Gruppe ISMP, Boxplots zur Übersicht bei verschiedenen Messzeitpunkten. Dargestellt sind die Mediane, Minimum, Maximum sowie die 50% Quartile. NI = Narcotrend-Index, HF = Herzfrequenz [1/min], MAP = mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg] \* signifikante Änderung (p < 0,05) im Vergleich zum vorangegangenen Messzeitpunkt.



**Abbildung 21: Gruppe IRMP, Boxplots zur Übersicht bei verschiedenen Messzeitpunkten.** Dargestellt sind die Mediane, Minimum, Maximum sowie die 50% Quartile. NI = Narcotrend-Index, HF = Herzfrequenz [1/min], MAP = mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg],\* signifikante Änderung (p < 0,05) im Vergleich zum vorangegangen Messzeitpunkt.

#### Korrelation der Herzfrequenz mit dem Narcotrend-Index

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen den erhobenen Narcotrend-Werten und den hämodynamischen Parametern zu ermitteln, wurde die Herzfrequenz für alle Gruppen gegen die ermittelten Narcotrend-Werte aufgetragen und eine Regressionsanalyse sowie der Korrelationskoeffzient bestimmt. Aufgrund der gleichen Verläufe in den einzelnen Gruppen wurden die Daten aller Gruppen zusammengefasst und in einem Diagramm aufgetragen. Es konnte sowohl in der Regressionsanalyse wie auch im Korrelationskoeffizienten keine signifikante Verbindung zwischen Herzfrequenz und Narcotrend-Index gefunden werden (vergl. Abbildung 22).



**Abbildung 22: Korrelation Narcotrend-Index mit Herzfrequenz.** Es wurden alle Gruppen zusammengefasst und 6840 Datenpaare gegeneinander aufgetragen. x-Achse: Herzfrequenz, y-Achse: Narcotrend-Index. Regressionsanalyse: y = 0.0435x + 35.619,  $R^2 = 0.00079$ , der Pearsons-Korrelationskoeffizient beträgt 0.02.

### Korrelation der mittleren arteriellen Blutdruckwerte mit dem Narcotrend-Index

Um einen Zusammenhang zwischen den erhobenen Narcotrend-Werten und den hämodynamischen Parametern zu ermitteln, wurde der mittlere arterielle Blutdruck für alle Gruppen gegen die ermittelten Narcotrend-Werte aufgetragen und eine Regressionsanalyse sowie der Korrelationskoeffzient bestimmt. Aufgrund der ähnlichen Verläufe in den einzelnen Gruppen wurden die Daten aller Gruppen zusammengefasst und in einem Diagramm aufgetragen. Es konnte sowohl in der Regressionsanalyse wie auch im Korrelationskoeffizienten keine signifikante Verbindung zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck und dem Narcotrend-Index gefunden werden (vergl. Abbildung 23).

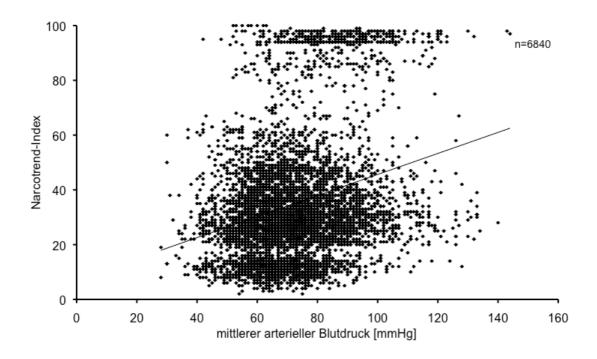


Abbildung 23: Korrelation Narcotrend-Index mit dem mittleren arteriellen Blutdruck. Es wurden alle Gruppen zusammengefasst und 6840 Datenpaare gegeneinander aufgetragen. x-Achse: mittlerer arterieller Blutdruck, y-Achse: Narcotrend-Index. Regressionsanalyse: y = 0.3844x + 7.187,  $R^2 = 0.07266$ , der Pearsons-Korrelationskoeffizient beträgt 0,27.

## 4.4..2 Narcotrend-Index während der Hypothermie

Während des extrakorporalen Bypasses wurde die Körpertemperatur der Patienten künstlich erniedrigt. Es wurden Werte von 28°C bis 32°C erreicht. Die Tiefe der Hypothermie hing von dem jeweilig durchgeführten Eingriff ab und wurde von dem behandelnden Kardiochirurgen individuell vorgegeben.

Die ermittelten Daten ergaben eine signifikante Abnahme der Narcotrend-Werte für den Vergleich der Zeit vor und während der Hypothermie. Dabei zeigten sich großen Varianzenen innerhalb der Gruppen für die Maximal- und Minimalwerte (vergl. Tabelle 9).

Variable		Hypot MW ±	hermie	wäh	rend Hy	pothermie		Hypo	thermie	p-Wert
	Max		Median	Max	Min	Median	Max		Median	vor vs. während Hypothermie
ALT	2	27,7 ±	17,2		9,2 ±	2,8		14,5 ±	7,4	p < 0,05
	52,7	4,5	26,8	12,5	4,0	9,2	24,0	6,0	13,4	
SMP	2	21,5 ±	11,6		14,0 ±	8,5		14,6 ±	5,2	p < 0.05
	60,0	4,3	20,8	39,0	3,0	10,9	24,0	5,6	12,9	
ISMP	2	22,1 ±	12,2		19,3 ±	13,8		18,3 ±	7,9	p < 0.05
	50,8	6,5	18,5		5,8	12,3	35,6	7,0	18,6	
IRMP	2	24,3 ±	10,8		19,2 ±	14,7		19,7 ±	6,9	p < 0.05
	44,5	10,0	24,5	49,5	7,6	11,8	28,5	10,0	19,2	

**Tabelle 9: Narcotrend-Index während Hypothermie.** ALT = Gruppe ALT, SMP = Gruppe SMP, ISMP = Gruppe ISMP, IRMP = Gruppe IRMP. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Max = Maximumwert, Min = Minimumwert, Median = Median

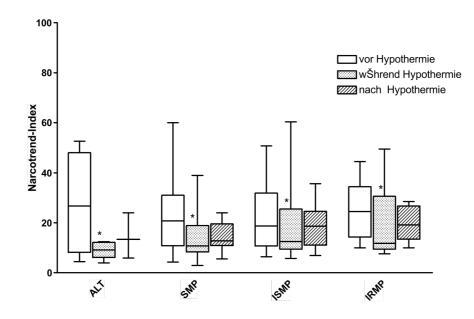


Abbildung 24: Vergleich des Narcotrend-Index vor, während und nach der Hypothermiephase ,  $ALT = Gruppe \ ALT$ ,  $SMP = Gruppe \ SMP$ ,  $ISMP = Gruppe \ ISMP$ ,  $IRMP = Gruppe \ IRMP$ . \* = signifikante Änderung im Vergleich zum vorangegangen Messpunkt (p < 0,05).

## Korrelation des Narcotrend-Index mit der Körperkerntemperatur für alle Patienten während extrakorporaler Zirkulation

Um zu erkennen, ob es zwischen der Körpertemperatur und den Narcotrend-Werten eine direkte Abhängigkeit gab, wurden die Absolutwerte gegeneinander korreliert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt. Es ist zu sehen, dass es keine direkte Korrelation zwischen der Körpertemperatur und Narcotrend-Index gibt.

Variable	ALT	SMP	ISMP	IRMP	alle
r	0,37	0,18	0,20	0,32	0,20

**Tabelle 10: Korrelation Narcotrend-Index vs. Körpertempertur.** r = Pearson - Korrelations-koeffizient, ALT = Gruppe ALT, SMP = Gruppe SMP, ISMP = Gruppe ISMP, IRMP = Gruppe IRMP

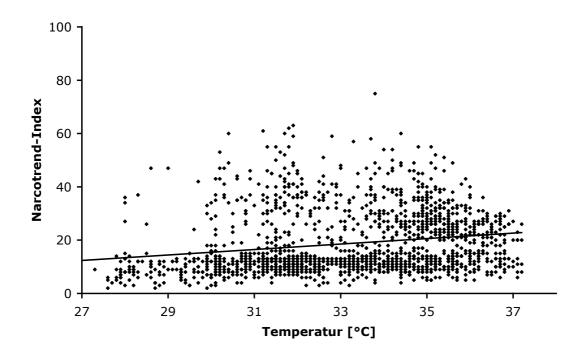


Abbildung 25: Korrelation der absoluten Körpertemperatur mit dem Narcotrend-Index während extrakorporalen Bypass für alle Gruppen. x-Achse: Körpertemperatur gemessen über Harnblasenkatheter [ $^{\circ}$ C], y-Achse: Narcotrend-Index, r = 0,20

#### Besondere Patienten aller Gruppen

Während der Untersuchung fiel auf, dass sich der Narcotrend-Index bei einigen Patienten in jeder Gruppe während der extrakorporalen Zirkulation in besonderer Weise verhielt. So war bei diesen Patienten ein Anstieg des Narcotrend-Index zeitgleich mit dem Absinken der Körpertemperatur zu beobachten.

In der Gruppe ALT zeigte kein Patient einen Anstieg im Narcotend-Index nach Initiierung des extrakorporalen Bypasses, in der Gruppe SMP konnte bei zwei Patienten ein Anstieg ermittelt werden. In der Gruppe ISMP konnte bei sechs Patienten ein Anstieg nach Start der Herz-Lungen-Maschine beobachtet werden. Für die Gruppe IRMP wurde bei fünf Patienten ein Anstieg im Index gesehen (vergl. Tabelle 11).

	Narcotrend	Narcotrend		
Messnummer	"Vor Hypothermie"	"während Hypothermie"		
ALT	entfällt	entfällt		
SMP				
000095	14,5	29		
000101	26	34		
ISMP				
000150	29	33,5		
000153	46	51,3		
000154	33	36,5		
000161	36,5	46,2		
000193	39	60,3		
000199	28,5	36,5		
IRMP				
000202	34,5	45		
000210	36,5	48,5		
000213	44,5	47		
000217	33	37,5		
000219	11	39,5		

Tabelle 11: Patienten mit Zunahme im Narcotrend-Index nach Start der extrakorporalen Zirkulation.

#### 4.5. Kritische Vorkommnisse

Insgesamt konnte bei 3 Patienten mittels Neuromonitoring ein intraoperatives Wacherlebnis verhindert werden, dies ergibt eine Quote von 1,9%.

Beispielhaft seien hier die Daten einer weiblichen Patientin mit der Messnummer 000193 dargestellt: 1:32 h nach Narkosebeginn kam es zu einem Anstieg im Narcotrend-Index, 2 Minuten zuvor war die Umstellung auf ein rein intravenöses Narkoseverfahren erfolgt, wie oben für die Gruppe ISMP beschrieben. 1:42 h nach Beginn der Narkose wurde ein Wert von 59 erreicht. Aufgrund des nicht erklärbaren Anstiegs im Narcotrend wurde die Propofolzufuhr überprüft. Hierbei wurde festgestellt, dass der Perfusor mit dem Propofol zwar eingeschaltet, der Drei-Wege-Hahn mit Zufluss zur Venenverweilkanüle allerdings blockiert war. Es gab zu keinem Zeitpunkt keinen Druckalarm am Perfusor.

Die Patientin erhielt nach Erkennen der Problematik einen Bolus von 200 mg Propofol 1:45 h nach Narkosebeginn. Hierauf sank der Index auf Werte, die einem Burst-Supression Muster entsprechen (Narcotrend-Index 12) (vergl. Abbildung 26).

Die Patientin ist nach klinischen Parametern nicht wach geworden und hatte im postoperativen Interview keine Erinnerung an introperative Ereignisse.

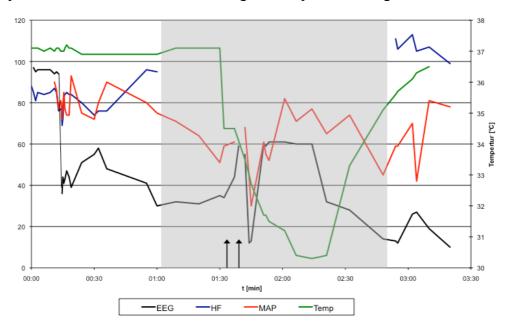


Abbildung 26: Patient mit Messnummer 000193. Dargestellt sind Narcotrend-Index, Herzfrequenz, MAP und Körpertemperatur im Verlauf vom Beginn der Narkose bis zum Ende der Narkose. Pfeil 1 zeigt den Beginn des Anstieges im Narcotrend-Index, Pfeil 2 Zeitpunkt von 200mg Propofolbolus. Grauer Bereich: Zeit während extrakorporaler Zirkulation.

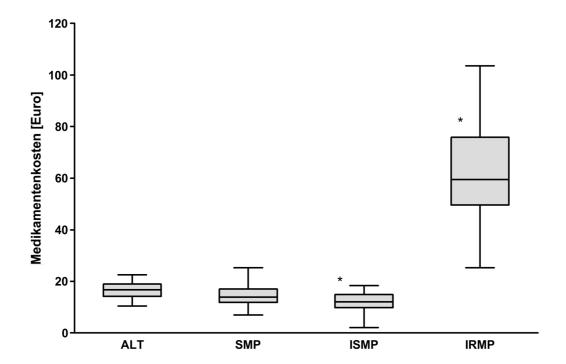
## 4.6. Kostenkalkulationen für Narkoseregime

Aufgrund der ermittelten Gesamtdosierungen und kumulativen Verbräuche für die verschiedenen Medikamente in den unterschiedlichen Gruppen war es möglich, eine genaue Kostenanalyse zu erstellen.

## 4.6..1 Kalkulierte Kostenanalyse für alle Gruppen

Zunächst sollte eine kalkulierte Kostenanalyse als Grundlage für weitere Vergleiche zwischen den Gruppen herangezogen werden. Hierbei wurden die Gesamtdosierungen aller Medikamente mit dem jeweiligen Apothekenpreis multipliziert und aufsummiert. Es zeigt sich hierbei für die Gruppe ALT, das durchschnittlich Medikamente im Wert von €16,64 (± 4,04) pro Patient und Operation verbraucht wurden. Für die Gruppe

SMP ergab sich ein Kostenfaktor von &14,68 ( $\pm$  4,65), bei der Analyse die Gruppe ISMP ergaben sich Kosten im Wert von &12,50 ( $\pm$  3,86). In der Gruppe in der als Opiat Remifentanil eingesetzt wurde (IRMP) ergaben sich durchschnittliche Medikamentenkosten von &64,63 ( $\pm$  20,20) pro Patient und Operation (vergl. Abbildung 27).



**Abbildung 27: Idealisierte Mediakmentenkosten:** Dargestellt sind Boxplots mit Median/Minimum/Maximum so wie den 50% Quartilen. \* = signifiant zu Gruppe ALT (p < 0,05), Gruppe IRMP zusätzlich signifikant zu Gruppe SMP.

#### 4.6..2 Effektive Kostenanalyse für alle Gruppen

Die in Abbildung 27 gezeigten Medikamentenkosten sind kalkulierte Kosten, die tatsächlich erzeugten Kosten waren pro Patient und Operation höher. Der Grund dafür ist, dass für jeden Patienten alle angefangenen Medikamentenpackungen komplett berechnet werden müssen, da angefangene Packungen nicht für andere Patienten verwendet und auch mit Restinhalt verworfen wurden. Es zeigt sich, dass in allen Gruppen die Kosten für die Medikamente höher waren als theoretisch berechnet. Es ergaben sich die in Tabelle 12 dargestellten Kosten.

	Kalkuliert [€]	Effektiv [€]
ALT	16,64	18,15
SMP	14,68	17,41
ISMP	12,50	15,60
IRMP	64,63	83,56

**Tabelle 12: Kostenanalyse für alle Narkoseverfahren:** Aufstellung der
errechneten und der realen Kosten
(Medikamtentenkosten pro Narkose).

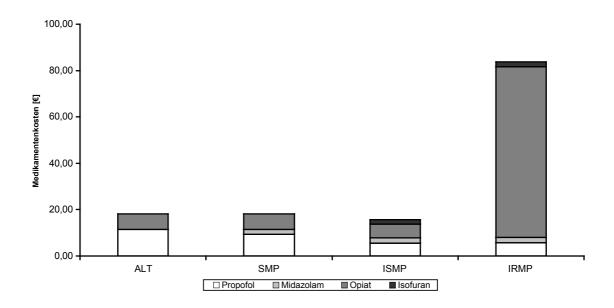
#### 4.6..3 Verteilung der Kosten auf Medikamenteneinzelposten

Im Folgenden wird die Verteilung der einzelnen Medikamente an den Gesamtkosten dargestellt. Es ist zu erkennen, dass der Kostenanteil von Propofol in den Gruppen SMP und IRMP deutlich niedriger ist als in der Gruppe SMP. So konnte allein aufgrund der Reduktion der Propofoldosierung eine Kosteneinsparung von € 11,48 in der Gruppe ALT auf € 8,51 in der Gruppe SMP bzw. € 5,52 in der ISMP erreicht werden. In der Gruppe IRMP lag der Kostenanteil für Propofol bei € 5,50 pro Patient und Operation.

Midazolam wurde in der Gruppe ALT nicht verwendet, in den anderen Gruppen wird das Benzodiazepin mit € 2,22 fakturiert. Der einheitliche Preis kommt durch eine angefangene Ampulle Midazolam pro Patient zustande, auch wenn nicht allen Patienten die enthaltenen 50mg appliziert wurden.

Die Kosten für das Opiat sind in den Gruppen ALT, SMP und ISMP alle in einem vergleichbaren Rahmen (ALT: € 6,68; SMP: € 6,68; ISMP: € 5,94). In der Gruppe IRMP zeigt sich hier der Hauptkostenfaktor mit € 73,74 pro Patient und Operation für Remifentanil.

Isofluran wurde in den Gruppen ISMP und IRMP eingesetzt und zeigt einen vergleichbaren Faktor an den Gesamtkosten mit € 1,92 für die Gruppe ISMP und € 2,20 für die Gruppe IRMP pro Patient und Operation (vergl. Abbildung 28).



**Abbildung 28: Verteilung der Gesamtkosten auf einzelne Medikamente:** Dargestellt sind die Medikamentengesamtkosten pro Patient und Operation für alle Gruppen. Zugrunde liegen die errechneten Kosten wie in 4.6.2 dargelegt.

### 5. Diskussion und Ausblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine prospektive Prozessanalyse in der Kardioanästhesie im Universitätklinikum Hamburg-Eppendorf. Es galt zu überprüfen, ob die nach dem damaligen anästhesiologischen Standard eingesetzten Medikamente in den gewählten Dosierungen ausreichen, eine sichere Narkose für den Patienten zu gewährleisten. Untersuchungsparameter waren Narkosesicherheit, Wirtschaftlichkeit und der Einfluss des Narkoseverfahrens auf perioperative Prozesse.

Ein weiteres Ziel der Arbeit war die Etablierung eines hochqualitativen Narkoseverfahrens, das eine maximale Patientensicherheit aufweist und gleichzeitig unter wirtschaftlichen Aspekten sinnvoll einzusetzen ist.

Zur Qualitätserhebung der Narkosen wurde der Narcotrend Monitor eingesetzt, welcher in der Lage ist, automatisiert EEG's beider frontaler Großhirnhemisphären aufzuzeichnen und zu analysieren. Hierdurch war es möglich, eine Aussage über den intraoperativen Wachheitsgrad der Patienten zu machen und Qualitätsunterschiede zwischen einzelnen Narkoseverfahren aufzuzeigen.

#### 5.1. Auswahl der Narkosemedikamente

Herzchirurgische Patienten müssen in Hinblick auf ihre eingeschränkte kardiale Kompensationsfähigkeit als Hochrisikopatienten eingestuft werden [35, 106]. Die überwiegende Anzahl der in der Anästhesie verwendeten Medikamente übt einen depressiven Effekt auf das kardiovaskuläre System aus. Zur Minimierung dieser Effekte wird versucht, eine niedrige Dosierung der Narkotika einzusetzen. Dies ist jedoch durch einen vorgeschriebenen minimalen Wirkspiegel limitiert, bei dessen Unterschreitung ein Wirkungsverlust des jeweiligen Medikaments eintritt.

In der vorliegenden Untersuchung wurde deshalb der Ansatz verfolgt, mittels einer Kombination verschiedener Anästhetika die jeweiligen Einzeldosierungen zu reduzieren, um so ein günstigeres Nebenwirkungsprofil zu erwirken.

Zur Narkoseeinleitung wurde Etomidat eingesetzt. Dieses ist ein seit langem in der Kardioanästhesie etabliertes Hypnotikum bei dem weniger hypotensive Effekte erwartet werden als bei vergleichbaren Mitteln. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Etomidat bei Patienten mit Aortenstenosen seltener zu Blutdruckabfällen führt als in einer Vergleichsgruppe mit Propofol [5].

In dieser Untersuchung kam es im gemittelten Durchschnitt für alle Gruppen zu einem Blutdruckabfall von 23,3 % nach der Narkoseinduktion. Dieses entspricht in etwa den der Literatuer angegebenen Blutdruckabfällen für Propofolmononarkosen [96]. Vorteile, die trotzdem für den Einsatz von Etomidat sprechen, sind der niedrige Preis und der geringe Injektionsschmerz bei Applikation in eine Unterarmvene [68]. Eine vergleichbare hämodynamische Depression im Vergleich zu den zitierten Studien ist damit zu erklären, dass in diesen Untersuchungen Propofol als Monosubstanz bei Patienten mit guter linksventrikulärer Funktion eingesetzt wurde. In der vorliegenden Arbeit wurde Etomidat immer in einer Kombination mit einem starken Opioid und einem Benzodiazepin verabreicht. Insbesondere für Opioide sind Blutdruckabfälle beschrieben, so dass wir hier von einem additiven kardiodepressiven Effekt ausgehen. Ziel war es, die Einzeldosierungen der eingesetzten Medikamente zu reduzieren um die oben beschriebenen negativen Einflüsse auf das kardiovaskuläre System zu minimieren. Es konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Midazolam mit Propofol synergistische Effekte am GABAA-Rezeptor erzeugt, was sich in einer Reduktion der ED<sub>50</sub> widerspiegelt [30, 59, 89, 93, 99]. Maximale Synergismuseffekte konnten erzielt werden, wenn Midazolam in einen Zeitraum von 2 - 10 Minuten vor der Verabreichung von Propofol appliziert wurde [70]. In den oben zitierten Untersuchungen wurden vergleichsweise geringe Midazolamdosierungen von 3 - 4 mg gewählt (0,03 – 0,05 mg/kgKG) und als Bolus verabreicht. Im Gegensatz dazu wurde in der vorliegenden Untersuchung Midazolam mittels Dauerinfusion mit einer Dosierung von 0,1mg/kgKG/h infundiert. Bei der gewählten Verdünnung von 50mg Midazolam in 50 ml physiologischer Kochsalzlösung ergaben sich Perfusorflussraten von 6,2 – 12,3 ml/h. Es wurden keine Plasmaspiegelbestimmungen vorgenommen. Das Untersuchungsprotokoll sah vor, in der Gruppe SMP Propofol direkt nach der Intubation zu applizieren. Für Midazolam ist aufgrund der guten Fettlöslichkeit ein hohes Verteilungsvolumen bekannt [3]. Aufgrund der beschriebenen Pharmakokinetik von Midazolam ist es möglich, dass zu diesem Zeitpunkt Plasmaspiegel wie in den Arbeiten von McClune und Short noch nicht erreicht wurden [59]. Die von uns erhobenen Daten zeigen jedoch eine adäquate Narkose mit den gewählten

Dosierungen, so dass wir davon ausgehen, dass auch bei sehr niedrigen Midazolamdosierungen synergistische Effekte auftreten. Ursächlich hierfür könnte neben dem verabreichten Midazolam auch die orale Prämedikation sein, die alle Patienten vor Transfer in den Operationssaal auf der peripheren Station erhielten. Wilder-Smith und Mitarbeiter konnten hierfür zeigen, dass schon die orale Prämediaktion ausreicht, um Propofoldosierung zur Narkoseeinleitung signifikant zu reduzieren [99]. In den Gruppen ISMP und IRMP erfolgte die Umstellung auf eine Propofol-basierte Narkose erst direkt vor dem Beginn der extrakorporalen Zirkulation. Midazolam wurde von Beginn der Narkoseeinleitung an verabreichet. In diesen Gruppen wurden im Vergleich zur Gruppe SMP bis zur Propofolapplikation deutlich höhere kumulative Midazolamdosierugen erreicht. Adams et al. [1] haben bei einer Gruppe von Patienten für den Zeitraum der gesamten Operation Midazolam mit einer Dosierung von 0,05mg/kgKG/h und Propofol in verschiedenen Dosierungen gewählt. Sie konnten keine Senkung des Propofolverbrauchs, dafür aber eine bessere hämodynamische Stabilität feststellen als die Vergleichsgruppe. Der Propofolverbrauch war in der Vergleichsgruppe ohne Midazolam sogar niedriger und die Blutdruckwerte waren durchgehend höher. Eine Limitierung erfahren alle genannten Studien dadurch, dass sie unter eigens simulierten Studienbedingungen durchgeführt wurden, eine Übertragung in die klinische Routine lassen sie nur sehr bedingt zu. Dies liegt in erster Linie an den gewählten Rahmenbedingungen und ausgewählten Patientenkollektiven. Alle oben zitierten Studien wurden an herzgesunden Patienten durchgeführt, die eine deutlich ausgeprägtere kardiale Kompensationsfähigkeit als die von uns untersuchten Patienten besitzen. Aus diesem Grund ist eine direkte Übertragung der erhobenen Daten auf die untersuchten Patienten der vorliegenden Untersuchung nur sehr bedingt möglich.

Der Grund für die Midazolamapplikation per Dauerinfusion über den gesamten Narkosezeitraum erschien als sinnvoll. Bislang wurde niemals an einer großen Patientengruppe untersucht wie lange der synergistische Effekt von Benzodiazepin und Propofol anhält. Es gibt in der Literatur keine Angaben, ob die genannten Synergismuseffekte auf eine gewisse Zeit begrenzt sind bzw. sich im weiteren Zeitverlauf aufheben. Wir entschieden uns aus diesem Grund für eine kontinuierliche Midazolaminfusion über den gesamten Operationszeitraum.

#### 5.2. Volatile Anästhetika in der Kardioanästhesie

Der Einsatz volatiler Anästhetika wird als möglicher Faktor zur Myokardprotektion vor ischämischen Schäden angesehen. Das Verfahren der Präkonditionierung ist schon seit längerer Zeit Gegenstand der Forschung, Murray et al. haben 1996 erstmals Untersuchungen am Hundeherz durchgeführt [52]. De Hert und Kollegen konnten 2004 in einer kontrollierten Studie zeigen, dass in Gruppen mit dem Einsatz volatiler Anästhetika die linksventrikuläre Funktion nach Preloaderhöhung deutlich besser war als in einer Vergleichsgruppe [15]. Zusätzlich fanden sich deutlich niedrigere Troponin-I Level, es zeigten sich kürzere Krankenhausverweildauern, niedrigere Inzidenzen von prolongierten Intensivaufenthalten und ein geringerer postoperativer Katecholaminbedarf. In verschiedenen anderen Studien konnten die Ergebnisse für die Inhaltaionsanästhetika Isofluran und Sevofluran bestätigt werden [11-15]. Dabei zeigte sich die Tendenz, dass die kardioprotektiven Faktoren um so mehr greifen, je länger das Anästhetikum verabreicht wird. Wenn es vor den Ischämiephasen ausgewaschen wurde, waren die beobachteten Effekte weniger stark zu finden, als wenn während der Ischämiephasen signifikante Isoflurankonzentrationen vorhanden waren. In der vorliegenden Arbeit wurde in den Gruppen ISMP und IRMP das Inhalationsanästhetikum Isofluran verwendet, welches in der Zeit vor und nach der extrakorporalen Zirkulation verabreicht wurde. Während der extrakorporalen Zirkulation war die Verabreichung aufgrund von technischen Gründen nicht möglich. Es ist bekannt, dass die in den Herz-Lungen-Maschinen eingesetzten Membran-Oxygenatoren in der Lage sind, volatile Anästhetika zu eliminieren [32, 53, 54, 98 {Liu, 2005 #263]]. Möglicherweise kam es daher während der Zeit der extrakoroporalen Zirkulation zu einer Art Auswaschphänomen, so dass die oben beschrieben Effekte weniger ausgeprägt waren als angenommen. Wie sich zeigte, waren die endexspiratorischen Isoflurankonzentrationen in der Gruppe IRMP signifikant gegenüber der Gruppe ISMP erhöht. Möglicherweise beruht dies auf der weniger sedierenden Wirkung des Remifentanils gegenüber Sufentanil, welches in der Gruppe ISMP eingesetzt wurde.

#### 5.3. Der Narcotrend-Monitor in der Kardioanästhesie

Zur Überwachung der Narkosetiefe wurde der Narcotrend-Monitor eingesetzt. Dieser ist in der Lage ein Roh-EEG automatisch zu analysieren und die Hypnosetiefe in einen numerischen Index zwischen 100 (wach) und 0 (tiefste Hypnose) auszugeben [83]. Schmidt et al. konnten zeigen, dass der Narcotrend-Monitor bei Kombinationsnarkosen von Propofol und Remifentanil das am besten geeignete Gerät zur Differenzierung der Narkosetiefe ist [79]. In dieser Studie, in der das Aufwachverhalten von Patienten im Aufwachraum untersucht wurde, konnte neben dem Narcotrend der mittlere arterielle Blutdruckwert die höchste Vorhersagewahrscheinlichkeit für die Narkosetiefe ermittelt werden. Hier ist jedoch anzumerken, dass die Studie unter eigens konstruierten Rahmenbedingungen an Patienten im Aufwachraum durchgeführt wurde und nicht den klinischen Routinebetrieb widerspiegelt. Zusätzlich wurden während der Datenerhebung keine Medikamente mit Wirkung auf die Hämodynamik eingesetzt. Die hohe Korrelation zwischen Narcotrend und den hämodynamischen Parametern lässt sich somit wahrscheinlich auch durch die nachlassende kardiodepressive Wirkung von Propofol und Remifentanil erklären.

Zur Validierung der verwendeten Klassifikationsalgorithmen des Narcotrend-Monitors wurden Untersuchungen mit verschiedenen Anästhetikakombinationen untersucht: Die Inhalationsanästhetika Desfluran, Isofluran, Sevofluran, Enfluran, sowie für die intravenösen Anästhetika Propofol, Thiopental, Etomidat, Methohexital und Midazolam. Die aufgeführten Substanzen wurden darüber hinaus in Kombination mit den Opioiden Fentanyl, Sufentanil, Remifentanil und Alfentanil verabreicht [81, 82]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der Narcotrend-Monitor die ermittelten Roh-EEG's valide automatisiert interpretiert [44, 64].

In unserer Untersuchung wurden die Narkosen nicht wie in den meisten bisherigen Studien mittels Propofol, sondern zunächst mit einer Kombination aus Midazolam und Opiat eingeleitet. Sufentanil ist sehr lipophil, daher flutet es rasch im ZNS an, so dass eine schnelle Sedierung erreicht wird [18]. Bowdle und Ward zeigten 1989 eine Zunahme der - vor allem im Tiefschlaf vorkommenden - Deltawellen-Aktivität nach durchschnittlich 92 s nach Applikation von 1,3µg/kgKG Sufentanil als Bolusgabe [9]. In der vorliegenden Untersuchung wurde das Opiat als Kurzinfusion über einen

Zeitraum von sechs Minuten infundiert und in dieser Zeit kumulative Dosierungen von circa 1µg/kg KG erreicht. Es wäre zu erwarten gewesen, dass der Narcotrend dies erkennt und die hypnotische Komponente des Sufentanils im Sinne eines Absinkens des Narcotrend-Index abbildet. Bei einigen Patienten blieb der EEG-Index auf dem Niveau des Wachzustandes (Index A; 100 - 96), andere Patienten zeigten eine Aktivitätszunahme (Ausgabe ">30Hz"), so dass der Narcotrend keine interpretierbaren Signale mehr erhielt. Wieder andere Patienten zeigten ein leichtes Absinken im Index. Dieses Phänomen ist in der Literatur bislang nicht beschrieben. Es ist bekannt, dass es aufgrund von Intubationsreizen oder chirurgischen Stimuli zu kortikalen Arousal-Phänomenen kommen kann [43, 76]. Für die Narkoseeinleitung mit einem Opioid ist dies bislang nicht beschrieben. In der Gruppe IRMP wurde Remifentanil als Opiat eingesetzt. Für dieses Medikament ist keine so starke sedierende Wirkung wie für Sufentanil beschrieben, so dass hier ein starkes Absinken im Narcotrend-Index nicht zu erwarten war.

Mit Applikation des Etomidat zeigte sich in allen Gruppen zunächst ein signifikanter Abfall im Narcotrend-Index. Im direkten Anschluss an die Intubation konnte in allen Gruppen ein Anstieg des Narcotrend-Index beobachtet werden, der jedoch statistisch nicht signifikant war. Kox et al. konnten bereits für Narkoseinduktionen mit Etomidat feststellen, dass es durch den Intubationsreiz zu einer Zunahme im  $\alpha$ -Spektrum des fronto-temporalen Bereiches des Gehirnes kommt [43]. Sie schlossen daraus auf eine generalisierte kortikale Arousalreaktion, hervorgerufen durch die Reflexantwort bei der Intubation. Wir interpretieren den Wiederanstieg im Narcotrend-Index ähnlich. Die Intubation scheint eine aufgrund vegetativer Reflexe ausgelöste Weckreaktion zu sein, die sich in einem Anstieg des Narcotrend-Index widerspiegelt. Die Anstiege im Narcotrend-Index waren allerdings nicht so stark, dass die Gefahr eines Aufwachens oder bewussten Schmerzerlebens für den Patienten bestanden hätte.

Bei einigen Patienten zeigte der Narcotrend direkt nach der Injektion von Etomidat keinen Indexwert an, stattdessen gab er die Fehlermeldung "> 30 Hz" aus. Der erste nachfolgende Wert war signifikant niedriger und zumeist im Bereich D1 - D2. Ein solches Phänomen ist in der Literatur für Etomidat bislang nur in einzelnen Fallberichten beschrieben [37]. Wir sind der Meinung, dass diese Reaktion mit der zuvor beschriebenen Aktivitätszunahme nach Sufentanilapplikation vergleichbar ist.

Möglichweise führt die Injektion von Etomidat zu einer kurzzeitigen neuronalen Aktivitätszunahme in Form einer Arousalreaktion, welche eine Interpretation des EEGs für den Narcotrend für diesen Zeitraum nicht zulässt. Es wäre an dieser Stelle eine gezielte Untersuchung notwendig, bei welchen Patienten oben genanntes Phänomen auftritt, ob es prädiktive Faktoren dafür gibt und ob es klinisch relevant ist. In unserer Beobachtung verhielten sich die Patienten im weiteren Narkoseverlauf unauffällig im Vergleich zum Gesamtkollektiv, so dass es sich bei dem beschriebenen Phänomen offensichtlich um einen Zustand handelt, der nur während der Narkoseinduktion auftritt. Der Narcotrend leitet das EEG nur über den frontalen Anteilen des Gehirns ab, andere Gehirnregionen werden nicht abgebildet. Aus diesem Grund kann nicht beurteilt werden, ob die beschriebene Aktivitätszunahme generalisiert im Gehirn auftritt oder nur an lokalen Foki im Frontalhirn. Zusätzlich können als Ursache für das oben beschriebene Phänomen Muskelartefakte durch Myoklonien bei der Narkoseeinleitung mit Etomdiat infrage kommen. Bei aktiven Muskelbewegungen überlagern die Muskelpotentiale die hirnelektrische Aktivität, so dass der Narcotrend-Monitor keine validen EEG Rohdaten erfassen und analysieren kann. Eine Muskelrelaxation mit Pancuronium wurde erst nach Narkoseinduktion und erfolgreich durchgeführter Maskenbeatmung durchgeführt. Myklonien sind bei Narkoseeinleitungen mit Etomidat beschrieben [19], allerdings gibt es zahlreiche Untersuchungen die zeigen, dass das Auftreten von Myoklonien durch die Kombination von Etomidat mit Opioiden oder Benzodiazepinen signifikant reduziert werden kann [33, 36, 85, 104]. Insbesondere Sufentanil scheint das Auftreten von Muskelbewegung bei der Narkoseeinleitung stark zu unterdrücken. Eine randomisierte Studie konnte zeigen, dass Myklonien bei einer monosubstantiellen Einleitung mit Etomidat bei bis zu 80% der Patienten vorkommt [33]. Dem hingegen traten Myoklonien bei Verwendung einer Kombination von Sufetnanil und Etomdiat bei keinem Patienten auf. Spekulativ könnte es sich bei den genannten Phänomenen auch um kurzzeitige paradoxe Reaktion auf die verabreichten Medikamente handeln, welche ohne EEG-Monitoring klinisch stumm verlaufen. Solche Reaktionen sind für Benzodiazepine hinlänglich beschrieben [3].

In der Mehrzahl der bisher durchgeführten Studien mit dem Narcotrend-Monitor wurde dieser dafür eingesetzt, einige wenige Zielparameter von Narkosen zu untersuchen, wie zum Beispiel den Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes, maximal tiefe Narcotrend-Stadien bei bestimmten Medikamentendosierungen oder das Aufwachverhalten nach Operationen [44, 47, 48, 79]. Im Gegensatz dazu wurde der Narcotrend in der hier vorliegenden Untersuchung über einen sehr langen Zeitraum der Narkose eingesetzt um diese zu überwachen und zu steuern. Es wurden unterschiedliche Medikamente innerhalb einer Narkose angewandt. Einige Medikamente wurden als Einmalbolus zur Narkoseeinleitung gegeben (Etomidat), andere wurden während der Narkose ein- und ausgeschlichen, wie die volatilen Anästhetika vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation. Vom Narcotrend wurde verlangt, dass er auch während dieser Phasen zuverlässige Aussagen über die Narkosetiefe macht.

Es konnte gezeigt werden, dass der Narcotrend in der Lage ist all die oben beschriebenen Veränderungen während der Narkosen zu erkennen und in entsprechende Narcotrend-Stadien umzusetzen. Bei Reduktion von Anästhestikakonzentrationen reagierte der Nacrotrend stets mit einem Anstieg des Index sowie mit einem Absinken bei Steigerung der Anästhetikadosierungen.

# **Anwendungstechnische Probleme bei Verwendung des Narcotrend-Monitors**

Insgesamt stellte sich der Narcotrend auch in der alltäglichen klinischen Praxis als einfach zu bedienendes und zuverlässiges Gerät dar. Es gab nur in einigen wenigen Fällen Probleme bezüglich der Einhaltung der Grenzenwerte der Elektrodenimpendanz ( $< 5\Omega$ ), welche sich auf eine nicht vollständig fettfreie Stirnhaut zurückführen ließen. In diesem Fall war es dem Narcotrend aufgrund eines sehr hohen Gewebewiderstandes nicht möglich das EEG Signal zuverlässig zu verarbeiten. Diese Fehlerquelle konnte nach gründlicherer Reinigung und Entfettung der Stirnhaut jedoch in allen Fällen beseitigt werden. Bei sieben Patienten war es aufgrund eines tiefen Haaransatzes oder eines sehr kleinen Kopfes schwierig, die vom Hersteller geforderten 8 cm Abstand zwischen den beiden Ableitungselektroden einzuhalten. In diesem Fall wurde der maximale anatomisch mögliche Abstand gewählt, der in keinem Fall unter 6 cm zwischen den beiden inneren Elektroden lag.

Ein größeres Problem in der Datenerfassung ergab sich bei MZP 5 und 6. Nach dem Hautschnitt wurde von den Operateuren annähernd durchgehend die elektrische Diathermie zur Durchtrennung der subkutanen Weichteile benutzt. Während dieser Zeit kam es zu so starken elektrischen Interferenzen, so dass der Narcotrend keine Messwerte aufzeichnen und ausgeben konnte. In vielen Fällen wurde dann der erste wieder ermittelbare Wert aufgezeichnet. Hier muss jedoch kritisch hinterfragt werden, inwieweit diese Werte valide sind. Zeitweise gab der Narcotrend schon wenige Sekunden nach Beendigung der Elektrokoagluation Daten aus. Dies könnte insbesondere dahingehend problematisch sein, als dass der Narcotrend jeweils Sequenzen von 20 Sekunden zusammengefasst analysiert und dann als Wert ausgibt. Es kann davon ausgegangen werden, dass Elektroartfakte durch die automatische Fehleranalyse erkannt werden und so nicht in die Indexberechnung mit eingingen. Zusätzlich gab es in einigen Fällen durch die Kreiselpumpen der Herz-Lungen-Maschinen verursachte Störquellen. Die Pumpen erzeugten elektrische Felder, die sich auf den Patienten übertrugen und das EEG überlagerten. Dies konnte an unphysiologischen gleichförmigen 50-Hz Schwingungen erkannt werden und durch eine zusätzliche Erdung der Herz-Lungen-Maschine behoben werden. 50-Hz Schwingungen wurden von der automatischen Fehleranalyse des Narcotrend-Monitors erkannt. In diesen Fällen erfolgte bis zur Eliminierung der Störquelle die Ausgabe "> 30-Hz", dementsprechend wurden keine falschen Narcotrend-Stadien aufgezeichnet.

# Beurteilung der Narkosetiefe in Bezug auf hämodynamische Parameter

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Korrelation des Narcotrend-Index mit den hämodynamischen Parametern Herzfrequenz und MAP über den gesamten Operationszeitraum betrachtet so schlecht ist, dass eine Aussage über die Narkosetiefe mittels hämodyamischer Parameter für die Kardioanästhesie nicht möglich ist.

Zwar kann angenommen werden, dass sich Schmerzreize bei inadäquater Analgesie aufgrund vegetativer Reflexe im Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck ausdrücken, allerdings überwiegen die exogenen Einflüsse während herzchirurgischer Eingriffe, so

dass eine zuverlässige Aussage über den Narkosezustand nicht getroffen werden kann. Die Gründe hierfür sind vielfältig: Zum einen ist die Mehrzahl der Patienten schon präoperativ medikamentös β-blockiert, so dass schmerzbedingte Tachykardien nicht erkannt werden, zum anderen werden intraoperativ zahlreich Katecholamine in verschiedenen Dosierungen eingesetzt, die einen direkten Einfluss auf die hämodynamischen Parameter haben, jedoch in keiner Weise die Tiefe der Narkose beeinflussen. Zusätzlich wird während der Präparationsphasen das Herz durch den behandelnden Chirurgen in unterschiedlichsten Weisen manipuliert, was ebenfalls direkten Einfluss auf die hämodynamischen Parameter hat.

Es konnte erstmals an einer großen Patientengruppe für den gesamten Narkoseverlauf einer Herzoperation gezeigt werden, dass keine Korrelation zwischen der hirnelektrischen Aktivität und hämodynamischen Parametern besteht. In der univariaten Analyse fand sich einzig während der Narkoseinduktion ein Zusammenhang zwischen Schlaftiefe und hämodynamischer Parameter. Es kam in dieser Phase gleichermaßen zu einem Absinken des Narcotrend-Index und des mittleren arteriellen Blutdrucks. Hier handelt es sich am ehesten um die schon vorher beschrieben kardiodepressive Wirkung der eingesetzten Anästhetika. Im weiteren Narkoseverlauf konnte keine weitere Korrelation zwischen Blutdruck und Narcotrend-Index gefunden werden. Diesen Ergebnissen nach zu urteilen sind hämodynamische Parameter für die Prädiktion der Narkosetiefe in der Kardioanästhesie als ungeeignet anzusehen.

## Narcotrend während der Hypothermie

Bislang gibt es keine Untersuchung, die den Verlauf des Narcotrend-Index während der hypothermen Phase der extrakorporalen Zirkulation beschreibt.

Nach den Beobachtungen dieser Studie kommt es bei sinkender Körpertemperatur zu einer Abnahme im Narcotrend-Index und zum vermehrten Auftreten von Burst-Supression-Mustern. Es war allerdings nicht möglich eine Korrelation zwischen absoluter Körperkerntemperatur und Narcotrend-Index herzustellen. Unabhängig von der Höhe des Narcotrend-Index vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation kam es mit Beginn der Hypothermie bei der überwiegenden Zahl der Patienten zu einem Absinken

des Narcotrend-Index auf Werte von unter 30. Wie Doi et al. bereits zeigten, gibt es einen Zusammenhang zwischen der Körperkerntemperatur und der hirnelektrischen Aktivität [16]. Sie haben verschiedene Parameter untersucht und unter anderem beschrieben, dass die spektrale Eckfrequenz (SEF) zur Körpertemperatur einen Korrelationskoeffizienten von 0,7 aufweist. In der gleichen Studie wurde der - dem Nacrotrend-Monitor ähnelnde - BIS-Monitor eingesetzt. Es zeigte sich hier keine Korrelation (Pearsons Korrelations-Koeffizient, r = 0.03) zwischen den erhobenen BIS-Werten und der Körperkerntemperatur, insbesondere fiel eine große Streubreite der Werte für den Zeitraum der Hypothermie auf. Die von uns erhobenen Daten lassen auf Differenzen in den Analysealgorithmen zwischen BIS und Narcotrend-Monitor in Hypothermie schließen. Der Narcotrend-Index zeigte für die Phase der extrakorporalen Zirkulation zwar auch eine Varianz, immerhin konnte eine Korrelation zwischen Körpertemperatur und Naroctrend-Index von r = 0,2 (Pearsons-Korrelationskoeffizient) gefunden werden. Die Gründe, die zu einer Abnahme der hirnelektrischen Aktivität während Hypothermiephasen führen, sind nach heutigem Kenntnisstand multifaktoriell [16, 20, 78]. Wesentliche Faktoren sind zum einen eine Reduktion des Hirnmetabolismus und zum anderen eine Reduktion der metabolischen Leberfunktion, durch den der Abbau verschiedener Medikamente verzögert wird [31, 54, 62, 91]. Es kann vermutet werden, dass sich das Absinken des Narcotrend-Index durch eine Addition der beiden beschriebenen Effekte erklären lässt. Die Hypothermie führt direkt zu einer Abnahme der neuronalen Aktivität, zusätzlich wird der Abbau der verabreichten Anästhetika verzögert. Die dadurch entstehenden kumulativen Effekte führen zu einer relativen Wirkungsverstärkung, die sich in einem Absinken des Naroctrend-Index widerspiegelt.

Dem entgegen steht eine beträchtliche Hämodilution zu Beginn des extrakorporalen Bypasses, welche von der zur Entlüftung der Schlauchsysteme notwendigen Füllung mit kristalloiden Lösungen her rührt. Mit Beginn der extrakorporalen Zirkualtion ist von einem Verdünnungeffektes des Blutes und der gelösten Plasmastoffe um circa 1/3 auszugehen [97]. Die Verdünnung der im Plasma gelösten Stoffe, insbesondere der Anästhetika, hätte vermuten lassen, dass es zu einem Anstieg im Narcotrend-Index kommt. Dieser Effekt wurde jedoch vom Narcotrend-Monitor nicht abgebildet. Wie schon zuvor beschrieben, kam es in der Mehrzahl der Fälle zu einem Absinken im

Index. Mutmaßlich reagiert das Gehirn auf die Perfusion mit gekühltem Blut unmittelbar mit einer Reduktion der neuronalen Aktivität, so dass die Anästhetikaverdünnung klinisch nicht relevant wurde.

## 5.4. Postoperatives Interview nach intraoperativen Ereignissen

Mittels eines standardisierten Fragebogens wurden die Patienten nach Erinnerungen an perioperative Ereignisse befragt. Ziel war das explizite Erinnerungsvermögen der Patienten zu prüfen. Keiner der befragten Patienten zeigte eine bewusste Erinnerung an intraoperative Ereignisse. Eine Patientin (Gruppe SMP) berichtete über einen Traum, den sie während der Operation erlebt habe. Die genaue Auswertung der Narcotrendwerte, wie auch der hämodynamischen und protokollierten klinischen Parameter, ergeben keinen Hinweis auf eine Phase einer inadäquaten Narkose. Die Patientin konnte nicht mit Sicherheit sagen, ob sie während der Narkose oder später auf der Intensivstation geträumt habe. Die Dosierungen der Narkosemedikamente entsprachen denen der im Protokoll vorgegebenen. Es ergab sich kein Hinweis auf einen intraoperativen technischen Defekt der Spritzenpumen oder anderer technischer Geräte.

Der zweite Patient, der über einen intraoperativen Traum berichtete, befand sich zur Zeit des Interviews noch in einem ausgeprägten Durchgangssyndrom. Das fiel dem Interviewer allerdings erst im Verlauf des Interviews auf, da die zunächst adäquaten Antworten zusehends unverständlicher und abstrakter wurden. Auch hier fand sich in der Datenanalyse kein Anhalt dafür, dass der Patient einen intraoperativen Awarenessfall erlebt hat.

In beiden Fällen kann diskutiert werden, ob die Träume nicht mit einer größeren Wahrscheinlichkeit während der Aufwachphase auf der Intensivstation stattgefunden haben. Im Rahmen der postoperativen Befragung nach dem ersten erinnerbaren Ereignis nach der Operation gaben alle Patienten an, sich an verschiedene Ereignisse auf der Intensivstation zu erinnern. Kein Patient hatte Erinnerungen an Einzelheiten der Operation. Der überwiegende Teil der Patienten hatte nicht einmal Erinnerungen an die Narkoseeinleitung. Ghoneim und Block [22-25] zeigten in verschiedenen Studien, dass es neben der expliziten Erinnerung auch noch implizite, unbewusste Erinnerungen gibt, an die sich die Patienten kurz nach einer Operation noch gar nicht

erinnern können bzw. wenn, dann nur in Teilen. Oftmals erleben diese Patienten die durchgemachten Ereignisse in Form von Träumen zu späteren Zeitpunkten nach der Operation. Es kann angenommen werden, dass die impliziten Erinnerungen durch das durchgeführte Interview nicht erfasst wurden, da hier nur explizite Erinnerungen erfragt wurden. Verschiedene Untersuchungen zeigten in aufwendigen Studiendesigns, wie schwierig es ist, implizite Erinnerungen zu erfassen [38, 63-65]. Zusätzlich ist es möglich, dass das verabreichte Benzodiazepin für eine retrograde Amnesie verantwortlich ist und dies der Grund für die mangelnde Erinnerung sein könnte.

# 5.5. Prozessanalytische und pharmakoökonomische Bedeutung

Wie bereits erwähnt konnten die oben beschriebenen Anästhesieverfahren mittels des Narcotrend-Monitors zuverlässig überwacht werden. Neben der Evaluation der Narkosequalität waren zusätzlich die damit verbundenen Kosten sowie der mögliche Einfluss des verwendeten Narkoseverfahrens auf die perioperativen Prozesse zu untersuchende Untersuchungsparameter.

Als Grundlage der kalkulierten Medikamentenkosten wurden die aktuellen Preise der Zentralapotheke des UKE zugrunde gelegt (Stand Juni 2009). Es wurden zwei Kostenkalkulationen durchgeführt: zum einen wurden die rechnerisch erzeugten Kosten ermittelt, wobei die verbrauchten Medikamentenmengen mit den Einkaufspreisen multipliziert wurden, zum anderen wurden die Packungspreise mit den Einkaufspreisen multipliziert. Die zweite Berechnungsart wurde notwendig, da Inhalte angebrochener Medikamentenpackungen nicht für andere Patienten verbraucht werden dürfen und somit effektiv höhere Kosten entstehen als der rechnerisch ermittelte Preis.

Es konnte gezeigt werden, dass mit dem Einsatz eines Neuromonitoring-Systems sowie der Einführung eines standardisierten Narkoseregimes eine tatsächliche Kosteneinsparung erreicht werden konnte. Wie die Kalkulation für die effektiven Medikamentenkosten zeigte, konnte im Vergleich der Gruppe ALT (ohne standardisiertes Narkoseregime) zu der Gruppe SMP eine Einsparung von € 0,74 pro Narkose erreicht werden. Wenn in der Zeit vor dem Einsatz der Herzlungenmaschine statt Propofol das Inhalationsanästhetikum Isofluran (Gruppe ISMP) verabreicht

wurde, reduzierten sich die Kosten um € 1,81 pro Narkose. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass die Medikamentenkosten durch standardisierte Narkoseverfahren und die kontinuierliche Narkoseüberwachung mittels EEG-Monitoring bis zu 10% pro Narkose reduziert werden konnten. Ursächlich für die Reduktion der Medikamentendosierungen waren unserer Meinung nach zwei, sich ergänzende Faktoren:

- Durch standardisierte Narkoseverfahren entfällt die individuelle Medikamentendosierung durch den jeweils behandelnden Anästhesisten. In der Gruppe ALT fehlte dieses standardisierte Narkoseregime. Es konnte für diese Gruppe gezeigt werden, dass alle verabreichten Medikamente zwar innerhalb der zugelassenen Dosierungen dosiert wurden, es jedoch individuelle Unterschiede bezüglich der eingesetzten Dosierung gab.
- 2. Durch den Einsatz des Narcotrend-Monitors wurden Überdosierungen vermieden. In der Gruppe ALT fiel auf, dass die bei einigen Patienten verwendeten Narkosemittel offenbar überdosiert waren. Bei diesen Patienten wurden sehr tiefe Schlaftiefen (E1 F) erreicht, die für eine Allgemeinanästhesie in dieser Form nicht notwendig waren.

Den erreichten Einsparungen müssen die Anschaffungs- und laufenden Kosten für den Betrieb eines Neuromonitoring-Systems gegenübergestellt werden. In der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie werden etwa 1000 Eingriffe mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine pro Jahr in drei Operationssälen durchgeführt. Bei einer Einsparung von circa € 2,- pro Narkose in der Gruppe ISMP sinken demnach die Kosten für Medikamente jährlich um etwa 2000 Euro. Die Einsparpotentiale haben sich im Laufe der Untersuchung niedriger als erhofft erwiesen. Grundannahme der Untersuchung war, dass Propofol der höchste Kostenfaktor aller verabreichten Medikamente ist. Die Untersuchung wurde zu einem Zeitpunkt konzipiert, als die Einkaufspreise für das Propofol deutlich über dem aktuellen Niveau lagen. Zusätzlich wurde in der Ausgangshypothese von höheren durchschnittlichen Propofoldosierungen in der Gruppe ALT ausgegangen. Dies konnte durch die gezeigten Ergebnisse nicht bestätigt

werden, da auch in der Vergangenheit schon mit verhältnismäßig niedrigen Propofoldosierungen gearbeitet wurde.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse sollte die Anschaffung von Neuromonitoringsystemen unabhängig vom beschriebenen Einsparpotential – dem noch die
Investiontionskosten von einem Neuromonitoring-System pro Operationssaal
gegenübergestellt werden müssen - aus medizinischer Sicht umgesetzt werden. Wenn
in einer Klinik standardisierte Narkoseverfahren mit festegelegten
Dosierungsschemata zur Anwendung kommen, muss sicher gestellt sein, dass eine
kontinuierliche Patientenüberwachung über den intraoperativen Wachheitsgrad
gewährleistet ist. Dies ist nur durch die Anwendung eines Neuromonitoring-Systems
möglich. Wie bereits oben beschrieben reichen klinische Parameter- insbesondere bei
kardiochirurgischen Patienten- nicht aus, um eine adäquate Aussage über die
Narkosetiefe machen zu können.

Für die Analyse der postoperativen Nachbeatmungszeiten wurden die vier Patientengruppen nochmals unterteilt. Diejenigen Patienten, die auf der Intensivstation weitere sedierende Medikamente erhielten (Propofol oder Benzodiazepine), wurden in der statistischen Auswertung separat von Patienten betrachtet, die keine weitere Sedierung erhielten. Es ließen sich Nachbeatmungszeiten von minimal 4 Stunden bis maximal 44 Stunden beobachten. Signifikante Unterschiede ließen sich im Gruppenvergleich nicht finden. In der Tendenz sind die Patienten der Gruppen SMP, ISMP und IRMP im Vergleich zu Patienten der Gruppe ALT länger nachbeatmet. In einer Subgruppenanalyse fällt jedoch auf, dass es sich hierbei insbesondere um diejenigen Patienten handelt, die auf der Intensivstation eine weitere Sedierung erhielten. Die Patienten, die ohne weitere Sedierung extubiert wurden, zeigten im Vergleich tendenziell kürzere Nachbeatmungszeiten. Dies führte uns zu der Annahme, dass das jeweils verwendete Narkoseverfahren einen direkten Einfluss auf die postoperativen Prozesse haben könnte. Aus diesem Grund wurde in einer vierten Patientengruppe (Gruppe IRMP) das ultrakurzwirksame Opioid Remifentanil eingesetzt. Durch die Einführung des kurzwirksamen Opioids sollten lange Narkoseüberhänge vermieden und somit eine schnelle Extubation möglich gemacht werden. Eine frühere Extubationsfähigkeit der Patienten konnte nicht gezeigt werden. Zwar bestätigte sich auch hier der Trend, dass Patienten, die keine weitere Sedierung erhielten, kürzer nachbeatmet wurden als Patienten der Gruppe ALT, dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Zusätzlich zeigte sich, dass die Patienten der Gruppe IRMP vermehrt über Schmerzen beim Aufwachen aus der Narkose berichteten. Dies liegt vermutlich an einem inadäquaten postoperativen analgetischem Schema. In den Gruppen, in denen das langwirksame Sufentanil verwendet wurde, kam dieser Effekt aufgrund der langen Wirkdauer des Opioids offensichtlich nicht zum tragen.

In der Gruppe IRMP fallen durchschnittlich für einen Patienten Medikamentenkosten von € 86,51 pro Narkose an. Dies entspricht einer Verfünffachung der Medikamentenkosten verglichen mit der Gruppe IRMP bei offensichtlich gleichem postoperativen Verlauf.

Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass es mehrere unabhängige Prädiktoren gibt, die ein prolongiertes Extubationsintervall und damit eine verzögerte Verlegung von der Intensivstation mit sich bringen [39, 87, 102, 103]. Die in den Studien beschriebenen Risikofaktoren für einen verlängerten Intensivaufenthalt sind präoperative Lungenerkrankungen, Herzrhythmusstörungen, Re-Operationen, Massentransfusionen von Erythrocytenkonzentraten, nicht-elektive Eingriffe, sowie Notfalleingriffe und schwere Herzklappenfehler. Als weiterer Parameter wurde die Körperkerntemperatur bei Verlegung der Patienten aus dem Operationssaal auf die Intensivstation als Prädiktor für den Gesamtintensivaufenthalt gefunden [87, 102]. Wenn die Temperatur, gemessen in der Harnblase, bei Verlegung weniger als 36° Celsius betrug, konnte eine signifikante Verlängerung der maschinellen Nachbeatmungszeit auf der Intensivstation festgestellt werden. Bei Patienten aller Gruppen wurde die Körperkerntemperatur bis zur Beendigung des extrakorporalen Bypasses überwacht. Die mit der extrakorporalen Zirkulation einhergehende aktive Erwärmung des Blutes wurde erst bei einer Körperkerntemperatur über 36°C beendet. Es ist allerdings bekannt, dass die Temperatur im weiteren Verlauf der Operation wieder absinkt, wenn keine weiteren aktiven Wärmevorgänge eingeleitet werden. Der Grund hierfür sind Umverteilungen aus noch kalten, meist schlecht durchbluteter Körperregionen, wie zum Beispiel dem Fettgewebe. In der Klinik, in der die

Untersuchung durchgeführt wurde, waren aktive Wärmevorgänge im Sinne von Warmluft durchströmten Matten auf dem Operationstisch im perioperativen Prozess bislang nicht vorhanden. Hier wäre die Einführung von Wärmematten im Sinne kürzerer Liegezeiten auf der Intensivstation zu empfehlen. Für die Gesamtverweildauer auf der Intensivstation kommt hinzu, dass die hämodynamische Stabilisierung nach Herz-Operationen eine gewisse Zeit in Anspruch nimmt, in der die Patienten zwingend intensivpflichtig sind. Durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine kommt es bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten im direkten postoperativen Verlauf zu einem relativen intravasalen Volumenmangel bei gleichzeitig hoher interstitieller Flüssigkeitsaufnahme [29]. Es ist daher notwendig diese Flüssigkeit aktiv zu mobilisieren und gleichzeitig ausreichende Perfusionsdrücke, insbesondere für Herz, Gehirn und die Nieren, aufrecht zu erhalten. Hierfür ist eine intensivmedizinische Überwachung und Therapie notwendig. Diese Prozesse können nicht auf einer peripheren Station durchgeführt werden und müssen als wesentlicher zeitlicher Faktor für den Intensivaufenthalt gesehen werden. In dieser konnte gezeigt werden, dass eine lange Operationsdauer nicht Untersuchung zwingend mit langen Nachbeatmungszeiten einher geht. Es konnte in diesem Zusammenhang keine direkte Korrelation gefunden werden, allerdings zeigten Patienten mit sehr langen Operationen in der Tendenz ebenfalls längere Nachbeatmungszeiten.

Die mediane Krankenhausverweildauer liegt zwischen 9 und 11 Tagen mit einem Median von 10 Tagen über alle Gruppen gemittelt, die Unterschiede im Gruppenvergleich waren allesamt statistisch nicht signifikant.

Aus den erhobenen Daten kann demnach geschlossen werden, dass das jeweils verwendete Narkoseverfahren auf die untersuchten Parameter keinen Einfluss hat. In den letzten Jahren wurde vermehrt die Forderung nach der Umsetzung von *fast-track Anästhesie* Konzepten laut. Hierdurch sollen Patienten schneller extubiert, früher von der Intensivstation verlegt und in der Endstrecke schneller nach Hause entlassen werden. Welche Anforderungen müssen also an eine Anästhesieverfahren gestellt werden, um *fast-track* Konzepte in der Kardioanästhesie umzusetzen?

In der herzchirurgischen Klinik in der diese Untersuchung vorgenommen wurde, werden in der Regel am Tag pro Operationssaal zwei Operationen vorgenommen. Die

Patienten werden, abhängig von der Operationsdauer, gegen Mittag sowie am Nachmittag auf die Intensivstation verlegt. Bei Nachbeatmungszeiten von etwa 6 Stunden, wie in der Gruppe IRMP, wird eine Extubation erst am Abend oder in der Nacht durchgeführt. In der klinischen Praxis werden die Patienten nicht spät am Abend oder in Nacht auf die periphere Station verlegt, so dass alle Patienten mindestens eine Nacht auf der Intensivstation verbringen. Dies ist unabhängig vom verwendeten Narkoseverfahren. Es konnte gezeigt werden, dass Patientenverlegungen am späten Abend oder in der Nacht auf eine periphere Station mit einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert sind [51, 94]. Aufgrund der Pharmakodynamik wären am ehesten Anästhesieverfahren mit dem Einsatz von Remifentanil geeignet, fast-track Konzepte bei herzchirurgischen Patienten umzusetzen. Es müssten sich dann allerdings klare Vorteile im postoperativen Management für die Patienten ergeben, die den Einsatz von Remifentanil rechtfertigen. So würde der regelhafte Einsatz nur dann Sinn machen, wenn die Patienten am frühen Abend extubiert würden und hämodynmaisch so stabil sind, dass sie noch am Operationstag die Intensivstation verlassen könnten. Unter diesen Voraussetzungen bestünden mögliche ökonomische Vorteile:

- 1. das Bett auf der Intensivstation könnte für andere Patienten zur Verfügung gestellt werden oder
- 2. das Nachtpersonal könnte reduziert werden, da weniger Patienten in der Nacht zu versorgen wären.

Den unter 1. und 2. geschilderten Einsparmöglichkeiten stehen allerdings deutlich höhere Medikamentenkosten gegenüber. In der Gruppe, in der Remifentanil verabreicht wurde entstanden Medikamentenkosten von € 86,51 pro Patient und Narkose. Dies entspricht einer Verfünffachung der Kosten verglichen mit allen anderen untersuchten Narkoseregimen.

Kritisch hinerfragt werden muss bei den vorliegenden Ergebnissen, inwieweit die hohen kumulativen Midazolamdosierungen eine noch frühere Extubation verhinderten und damit eine wirkliche Verkürzung in der Liegezeit verzögerten. Eine Untersuchung, in der Remifentanil eingesetzt wurde, zeigte deutlich kürzere Nachbeatmungszeiten als in dieser Untersuchung [66].

In der vorliegenden Untersuchung wurden nur die Kosten für die Medikamente berechnet und nicht die Gesamtkosten für einen Krankenhausaufenthalt bei einer herzehirurgischen Operation. Diese sind erfahrungsgemäß schwierig zu erfassen, insbesondere die Kosten für Personal und für die Liegezeiten auf den einzelnen Stationen. Darüber hinaus gibt es viele Gründe, die nach einer Herzoperation die Liegedauer auf den einzelnen Stationen beeinflussen. Das Narkoseverfahren spielt insbesondere für die Liegezeiten auf den peripheren Stationen wahrscheinlich keine Rolle. So zeigte sich, dass bei den Patienten mit sehr lange Nachbeatmungszeiten und damit verbundene verlängerten Liegezeiten auf der Intensivstation ausnahmslos chirurgische Komplikationen auftraten und damit nicht in Verbindung mit dem Narkoseverfahren gebracht werden konnten.

In Zusammenschau der Ergebnisse in Hinblick auf die erbrachten Qualität und Wirtschaftlichkeit erscheint der Einsatz des günstigsten Narkoseverfahrens (ISMP) gegenüber allen anderen beschriebenen Verfahren als überlegen und empfehlenswert. Bei der Anwendung teuerer Verfahren unter dem Gesichtspunkt von *fast-track* Konzepten muss kritisch hinterfragt werden, inwieweit postoperative Prozesse durch das jeweilige Narkoseverfahren beeinflusst werden können.

## 6. Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine perioperative Prozessanalyse und pharmakoökonomische Evaluation in der Kardioanästhesie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Die Untersuchung erfolgte an 150 Patienten, welche einem kardiochirugischen Eingriff (aorto-koronarer Bypass und/oder Herzklappenersatz) unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterzogen wurden. Zur Erhebung der Prozessqualität wurde, neben dem klinischen Routinemonitoring, der Narcotrend-Monitor eingesetzt. Dieser ist in der Lage EEG's zu analysieren und die Schlaftiefe in Form eines numerischen Index (100 – 0) wiederzugeben.

Zunächst erfolgte die Qualitätserhebung der bislang durchgeführten Anästhesien (Gruppe ALT). Davon ausgehend erfolgte unter Narcotrend-Monitoring die sequentielle Entwicklung von drei Narkoseverfahren, die im Hinblick auf Narkosesicherheit, ökonomische Aspekte und postoperative Prozesse analysiert wurden (Gruppe SMP, ISMP und IRMP). Mit allen untersuchten Narkoseverfahren konnten sichere Anästhesien durchgeführt werden. Der Narcotrend-Monitor war in der Lage die Schlaftiefe während der gesamten Operation korrekt wiederzugeben. Es konnten drei Fälle drohender, intraoperativer Wachheit erkannt und verhindert werden (Inzidenz 2%). Eine Korrelation zwischen hämodynamischen Parametern und dem Narcotrend-Index lies sich nicht nachweisen. Für die Zeit der hypothermen extrakorporalen Zirkulation kam es in allen Gruppen zu einem signifikanten Absinken im Narcotrend-Index, der Narcotrend war auch in diesen Phasen in der Lage das EEG zu erkennen und automatisiert zu analysieren.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede im Medikamentenverbrauch und in den damit verbundenen verursachten Kosten. Durch den Einsatz von standardisierten Narkoseverfahren konnten zwar die Kosten signifikant gegenüber der Gruppe ALT gesenkt werden, dieses hat jedoch klinisch eine untergeordnete Relevanz, da die Einspareffekte durchschnittlich lediglich € 1,81 pro Narkose betrugen. Die mediane Nachbeatmungszeit auf der Intensivstation zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und betrug im Median 10,0 Stunden (4,5 − 44 Stunden), die mediane Verweildauer auf der Intensivstation betrug 2 Tage (1 − 44 Tage) und war ebenfalls nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von *fast-track* Anästhesieprotokollen mit Einsatz von Remifentanil nicht mit in einer schnelleren Extubation oder Verlegung von der Intensivstation einhergeht, dafür signifikant höhere Medikamentenkosten erzeugt wurden.

Die erhobenen Daten führen zu dem Schluss, dass durch den Einsatz eines Neuromonitoring-Systems die Patientensicherheit erhöht werden kann. Nach den vorliegenden Daten kann davon ausgegangen werden, dass die postoperativen Prozesse nicht an das verwendete Narkoseverfahren gekoppelt sind.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung	
d	Tag	
ECC[106]	Extrakorporale Zirkulation	
$ED_{50}$	Effektivdosis 50	
g	Gramm	
GABA	Gamma-Aminobuttersäure	
h	Stunde	
HLM	Herz-Lungen-Maschine	
ICU	Intensiv Care Unit (herzchirurgische Intensivstation)	
LOS	Length of Stay (Dauer des Aufenthalts)	
mg	Milligramm	
min	Minute	
MZP	Messzeitpunkt	
n.s.	nicht signifikant	
OAA/S	Observer's Assessment of Alertness/Sedation	
sec	Sekunde	
μg	Mikrogramm	

## 8. Quellenverzeichnis

- Adams HA, Hermsen M (2002) Die "Co-Maintenance" mit Propofol und Midazolam: Sympatho-adrenerge Reaktionen, Kreislaufeffekte, Stressreaktion, EEG und Aufwachverhalten, Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 37:333-340.
- 2. Ahonen J, Olkkola KT (1996) Effect of diltiazem on midazolam and alfentanil disposition in patients undergoing coronary artery bypass grafting, Anesthesiology 85:1246-1252.
- 3. Aktories K, Förstermann U (2009) Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel Series. Vol. 10. Auflage, München: Urban & Fischer Bei Elsevier.
- 4. Bailey PL, D.E. T (2004) Intravenous Opioids Anesthestics, in Miller RD., ed. Anesthesia, Miller RD, Editor., Churchill Livingstone: New York. p. 273 376.
- 5. Bendel S, Ruokonen E (2007) Propofol causes more hypotension than etomidate in patients with severe aortic stenosis: a double-blind, randomized study comparing propofol and etomidate, Acta Anaesthesiol Scand. 51:284-289.
- 6. Bender R SB, Grouven U (1992) Classification of EEG signals into general stages of anaesthesia in realtime using autoregressive models. In: Opitz O, Lausen B, Klar R (eds.) Information and classification concepts, methods, and aplications. Proceedings of the 16th Annual Conference of the Gesellschaft für Klassifikation e.V Universität Dortmund
- 7. Block RI, Ghoneim MM (1991) Human learning during general anaesthesia and surgery, Br J Anaesth. 66:170-178.
- 8. Bovill JG, Sebel PS (1984) Opioid analgesics in anesthesia: with special reference to their use in cardiovascular anesthesia, Anesthesiology 61:731-755.
- 9. Bowdle TA and Ward RJ (1989) Induction of anesthesia with small doses of sufentanil or fentanyl: dose versus EEG response, speed of onset, and thiopental requirement, Anesthesiology 70:26-30.
- 10. Brice DD, Hetherington RR (1970) A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia, Br J Anaesth 42:535-542.

- 11. Buchinger H, Grundmann U (2005) Myokardiale Prakonditionierung durch volatile Anasthetika. Narkose als protektive Intervention? Anaesthesist 54:861-870.
- 12. Conzen PF, Fischer S (2003) Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery, Anesthesiology 99:826-833.
- 13. Cromheecke S, Pepermans V (2006) Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass, Anesth Analg 103:289-296, table of contents.
- 14. De Hert SG, Van der Linden PJ (2004) Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration, Anesthesiology 101:299-310.
- 15. De Hert SG, Van der Linden PJ (2004) Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass, Anesthesiology 101:9-20.
- 16. Doi M, Gajraj RJ (1997) Effects of cardiopulmonary bypass and hypothermia on electroencephalographic variables, Anaesthesia 52):1048-1055.
- 17. Dowd NP, Cheng DC (1998) Intraoperative awareness in fast-track cardiac anesthesia, Anesthesiology 89:1068-1073; discussion 1069A.
- Eberle B, Brandt L (1989) Fentanyl- versus Sufentanil-Basisanaesthesie.
   Hypnotischer Effekt, Muskelrigiditat und Wirksamkeit kompetitiver
   Muskelrelaxantien, Anaesthesist 38:341-347.
- Famewo CE and Odugbesan CO (1978) Further experience with etomidate,
   Can Anaesth Soc J 25:130-132.
- 20. Filgueiras CL, Ryner L (1996) Cerebral protection during moderate hypothermic circulatory arrest: histopathology and magnetic resonance spectroscopy of brain energetics and intracellular pH in pigs, J Thorac Cardiovasc Surg 112:1073-1080.
- 21. Fulgraff G (1965) Sequentielle statistische Prufverfahren in der Pharmakologie. Darstellung der Methode an Hand von Beispielen, Arzneimittelforschung 15:382-387.

- 22. Ghoneim MM (2000) Awareness during Anesthesia, Anesthesiology 92:597 602.
- 23. Ghoneim MM and Block RI (1992) Learning and consciousness during general anesthesia, Anesthesiology 76:279 305.
- 24. Ghoneim MM and Block RI (1993) Depth of anesthesia. Learning during anesthesia, Int Anesthesiol Clin 31:53-65.
- 25. Ghoneim MM and Block RI (1997) Learning and memory during general anesthesia: an update, Anesthesiology 87:387-410.
- 26. Grundmann U, Muller M (1996) Cardiovascular effects of desflurane and isoflurane in patients with coronary artery disease, Acta Anaesthesiol Scand 40:1101-1107.
- 27. Guedel A (1951) Inhalation anaesthesia: A fundamental guide. Series: Maximillan, New York
- 28. Halstead JC, Etz C (2007) Perfusing the cold brain: optimal neuroprotection for aortic surgery, Ann Thorac Surg 84:768-774; discussion 774.
- 29. Heltne JK, Koller ME (2000) Dynamic evaluation of fluid shifts during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass in piglets, Acta Anaesthesiol Scand 44:1220-1225.
- 30. Hendrickx JF, Eger EI, 2nd (2008) Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility, Anesth Analg 107:494-506.
- 31. Hershenson MB, Schena JA (1989) Effect of pentoxiphylline on oxygen transport during hypothermia, J Appl Physiol 66:96-101.
- 32. Hickey S, Gaylor JD (1996) In vitro uptake and elimination of isoflurane by different membrane oxygenators, J Cardiothorac Vasc Anesth 10:352-355.
- 33. Hueter L, Schwarzkopf K (2003) Pretreatment with sufentanil reduces myoclonus after etomidate, Acta Anaesthesiol Scand 47:482-484.
- 34. Hug CC, Jr. (1990) Does opioid "anesthesia" exist? Anesthesiology. 73:1-4.
- 35. Huppe M, Zollner M (2005) Der Anasthesiologische Nachbefragungsbogen für Patienten in der Herzanasthesie. Ergebnisse einer Multizentererhebung des wissenschaftlichen Arbeitskreises Kardioanasthesie der Deutschen Gesellschaft für Anasthesiologie und Intensivmedizin, Anaesthesist 54:655-666.

- 36. Hwang JY, Kim JH (2008) A comparison of midazolam with remifentanil for the prevention of myoclonic movements following etomidate injection, J Int Med Res 36:17-22.
- 37. Ilbeigi MS, Davidson ML (1998) An unexpected arousal effect of etomidate in a patient on high-dose steroids, Anesthesiology 89:1587-1589.
- 38. Iselin-Chaves IA, Willems SJ (2005) Investigation of implicit memory during isoflurane anesthesia for elective surgery using the process dissociation procedure, Anesthesiology 103:925-933.
- 39. Janssen DP, Noyez L (2004) Preoperative prediction of prolonged stay in the intensive care unit for coronary bypass surgery, Eur J Cardiothorac Surg 25:203-207.
- 40. Jones JG (1994) Perception and memory during general anaesthesia, Br J Anaesth 73:31-37.
- 41. Jones JG and Konieczko K (1986) Hearing and memory in anaesthetised patients, Br Med J (Clin Res Ed) 292:1291-1293.
- 42. Kissin I, Vinik HR (1991) Midazolam potentiates thiopental sodium anesthetic induction in patients, J Clin Anesth 3:367-370.
- 43. Kox WJ, von Heymann C (2006) Electroencephalographic mapping during routine clinical practice: cortical arousal during tracheal intubation? Anesth Analg 102:825-831.
- 44. Kreuer S, Biedler A (2003) Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanil anesthesia, Anesthesiology 99:34-41.
- 45. Kreuer S, Biedler A (2001) The Narcotrend--a new EEG monitor designed to measure the depth of anaesthesia. A comparison with bispectral index monitoring during propofol-remifentanil-anaesthesia, Anaesthesist 50:921-925.
- 46. Kreuer S, Bruhn J (2004) Application of Bispectral Index and Narcotrend index to the measurement of the electroencephalographic effects of isoflurane with and without burst suppression, Anesthesiology 101:847-854.
- 47. Kreuer S, Bruhn J (2005) Narcotrend or bispectral index monitoring during desflurane-remifentanil anesthesia: a comparison with a standard practice protocol, Anesth Analg 101:427-434, table of contents.

- 48. Kreuer S, Schreiber JU (2005) Impact of patient age on propofol consumption during propofol-remifentanil anaesthesia, Eur J Anaesthesiol 22:123-128.
- 49. Kugler J (1981) Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis. Series, New York: Thieme Verlag.
- 50. Larsen R (2006) Intravenöse Anästhetika, Benzodiazepine und Neuroleptika, in Anästhesiologie. Urban & Fischer. p. 57 83.
- 51. Laupland KB, Shahpori R (2008) Hospital mortality among adults admitted to and discharged from intensive care on weekends and evenings, J Crit Care 23:317-324.
- 52. Lennon PF and Murray PA (1996) Attenuated hypoxic pulmonary vasoconstriction during isoflurane anesthesia is abolished by cyclooxygenase inhibition in chronically instrumented dogs, Anesthesiology 84:404-414.
- 53. Liu EH and Dhara SS (2005) Monitoring oxygenator expiratory isoflurane concentrations and the bispectral index to guide isoflurane requirements during cardiopulmonary bypass, J Cardiothorac Vasc Anesth 19:485-487.
- 54. Liu G, Wang MQ (1993) Effects of extracorporeal circulation on blood ketone body ratio reflecting hepatic energy metabolism during cardiac operation, Surg Gynecol Obstet 177:507-512.
- 55. Loomis AL HE, Hobart CA (1937) Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials, J Exp Psychol 21:127 144.
- 56. Lunn JK, Stanley TH (1979) High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery: plasma fentanyl concentrations and influence of nitrous oxide on cardiovascular responses, Anesth Analg 58:390-395.
- 57. Lyons G and Macdonald R (1991) Awareness during caesarean section, Anaesthesia 46:62-64.
- 58. Makuch RW (1982) Adjusted survival curve estimation using covariates, J Chronic Dis 35:437-443.
- 59. McClune S, McKay AC (1992) Synergistic interaction between midazolam and propofol, Br J Anaesth 69:240-245.
- 60. Meyer BC and Blacher RS (1961) A traumatic neurotic reaction induced by succinylcholine chloride, N Z Med J 61:1255-1261.

- 61. Millar K and Watkinson N (1983) Recognition of words presented during general anaesthesia, Ergonomics 26:585-594.
- 62. Morray JP and Pavlin EG (1990) Oxygen delivery and consumption during hypothermia and rewarming in the dog, Anesthesiology 72:510-516.
- 63. Munte S, Kobbe I (1999) Increased reading speed for stories presented during general anesthesia, Anesthesiology 90:662-669.
- 64. Munte S, Munte TF (2003) Implicit memory varies as a function of hypnotic electroencephalogram stage in surgical patients, Anesth Analg 97:132-138, table of contents.
- 65. Munte S, Schmidt M (2002) Implicit memory for words played during isoflurane- or propofol-based anesthesia: the lexical decision task, Anesthesiology 96:588-594.
- 66. Myles PS, Daly DJ (2003) A systematic review of the safety and effectiveness of fast-track cardiac anesthesia, Anesthesiology 99:982-987.
- 67. Naguib M, Kopman AF (2007) Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis, Br J Anaesth 98:302-316.
- 68. Nyman Y, Von Hofsten K (2006) Etomidate-Lipuro is associated with considerably less injection pain in children compared with propofol with added lidocaine, Br J Anaesth 97:536-539.
- 69. O'Shea SM, Wong LC (2000) Propofol increases agonist efficacy at the GABA (A) receptor, Brain Res 852:344-348.
- 70. Ong LB, Plummer JL (2000) Timing of midazolam and propofol administration for co-induction of anaesthesia, Anaesth Intensive Care 28:527-531.
- 71. Ong LD and LeClare PC (1968) The Kolmogorov-Smirnov test for the log-normality of sample cumulative frequency distributions, Health Phys 14:376.
- 72. Pedersen T and Johansen SH (1989) Serious morbidity attributable to anaesthesia. Considerations for prevention, Anaesthesia 44:504-508.
- 73. Phillips AA, McLean RF (1993) Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass, Can J Anaesth 40:922-926.
- 74. Reves JG, Glass PSA (2004) Nonbarbiturates Intravenous Anesthetics, in Miller RD., ed. Anesthesia, Miller RD, Editor., Churchill Livingstone: New York. p. 228 - 272.

- 75. Rudis MI, Sikora CA (1997) A prospective, randomized, controlled evaluation of peripheral nerve stimulation versus standard clinical dosing of neuromuscular blocking agents in critically ill patients, Crit Care Med 25:575-583.
- 76. Rundshagen I, Schroder T (2005) Topographie des Elektroenzephalogramms: Endotracheale Intubation unter Narkose mit Propofol und Fentanyl -- EEG-Mapping wahrend Intubation unter Propofol-/Fentanyl-Narkose. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 40:633-639.
- 77. Sandin RH, Enlund G (2000) Awareness during anaesthesia: a prospective case study, Lancet 355:707-711.
- 78. Schmidlin D, Hager P (2001) Monitoring level of sedation with bispectral EEG analysis: comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass, Br J Anaesth 86:769-776.
- 79. Schmidt GN, Bischoff P (2003) Narcotrend and Bispectral Index monitor are superior to classic electroencephalographic parameters for the assessment of anesthetic states during propofol-remifentanil anesthesia, Anesthesiology 99:1072-1077.
- 80. Schultz A, Grouven U (2004) The Narcotrend Index: classification algorithm, correlation with propofol effect-site concentrations, and comparison with spectral parameters Biomed Tech (Berl). 49:38-42.
- 81. Schultz A, Siedenberg M (2008) Comparison of Narcotrend Index, Bispectral Index, spectral and entropy parameters during induction of propofol-remifentanil anaesthesia, J Clin Monit Comput 22:103-111.
- 82. Schultz B, Kreuer S (2003) Der Narcotrend((R))-MonitorEntwicklung und Interpretationsalgorithmus, Anaesthesist 52:1143-1148.
- 83. Schulz B SAGU (2000) Sleeping stage based systems (Narcotrend), in New aspects of high technology in medicine, (eds) BHea, Editor.: Bolongia. p. 285 291.
- 84. Schwarz (1998) Hirnstrommuster unter Anästhetikaeinfluß. Series, Wiesbaden: Wiss. Verl-Abt. Abott GmbH.
- 85. Schwarzkopf KR, Hueter L (2003) Midazolam pretreatment reduces etomidate-induced myoclonic movements, Anaesth Intensive Care 31:18-20.

- 86. Seitz W, Lubbe N (1991) Propofol zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Hypnose bei koronarchirurgischen Eingriffen. Ergebnisse humanpharmakologischer Untersuchungen, Anaesthesist 40:145-152.
- 87. Serrano N, Garcia C (2005) Prolonged intubation rates after coronary artery bypass surgery and ICU risk stratification score, Chest 128:595-601.
- 88. Shanewise JS and Hug CC, Jr. (2004) Anesthesia for adult cardiac surgery, in Miller RD., ed. Anesthesia, Miller RD, Editor., Churchill Livingstone: New York. p. 1753 1804.
- 89. Short TG and Chui PT (1991) Propofol and midazolam act synergistically in combination, Br J Anaesth 67:539-545.
- 90. Short TG, Galletly DC (1991) Hypnotic and anaesthetic action of thiopentone and midazolam alone and in combination, Br J Anaesth 66:13-19.
- 91. Sinard JM, Vyas D (1992) Effects of moderate hypothermia on O2 consumption at various O2 deliveries in a sheep model, J Appl Physiol 72:2428-2434.
- 92. Sozialgesetzbuch V. 2004. Seite 1791.
- 93. Teh J, Short TG (1994) Pharmacokinetic interactions between midazolam and propofol: an infusion study, Br J Anaesth 72:62-65.
- 94. Uusaro A, Kari A (2003) The effects of ICU admission and discharge times on mortality in Finland, Intensive Care Med 29:2144-2148.
- 95. Vanlersberghe C and Camu F (2008) Propofol Handb Exp Pharmacol, 182:227-252.
- 96. Vermeyen KM, Erpels FA (1987) Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary bypass surgery in patients with good left ventricular function, Br J Anaesth 59:1115-1120.
- 97. von Segesser LK, Tozzi P (2003) Miniaturization in cardiopulmonary bypass, Perfusion 18:219-224.
- 98. Wiesenack C, Wiesner G (2002) In vivo uptake and elimination of isoflurane by different membrane oxygenators during cardiopulmonary bypass, Anesthesiology 97:133-138.

- 99. Wilder-Smith OH, Ravussin PA (2001) Midazolam premedication reduces propofol dose requirements for multiple anesthetic endpoints, Can J Anaesth 48:439-445.
- 100. Wilhelm W, Kreuer S (2002) Narcotrend-EEG-Monitoring bei total intravenoser Anasthesie. Klinische Erfahrungen bei 4.630 Patienten. Anaesthesist 51:980-988.
- 101. Wilson EB and Hilferty MM (1931) The Distribution of Chi-Square, Proc Natl Acad Sci U S A 17(:684-688.
- 102. Yende S and Wunderink R (2002) Causes of prolonged mechanical ventilation after coronary artery bypass surgery, Chest 122:245-252.
- 103. Yende S and Wunderink R (2002) Validity of scoring systems to predict risk of prolonged mechanical ventilation after coronary artery bypass graft surgery, Chest 122:239-244.
- 104. Yeung JK and Zed PJ (2002) A review of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department, CJEM 4:194-198.
- 105. Zarowitz BJ, Rudis MI (1997) Retrospective pharmacoeconomic evaluation of dosing vecuronium by peripheral nerve stimulation versus standard clinical assessment in critically ill patients, Pharmacotherapy 17:327-332.
- 106. Zickmann B and Boldt J (1991) Anasthesie in der Herzchirurgie, Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 26:237-245.

## 9. Anlagen

#### Anlage A

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie um Ihre Erlaubnis bitten, Ihre während der Narkose aufgezeichneten Parameter der Herz/Kreislauf- und Lungenfunktion und der elektrischen Hirnaktivität im Detail auswerten zu dürfen. Diese Auswertung erfolgt nach Abschluss der Narkose zu einem späteren Zeitpunkt am Computer und beeinflusst keinesfalls Ihre Behandlung durch den/die Narkosearzt/-ärztin.

Die Aufzeichnung der oben genannten Parameter erfolgt unabhängig von Studien bei Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen müssen. Wir möchten diese Daten zur Sicherung der Qualität unserer Arbeit auswerten. Hierdurch können wir sicherstellen, dass wir alle Patienten optimal nach den Regeln der ärztlichen Kunst versorgen. Sie werden genau die gleichen Medikamente für die Narkose erhalten und nach den gleichen Richtlinien behandelt werden wie ohne die Erteilung der Erlaubnis. Wir beabsichtigen, die Ergebnisse im Rahmen wissenschaftlichen Informationsaustausches in anonymisierter Form bekannt zu machen.

Hiermit erteile ich den untersuchenden Ärztinnen und Ärzten die Erlaubnis, meine aufgezeichneten Parameter der Herz/Kreislauf- Lungenfunktion und der elektrischen Hirnaktivität aufzuzeichnen und zu einem späteren Zeitpunkt im Detail auszuwerten. Ich bin damit einverstanden, dass die Ergebnisse im Rahmen wissenschaftlichen Informationsaustausches in anonymisierter Form bekannt gemacht werden. Diese Erlaubnis ist jederzeit widerrufbar.

<u>HH,</u>		
Ort, Datum	Patientenname in Druckbuch- staben oder Namensetikette	Unterschrift Patient/Patientin
	Aufklärender Arzt/Ärztin	Unterschrift aufklärender Arzt/Ärztin

Für Rückfragen: Oberarzt Priv.-Doz. Dr. med. P. Friederich, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinik Hamburg- Eppendorf. Telefon: 040/42803-2450, Piepernummer 149-1083.

## Anlage B

Fragebogen zur Qualitätssicherung in der Anästhesie		
Name: Station: Datum: Post-Op Tag:		
Was ist das Letzte an das Sie sich erinnern, bevor Sie eingeschlafen sind?		
Was ist das Erste an das Sie sich erinnern, nachdem Sie aufgewacht sind?		
Haben sie irgendwelche Erinnerungen zwischen diesen beiden Ereignissen?		
Haben Sie während der Anästhesie oder Operation geträumt?		
Was war das Unangenehmste während der gesamten Operation?		

## **Danksagung**

## Danken möchte ich folgenden Personen

#### meinem Doktorvater PD Dr. med. Patrick Friederich

Für die Betreuung und Korrektur der gesamten Dissertation

### Prof. Dr. med. Alwin Götz

Für die Möglichkeit der Durchführung der Untersuchung an der Klinik für Anästhesiologie

## dem gesamten Team des Herz-OPs

Für den großen Einsatz und fortwährende Unterstützung während der gesamten Untersuchung

# **EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG:** 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. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe. Unterschrift: