

Klinik für Anaesthesiologie
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Kochs)

Der Einfluss von Hypothermie und extrakorporaler Zirkulation auf prozessierte EEG-Parameter während Midazolam-Remifentanil-Anästhesie

Andreas Maximilian Alexander Schandert

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur
Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs
2. apl. Prof. Dr. M. Blobner

Die Dissertation wurde am 24.05.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch
die Fakultät für Medizin am 19.07.2006 angenommen.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Narkosetiefe	1
1.2	Intraoperative Wachheit und Erinnerung	3
1.3	Methoden zur Detektion von intraoperativer Wachheit	6
1.3.1	Vegetative Zeichen	6
1.3.2	Bewegung	7
1.3.3	Prinzip des isolierten Unterarms nach Tunstall	7
1.3.4	Spontane Kontraktionen des unteren Oesophagusphinkters	8
1.3.5	Bestimmung der Narkosetiefe mittels EEG	8
1.3.5.1	Spontanes EEG	8
1.3.6	Bestimmung der Narkosetiefe mittels EEG-Verarbeitung	9
1.3.6.1	Spektralanalysen des EEG, Medianfrequenz, Spektrale Eckfrequenz	9
1.3.7	Bestimmung der Narkosetiefe durch multivariante EEG-Verarbeitung	9
1.3.7.1	Entropie des EEG	9
1.3.7.2	Bispektraler Index	10
1.3.7.3	Patient State Index	11
1.3.8	Bestimmung der Narkosetiefe durch akustisch evozierte Potentiale	12
1.4	Problemstellung bei herzchirurgischen Eingriffen	13
2	Fragestellung	16
3	Patienten und Methode	17
3.1	Patientengut	17
	Einschlusskriterien	17
	Ausschlusskriterien	17
3.2	Untersuchungsablauf, Messzeitpunkte und Studienprotokoll	18
3.3	Anästhesie, Chirurgie, Monitoring und Datenerfassung	23
3.3.1	Narkoseführung	23
3.3.2	Monitoring	25
3.3.2.1	Monitoring der Hämodynamik, Temperatur und Blutgase	25
3.3.2.2	Monitoring der Neurophysiologie	26
3.3.3	Herzchirurgischer Eingriff	26
3.3.4	Datenerfassung	28

3.4	Statistische Methoden und Berechnungen	28
4	Ergebnisse	29
4.1	Demographische Ergebnisse	29
4.2	Ergebnisse der Daten vor und nach der Extrakorporalen Zirkulation	30
4.3	Ergebnisse der Daten während der Extrakorporalen Zirkulation	34
4.4	Ergebnisse der Daten der Blutgasanalysen	40
4.5	Ergebnisse der Daten des postoperativen Verlaufs	42
4.6	Ergebnisse der Daten des Neuromonitorings	44
4.6.1	Ergebnisse der Daten des Neuromonitorings während des gesamten Anästhesieverlaufs	44
4.6.2	Ergebnisse der Daten des Neuromonitorings während der Aufwärmphase	53
4.6.3	Ergebnisse der Daten des Neuromonitorings während des Abklemmens und des Wiederöffnens der Aorta	57
5	Diskussion	62
5.1	Diskussion der Methode	63
5.2	Diskussion der Ergebnisse	65
5.3	Diskussion der statistischen Methoden	68
5.4	Schlussfolgerung	69
6	Zusammenfassung	70
7	Literaturverzeichnis	71
8	Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	82
8.1	Tabellen	82
8.2	Abbildungen	83
	Danksagung	85
	Lebenslauf	86

Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
AEP	Akustisch evoziertes Potential
AEPi	AEP-Index
BAEP	Brainstem-Auditory-Evoked Potentials
BIS	Bispectral Index
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
dB	Dezibel
diast	diastolisch
EEG	Elektroenzephalogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
EF	Ejektionsfraktion
h	Stunde
HF	Herzfrequenz (1/s)
HI	Herzindex (l/min/m ²)
HLM	Herz-Lungen-Maschine
Hz	Hertz
HZV	Herzzeitvolumen (l/min)
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHE	Koronare Herzerkrankung
KOF	Körperoberfläche (m ²)
l	Liter
LOC	Loss of consciousness
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (mmHg)
LVSWI	linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (g-m/m ²)
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)
MF	Medianfrequenz
min	Minute (n)
ml	Milliliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule

MPD	mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck (mmHg)
ms	Millisekunde
MZP	Messzeitpunkt
ng	Nanogramm
pA	piko Ampere
PAP	Pulmonalarterieller Blutdruck (mmHg)
$P_{et}CO_2$	endexpiratorischer CO_2 -Partialdruck (mmHg)
PAWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck (auch PCWP, mmHg)
PVR	Pulmonaler Widerstand (DS/cm^5)
PVRI	Pulmonaler Widerstandsindex (DSm^2/cm^5)
RR	Blutdruck (mmHg)
RS	Rhythmusstörung
RVSWI	rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex ($g\cdot m/m^2$)
sec	Sekunde
SEF	Spektrale Eckfrequenz
SpO ₂	Sauerstoffsättigung (%)
SV	Schlagvolumen (ml)
SVR	Systemischer Widerstand (DS/cm^5)
SVRI	Systemischer Widerstandsindex (DSm^2/cm^5)
syst	systolisch
μV	mikro Volt
Zeitpunkt T	Zeitpunkte vor und nach EKZ
Zeitpunkt E	Zeitpunkte während der EKZ
ZVD	zentralvenöser Blutdruck (mmHg)

1 Einleitung

1.1 Narkosetiefe

Awareness during anaesthesia – patient view

„To the editor:

I have recently been operated upon for an ovarian cyst. Although I survived, the experience was traumatic. During the operation I was awake and experienced severe pain and the trauma of being unable to move, scream or communicate.

After relating my experience to the anaesthetist I was told that I was one of 2% of patients who have recall although this figure is contradicted by a UK study that recognizes one in a thousand. Whatever the percentage, it seems to be accepted by the Medical Profession but it is not acceptable to anyone who has endured this complication [39].“

Intraoperative Wachheit („*awareness*“) und Erinnerung („*recall*“) sind mit einer Häufigkeit von 0,2-2% und bei geburtshilflichen und herzchirurgischen Eingriffen und Eingriffen bei hämodynamisch instabilen Patienten (Polytrauma) immerhin von 4% gegeben [25]. In einer Studie wurde sogar eine intraoperative Erinnerung von 43% bei hämodynamisch instabilen Patienten der Unfallchirurgie im Vergleich zu 11% bei hämodynamischen stabilen Patienten beschrieben, denen höhere Dosen von Anästhetika verabreicht wurden [7].

Das Wort „Anästhesie“ kommt aus dem Griechischen und bedeutet Empfindungslosigkeit. Diese Empfindungslosigkeit sollte sowohl durch das Ausschalten des Bewusstseins und damit der Wahrnehmung des Umfelds als auch durch die Unterdrückung der Schmerzwahrnehmung gewährleistet sein.

Die moderne Allgemeinanästhesie kombiniert Analgesie, Amnesie, Hypnose, Muskelrelaxierung und die Unterdrückung von somatischen, motorischen, kardiovaskulären und hormonellen Reaktionen.

Auch heute noch bestehen in der Anästhesie Schwierigkeiten, eine adäquate Narkosetiefe mit Messmethoden einheitlich zu erfassen. Die Narkosetiefe wird heute üblicherweise anhand klinischer, vegetativer Parameter beurteilt. Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten, Atemfrequenz, Schwitzen, Tränenfluss, Muskelbewegungen, Reflexe und Pupillenreaktionen sind indirekte und unspezifische Zeichen der Narkosetiefe. Zusätzlich variieren diese Parameter sowohl in Abhängigkeit von den Grunderkrankungen der Patienten, der verwendeten Medikamente und von den verschiedenen chirurgischen Interventionen als auch von Patient zu Patient.

Schon im neunzehnten Jahrhundert erschienen erste Definitionen zu Anästhesiestadien. Wendell Holmes definierte Anästhesie als einen Zustand, in dem der Patient auf einen chirurgischen Stimulus unempfindlich ist [25]. Plomley beschrieb 1847 in einem Brief an die Zeitschrift *Lancet* die Tiefe der Äthernarkose in drei Stadien: Intoxikation, Exzitation und Narkose [73]. Im Jahre 1920 definierte Guedel vier Stadien während der Diäthyläthernarkose, wobei er sich an klinischen Parametern orientierte. Er unterteilte die Narkosestadien in Rauschstadium, Exzitationsstadium, chirurgisches Toleranzstadium und Asphyxiestadium. Das dritte Stadium, als chirurgisches Toleranzstadium definiert, wird nochmals in vier Ebenen untergliedert. Das vierte Stadium nach Guedel, das Asphyxiestadium, ist durch Atemstillstand, maximal weite und reaktionslose Pupillen, durch Kreislaufinsuffizienz und drohenden Herzkreislaufstillstand gekennzeichnet [34]. Artusio unterteilte 1954 das erste Stadium in weitere drei Ebenen. Im Planum eins besteht weder Analgesie noch Amnesie. Während des zweiten Planums existiert nur partielle Analgesie aber vollständige Amnesie. Dagegen besteht im dritten Planum vollständige Amnesie und Analgesie [2].

Obwohl diese Stadien anhand von klinischen Parametern während Äther-, Chloroform- und Cyclopropannarkosen früher nützlich waren, so ist deren Brauchbarkeit heute durch die Anwendung anderer volatiler und intravenöser Anästhetika in Kombination mit Opioiden und anderen Medikamenten sehr fraglich.

Zusätzlich wurde durch die Einführung von d-tubocurarine als Muskelrelaxans die Aussagekraft der Stadien nach Guedel und Artusio stark eingeschränkt. In sieben von neun Beurteilungsparametern nach Guedel spielt Muskelaktivität eine Rolle, die somit durch die Muskelrelaxantien ineffektiv werden. Die zwei verbleibenden Kriterien, Pupillengröße und Tränenfluss, sind für eine Beurteilung einer adäquaten Narkose zu wenig aussagekräftig, zumal diese Reflexe noch durch Opioide oder Anticholinergika unterdrückt werden können [25].

Woodbridge versuchte 1957 in einem Konzept aus vier Komponenten die Narkose vereinfacht darzustellen: Blockierung der motorischen und sensorischen Antwort, sowie der Reflexantwort und des Bewusstseins [120].

Pinsker beschrieb 30 Jahre später, dass sowohl Bewusstlosigkeit, Relaxierung als auch die Abschirmung von Stress die notwendigen Komponenten einer Narkose sind [72].

Neue Wege zeichnet Prys-Roberts, indem er den Bewusstseinsverlust als ein Alles-oder-Nichts-Phänomen erklärt. So würden nach seiner Theorie keine unterschiedlichen Narkosetiefen existieren [77], sondern es würden sich ausgelöst durch einen chirurgischen Stimulus eine Reihe von somatischen, hämodynamischen und vegetativen Reaktionen zeigen, die nur von einer Reihe von Medikamenten modifiziert werden.

Der Begriff der „Narkosetiefe“ und die Definition von Stadien ist so in der heutigen modernen Anästhesie weniger relevant. Die Narkose ist somit weder zu tief noch zu flach, sondern sie ist entweder adäquat oder nicht. Der Narkosearzt soll vielmehr für einen bestimmten Patienten mit einem bestimmten chirurgischen Eingriff ein passendes Narkoseverfahren auswählen und die Narkose daraufhin überprüfen, ob sie adäquat

ist oder nicht [25]. Letztlich definiert Sebel die Anästhesie als einen vorübergehenden Zustand von Bewusstlosigkeit kombiniert mit Analgesie und Amnesie.

1.2 Intraoperative Wachheit und Erinnerung

In der klinischen Praxis treten auch heute noch intraoperative Wachheitsphänomene auf, wobei die meisten Fälle einen Zusammenhang mit dem Gebrauch von Muskelrelaxantien in Verbindung mit entweder unbeabsichtigter oder bewusster Unterdosierung von Anästhetika aufweisen [99]. Spontane intraoperative Bewegungen gäben zwar einen Hinweis auf eine zu „flache Narkose“, werden aber im klinischen Alltag durch Muskelrelaxantien während der Operation unterdrückt.

Das Phänomen der intraoperativen Wachheit gehört zwar trotz der bei einer Inzidenz von 0,2% geschätzten 30.000 Fällen im Jahr in den Vereinigten Staaten [67, 62] zu den Ausnahmesituationen des anästhesiologischen Alltags. Dies ist jedoch ein bedeutsames und prägendes Ereignis für die betroffenen Patienten und deren psychische Verarbeitung.

Das Erleben von intraoperativer Wachheit kann zu einem traumatischen Erlebnis für den Patienten werden:

„The surgeon then made an incision down into my stomach. I just started to scream inside my head and prayed that I would not die. I could hear my skin tearing and ripping, and it felt like someone took a blowtorch to my stomach. Then the surgeon cut across my stomach. As he was cutting across my stomach, it felt as if someone took 500-pound bowling balls and dropped them right below my collarbone. I felt as if I was trapped in my brain, and screaming and praying to God and telling myself to hold on.“ [114]

Dieser Fall beschreibt stellvertretend die traumatische Erfahrung der Patienten, die während der Narkose erwachen und sich, wie in diesem Fall, auch noch erinnern.

Hat intraoperative Wachheit oder Erinnerung Folgen?

Diese möglichen intraoperativen Wachheitsphänomene werden von Patient zu Patient unterschiedlich ausgeprägt erlebt und können sowohl den unmittelbaren postoperativen Verlauf wie auch das weitere Leben des Patienten nachhaltig verändern. Weitere, auf unbewusster Ebene registrierte Geschehnisse können Schäden im psychogenen Bereich hervorrufen, die in ihrer Tragweite schwer einschätzbar sind. Die Dimension der Folgen eines solchen Erlebnisses kann die Bandbreite vom einmaligen Geschehen bis hin zur posttraumatischen Belastungsreaktion (posttraumatic stress disorder, PTSD) erreichen.

Im Jahre 1961 beobachteten Mayer und Blacher noch vor der Einführung des Krankheitsbildes der Posttraumatischen Belastungsreaktion, dass Patienten, die intraoperative Wachheit erfahren mussten, unter Neurosen litten, die in Verbindung mit sich wiederholenden Alpträumen, Ängstlichkeit, Reizbarkeit und Todesängsten auftraten [63]. Es ist der Zustand der Hilflosigkeit in Kombination mit dem Glauben, dass etwas falsch gelaufen ist, das Gefühl gelähmt zu sein und die Angst oder Tatsache Schmerzen zu erleiden. Immerhin sind es je nach Studie zwischen 10% [13] und 82% [24] der Patienten, die unter Schmerzen oder Unbehagen in der Zeit der Wachheit leiden.

Hören und das Wahrnehmen von Geräuschen ist die am häufigsten auftretende Wahrnehmung, an die sich Patienten erinnern können. Dies muss noch nicht zur Belastung führen, kann aber bei unseriösen Kommentaren oder Bemerkungen über den Gesundheitszustand zur Belastungsreaktion führen [64]. Eine Zusammenfassung verschiedener Studienergebnisse ist in Tab. 1 aufgliedert.

	Angst & Panik	Schmerz	Späte psychische Effekte
Evans 1987 [25]	78%	41%	74%
Moermann 1993 [24]	92%	39%	69%
Schwender 1997 [26]	11%	21%	49%

Tab. 1: Häufigkeit verschiedener Wahrnehmungsinhalte und/ oder Folgen während/ nach intraoperativer Wachheit

Erinnerungen an traumatische Erfahrungen unterscheiden sich von Erinnerungen an alltägliche Erfahrungen. All diese genannten Faktoren können durch die Hilflosigkeit und die unerwartete Belastung des Patienten zur Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsreaktion führen. Solche Patienten können auf Dauer Schlaflosigkeit, Angstattacken, Flashbacks, Alpträume, Depressionen und eine Todesangst vor Ärzten und Krankenhäusern entwickeln [1]. In einer weiterführenden Studie berichtet Ostermann et al. über Patienten, die unter Flashbacks litten, auch wenn sie nur die Farbe von Op-Kleidung, Fernsehberichte über medizinische Themen sahen, metallische Geräusche ähnlich denen der chirurgischen Instrumente hörten oder Gerüche wie Desinfektionsmittel wahrnahmen. Zwei Drittel der Patienten entwickelten Panikattacken [67].

Zusätzlich wird in vielfältiger Weise auf die Möglichkeit von rechtlichen und finanziellen Konsequenzen in Form von Zahlung oder schon stattgefundenen Zahlungen von Schmerzensgeld hingewiesen.

Angesichts dieser genannten Aspekte ist es kaum verwunderlich, dass aus anästhesiologischer Sicht der Wunsch besteht, nach neueren und genaueren Methoden zur Erfassung und zur Überwachung der Narkosetiefe und der zentralen Anästhetikaeffekte am Gehirn zu suchen.

Wie sieht es mit der intraoperativen Wahrnehmung des Umfeldes aus?

Der Begriff „Wachheit“ („*awareness*“) wird als ein Zustand definiert, in dem der Patient aufmerksam und vigilant ist und Befehle ausführen kann.

Dagegen bedeutet „Erinnerung“ („*memory*“) die Fähigkeit Informationen zu erhalten, zu verarbeiten, zu speichern und wiedergeben zu können. Hier wurde in den siebziger Jahren durch Psychologen eine weitere Unterteilung in explizite und implizite Erinnerung gemacht.

Explizite Erinnerung heißt, sich bewusst an ein bestimmtes vorangegangenes Ereignis oder einen bestimmten Stimulus erinnern zu können. Im Gegensatz dazu bezieht sich implizite Erinnerung auf irgendwelche Erfahrungen, Gedanken, Gefühle oder Aktionen, ohne eine direkte Verbindung zu einem bestimmten Ereignis herstellen zu können.

Der Begriff „*recall*“ ist synonym mit expliziter Erinnerung [49].

Die Bezeichnungen „*awareness*“, „*memory*“ und „*recall*“ sollten sinngemäß getrennt benützt werden. So ist es möglich, dass ein Patient während eines Eingriffes in Narkose wach sein und auf Befehle Bewegungen vollziehen kann, ohne sich an dieses Ereignis erinnern zu können und umgekehrt. Neben der *awareness* spiegelt das Auftreten von expliziter oder impliziter Erinnerung von intraoperativen Ereignissen den Grad des Bewusstseins wider.

Russel zeigte an 25 narkotisierten Patienten, dass während des Eingriffes elf Patienten auf Befehl Bewegungen ausführten, neun die Augen öffneten, jedoch nur ein Patient sich überhaupt daran erinnern konnte [85]. Die Patienten sind vielleicht nicht wach oder können sich nicht explizit an etwas erinnern, jedoch besteht die Möglichkeit, dass die Patienten noch ein implizites Erinnerungsvermögen besitzen. So konnte gezeigt werden, dass das Aufnehmen von Informationen im Unterbewusstsein während einer Narkose möglich ist, indem Patienten implizites Erinnerungsvermögen an eine während des Eingriffes vom Tonband abgespielte Geschichte besaßen [97]. Goldmann et al. konnten in einer Studie zeigen, dass bei einigen Patienten unterbewusste Erinnerungen nur mit Hilfe von Hypnose demaskiert werden konnten [32]. Dagegen wurde ein Fall von Maycock beschrieben, der sich erst eine Woche postoperativ explizit erinnern konnte [60]. Zusätzlich kann es auch vorkommen, dass einige Patienten die Erinnerung an postoperative Ereignisse mit intraoperativer Wachheit verwechseln [62].

Jones und Konieczko versuchten den Effekt der Anästhetika in Bezug auf die Wahrnehmung der Umgebung in vier Stadien einzustufen [45]:

Stadium 1: intraoperative Wachheit ohne Erinnerung

Stadium 2: intraoperative Wachheit mit impliziter Erinnerung (unbewusst)

Stadium 3: intraoperative Wachheit mit expliziter Erinnerung (bewusst)

Stadium 4: intraoperative Wachheit mit Erinnerung

Zur Zeit sind jedoch keine zuverlässigen und ausreichend erprobten Methoden verfügbar, die sich zum Vorhersagen intraoperativer Wachheit oder Erinnerung eignen. Letztendlich werden intraoperative Wahrnehmungen des Patienten am ehesten durch ein postoperatives Interview festzustellen sein [25].

Sebel schlägt dazu folgende Fragen für das postoperative Interview vor [99]:

1. Was war das letzte Ereignis, an das sie sich vor der Narkose erinnern können?
2. Was war das erste Ereignis, an das sie sich nach der Narkose erinnern können?
3. Können sie sich an irgend etwas dazwischen erinnern?
4. Haben sie während der Narkose geträumt?
5. Was war für sie das schlimmste Ereignis während der Operation?

Trotz der geringen Inzidenz und der bislang geringen Beträge an Schadensersatzansprüchen an den behandelnden Anästhesisten wurde in einer prospektiven Studie durch Myles et al. die postanästhetische Zufriedenheit von über 10.000 Patienten untersucht und dabei die intraoperative Wachheit mit weitem Abstand als größter Faktor zur postanästhetischen Unzufriedenheit herausgestellt [67, 18, 83].

Die teilweise aus der intraoperativen Wachheit resultierenden psychischen Störungen erfordern zum Teil langwierige psychiatrische Behandlungen. Gemäß deutscher Rechtsprechung muss der behandelnde Arzt über typische, mit dem jeweiligen Eingriff verbundene Risiken aufklären. Insbesondere auch dann, wenn diese Risiken selten, aber ihre Folgen schwerwiegend sind. Jeder Anästhesist müsste demnach über die Gefahr der intraoperativen Wachheit aufklären.

1.3 Methoden zur Detektion von intraoperativer Wachheit

Alle derzeit verfügbaren Monitore sind nicht in der Lage vorherzusagen, ob die derzeitige Narkose für den nächsten schmerzhaften Stimulus ausreicht. Sie können allenfalls die Narkosetiefe zum Messzeitpunkt bestimmen.

Neben dem postoperativen Interview oder auch der Hypnose zur Detektion von Erinnerungsvermögen an intraoperative Ereignisse gibt es einige Methoden, die intraoperative Wachheit signalisieren können.

1.3.1 Vegetative Zeichen

Die klinische Überprüfung der Narkosetiefe mittels vegetativer Zeichen wie Schwitzen, Tränenfluss, Hypertension und Tachykardie sind die bislang üblichen klinischen Parameter zur Bestimmung der Narkosetiefe. Diese vegetativen Zeichen sind jedoch weder spezifisch noch sensitiv. In den meisten Fällen, die zu einem Gerichtsverfahren wegen intraoperativer Wachheit führten, fanden sich keine vegetativen Begleiterscheinungen, insbesondere auch keine Tachykardie oder Hypertension [81]. Stark wirksame Hypnotika wie Barbiturate unterdrücken die autonome Reflexantwort nur sehr unvollständig,

während stark wirksame Analgetika wie Opiate diese sehr gut unterdrücken, jedoch keine oder nur sehr geringe hypnotische Wirkung haben [55].

Der von Evans entwickelte PRST-Score umfasst die Änderungen von Blutdruck (*pressure*), Herzfrequenz (*heart rate*), Schwitzen (*sweating*) und Tränenfluss (*tear production*) und bewertet diese mit Punkten. Dabei wird ein PRST-Score über zwei Punkte als Anzeichen für eine zu flache Allgemeinanästhesie gewertet. Der PRST-Score kann jedoch insbesondere bei hochdosierter Opiat-Anästhesie, bei Patienten mit kardialer Vormedikation (z.B. β -Blocker) und bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität (z.B. großer Blutverlust, Polytrauma, EKZ) nicht die Narkosetiefe vorhersagen [95].

1.3.2 Bewegung

Die minimale alveoläre Konzentration (MAK) volatiler Anästhetika wird durch die Bewegung von Patienten auf Schmerzreiz bestimmt. Der MAK-Wert zeigt die Konzentration eines volatilen Anästhetikums, bei der 50% der Patienten nicht mehr auf einen Hautschnitt reagieren. Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize entstehen jedoch im Rückenmark ohne Beteiligung höherer ZNS-Strukturen, die das Bewusstsein kontrollieren. In einer Studie konnte durch Rampil gezeigt werden, dass bei dezerebrierten Ratten keine Änderung des MAK-Wertes im Vergleich zu Ratten mit hoher Durchtrennung des Rückenmarkes zu verzeichnen waren [80]. Bewegung kann demnach nicht mit dem Bewusstsein des Patienten gleichgesetzt werden, insbesondere dann wenn eine Muskelrelaxierung stattgefunden hat. Bewegt sich ein Patient intraoperativ, so bedeutet dies nicht, dass er wach ist. Vielmehr wird meist ein Bedarf einer verbesserten Analgesie angezeigt [101].

1.3.3 Prinzip des isolierten Unterarms nach Tunstall

Bis Anfang der 90er Jahre galt das Prinzip des isolierten Unterarms, das erstmals von Tunstall [115] beschrieben wurde, beinahe als „Goldstandard“ zur Überwachung der Narkosetiefe [43]. Hierbei wird durch ein Tourniquet ein Arm vor dem Verabreichen von Relaxantien von der systemischen Zirkulation ausgeschlossen, so dass er damit unrelaxiert bleiben kann. Dabei ist die Bewegungsfähigkeit des Unterarms durch die zunehmende Ischämie nach mehr als 30 min. nicht mehr sicher gewährleistet. Es wurden Patienten beschrieben, die nicht in der Lage waren, bei intraoperativer Wachheit den isolierten und nicht relaxierten Unterarm zu bewegen [86]. Zusätzlich korrelierten intraoperative Bewegungen nicht mit postoperativer Erinnerung.

1.3.4 Spontane Kontraktionen des unteren Oesophagusphinkters

Die spontanen Kontraktionen des unteren Oesophagusdrittels zur Beurteilung der Narkosetiefe mittels Oesophagusmanometer konnten sich aufgrund technischer Schwierigkeiten wie Fehlplatzierungen und unterschiedlicher Wirkungsweisen von Medikamenten (Vagotonika wie Opiate oder Vagolytika wie Atropin) nicht durchsetzen [55].

1.3.5 Bestimmung der Narkosetiefe mittels EEG

1.3.5.1 Spontanes EEG

Die Beurteilung der Narkosetiefe mittels EEG kann sowohl durch die Ableitung und Beurteilung des spontanen Roh-EEG oder durch prozessierte EEG-Parameter erfolgen.

Das EEG ist ein nichtinvasiver Monitor der elektrophysiologischen Hirnaktivität. Es spiegelt die kortikalen elektrischen Potentiale der Neuronen wider, die sich aus der exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Aktivität zusammensetzen [88]. Der Einfluss von Anästhetika auf das EEG wurde zuerst 1931 durch Berger [5] und unterschiedliche Veränderungen durch unterschiedliche Pharmaka durch Gibbs 1937 [30] beschrieben.

Das spontane EEG ist im Wachzustand durch eine hohe Frequenz und niedrige Amplitude gekennzeichnet und wird von den meisten volatilen und intravenösen Anästhetika gleichsinnig verändert, wobei die Frequenz der EEG-Signale abnimmt und die Amplitude zunimmt [79].

Beta ₂ -Bereich (β_2)	sehr hohe Frequenzen	30-50 Hz
Beta-Bereich (β)	hohe Frequenzen	13-30 Hz
Alpha-Bereich (α)	mittlere Frequenzen	7-13 Hz
Theta-Bereich (θ)	niedrige Frequenzen	3,5-7 Hz
Delta-Bereich (δ)	sehr niedrige Frequenzen	0-3,5 Hz

Tab. 2: Frequenzbereiche des EEG (modifiziert nach [79])

Geringe Dosen von Anästhetika führen erst einmal zu einer Zunahme der mittleren Frequenz, am stärksten im β -Bereich und zu einer Abnahme der α -Aktivität. Bei Dosissteigerung in den anästhetischen Bereich nimmt die mittlere EEG-Frequenz ab und die Amplituden nehmen zu. Im EEG überwiegen θ - und δ -Aktivität. Eine sehr hohe Dosierung führt dann zu vermehrter burst-suppression und schließlich zu elektrischer Inaktivität, d.h. Nulllinien-EEG [11]. Die online-Beurteilung eines Roh-EEG ist in der Regel kaum möglich und würde einen speziell ausgebildeten Untersucher, der intraoperativ nur das EEG beurteilen würde, voraussetzen. Auch führen nicht alle Anästhetika bei vergleichbaren Narkosestadien zu gleichen Veränderungen des EEG [50], und es kann mittels EEG keine Voraussage über bevorstehende

Aufwachreaktionen bei schmerzhaften Stimuli getroffen werden [19]. Somit ist das Ruhe-EEG in der klinischen Routine nicht geeignet, die Narkosetiefe zu beurteilen [32].

1.3.6 Bestimmung der Narkosetiefe mittels EEG-Verarbeitung

1.3.6.1 Spektralanalysen des EEG, Medianfrequenz, Spektrale Eckfrequenz

Die Bestimmung der Narkosetiefe wurde durch Verarbeitung der EEG-Signale durch verschiedene mathematische Verfahren vielfältiger. Da die online-Beurteilung des Roh-EEG intraoperativ im klinischen Alltag nicht praktikabel erscheint, werden die komplexen EEG-Signale meist durch die schnelle Fourier'sche Transformation in Sinusschwingungen prozessiert. Dabei wird ein Energiespektrum des EEG errechnet, das die Verteilung der Energie auf die verschiedenen Frequenzen des komplexen Roh-EEG beschreibt. Die Verteilung der Leistung in Bezug auf die Frequenz kann nach der Transformation graphisch dargestellt werden, wobei die Medianfrequenz (MF) und die Spektrale Eckfrequenz 95 (SEF 95) die Frequenzen sind, unter denen sich 50% (MF) bzw. 95% (SEF 95) der Leistung des EEG befinden [95, 79]. Die SEF 95 und die MF können mit guter Korrelation die steigende Konzentration volatiler Anästhetika vorhersagen [94]. Allerdings steigen die SEF 95 und die MF bei zu flacher Narkose erst an und sinken dann später bei einer tiefen Narkose ab. Das bedeutet, dass gleiche Werte von MF und SEF 95 sowohl beim wachen als auch beim anästhesierten Patienten auftreten. Einigen kommerziell erhältlichen Monitoren liegt diese Bestimmung des Powerspektrums zugrunde. Dabei wurden manche Geräte aus dem Handel genommen und andere um einige Funktionen erweitert.

1.3.7 Bestimmung der Narkosetiefe durch multivariante EEG-Verarbeitung

1.3.7.1 Entropie des EEG

Das EEG zeigt im Wachzustand mehr Unordnung und Zufälligkeiten als bei anästhesierten Patienten. Die Erfassung dieser Entropie ist ein relativ neuer, nicht-linearer statischer Parameter, der die Ordnung von zufälligen Daten, wie z.B dem EEG, beschreibt. Das Konzept der Entropie als Maß der Narkosetiefe geht davon aus, dass das EEG nicht eine Summation von Sinusschwingungen darstellt, sondern dass das EEG ein nicht-lineares, chaotisches Verhalten aufweist. Dabei wurden verschiedene Algorithmen beschrieben (approximate Entropie, Shannon-Entropie, spektrale Entropie), die in verschiedenen Studien anästhetische Effekte verschiedener Medikamente beschreiben konnten. Ein Gerät ist derzeit in Entwicklung, aber noch nicht verfügbar. Auch stehen genauere Spezifikationen derzeit nicht zu Verfügung [55].

1.3.7.2 Bispektraler Index

Die Berechnung des Bispektralindex (BIS) beruht auf einem multivarianten, statistischen Verfahren zur Bearbeitung des EEG, das Power, Frequenz, bispektrale Analyse der Biokohärenz, β -Aktivierung, Quazi-Suppression und burst-suppression des EEG beinhaltet.

Die Entwicklung des BIS basiert auf einer Sammlung von EEG-Daten, die dann mathematisch durch eine multivariante statistische Berechnung der besten Variablen verarbeitet werden. Dabei hängt der Entwicklungsstand von der Softwareversion ab. Die Version 1.1 basiert auf einem MAK-ähnlichen Konzept. Ab der BIS-Version 2.0 und höher wurden Bewusstseinsverlust und intraoperative Wachheit miteinbezogen.

Der BIS ist eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100, wobei 0 isoelektrisches EEG und 100 vollständig wach bedeutet (siehe Tab. 3). Der BIS erhielt im Oktober als erstes Verfahren zur Messung der Narkosetiefe die Zulassung der FDA (Food and Drug Administration, USA) [44]. Inzwischen sind mehrere Monitorsysteme kommerziell erhältlich, wobei der BIS der derzeitige Marktführer zur Messung der Narkosetiefe ist. Der BIS zeigte sich in einigen Untersuchungen anderen EEG-Parametern zur Beurteilung der Narkosetiefe überlegen [103, 17]. Dabei geben Sleigh und Donovan eine Sensivität von 97,3% und eine Spezifität von 94,4% des BIS bei Narkoseeinleitung an [103]. Der BIS ist zur Bestimmung der Narkosetiefe verschiedener Anästhetika (Propofol, Midazolam, Isofluran, Alfentanil) validiert [17, 31, 106]. Er scheint gut geeignet, eine adäquate Narkosetiefe zu beurteilen [103, 17].

BIS	Narkosetiefe
100-90	Wach, Erinnerungsvermögen
85-65	Sedierung
40-60 (65)	ausreichende Narkose
40-35	tiefe Narkose, fehlendes unbewusstes Erinnerungsvermögen
< 40	beginnende burst-suppression
< 30	zunehmende burst-suppression
0	Nulllinien-EEG

Tab. 3: Interpretation des BIS (Version 3.0 und höher, modifiziert nach [44])

Als adäquat wird eine Narkosetiefe mit einem BIS-Wert von 40 bis 65 angesehen (siehe Tab. 6, [44]). Bei einem BIS unter 60 wird in aller Regel keine intraoperative Wachheit mehr erfahren [59]. In einer anderen Studie verloren alle Patienten ihr Bewusstsein bei einem BIS unter 58 [26]. In einer Untersuchung von Glass et al. verloren 50% der Probanden bei einem BIS von 67 bzw. 95% der Probanden bei einem BIS von 50 das Bewusstsein [31]. Beim Erwachen aus der Narkose fanden Sleigh und Donovan [103], dass bei 6 von 37 Patienten bei einem BIS unter 60 verbale Aufforderungen befolgen konnten. Da der BIS kurz

nach dem Befolgen verbaler Kommandos stets rasch auf über 95 anstieg, sind die Autoren der Meinung, dass die Berechnungsdauer von 20-30 sec bis zur Anzeige eines neuen BIS-Wertes möglicherweise zu langsam ist, um den Zeitpunkt des Erwachens sicher vorherzusagen zu können [103]. Ein absoluter Grenzwert, der völlig eindeutig wach von anästhesiert unterscheidet, existiert offensichtlich nicht.

Allerdings ist der BIS nicht geeignet, die Narkosetiefe einer mit Ketamin oder Lachgas geführten Narkose vorherzusagen [107, 12, 78]. Zusätzlich wird der BIS durch niederfrequente EMG-Signale gestört [44], jeder BIS-Monitor zeichnet gleichzeitig ein EMG auf. Die abschließende klinische Beurteilung des BIS ist jedoch noch kontrovers. Ebenso werden die Mehrkosten durch Material bzw. Einsparungen an Anästhetika unterschiedlich bewertet. Dennoch gilt im Moment der BIS im direkten Vergleich zu SEF 95, Entropie und Herzfrequenzvariabilität als geeignetster Parameter zur Bestimmung der Narkosetiefe [103]. Neuere Entwicklungen wie der BIS-Monitor A-2000 (Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA) und neueste Entwicklungen wie das Update von Hard- und Software (BIS-Sensor XP[®], BIS XP[®]-Monitor, Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA) mit neuer Software verfeinern das Verfahren immer mehr. Dabei wird durch die Modifizierung eine weitere Messelektrode in den BIS-Sensor integriert, die im Bereich der Augenbraue befestigt wird und Augenbewegungen sowie EMG-Aktivität erkennen soll [118]. Auch der Narcotrend (Firma Monitor Technik, Bad Bramstedt) ist ein automatisches EEG-Messsystem, das von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe der Hochschule Hannover entwickelt wurde. Es ist dem BIS-Prinzip sehr ähnlich. Der Narcotrend-Monitor unterteilt das EEG in sechs verschiedene Narkosestadien (Stadium A bis F, mit Unterstadien), die dann ähnlich den BIS-Werten zur Narkosesteuerung herangezogen werden können. Seit einem neueren Softwareupdate (Version 4.0) existieren genau wie beim BIS-Monitor numerische Werte von 100 bis 0. In einer Studie mit direkten Vergleichsmessungen während einer Remifentanyl/Propofol-Anästhesie zeigte sich, dass eine vom Narcotrend angezeigte Veränderung des Narkose-EEG gleichzeitig mit einer signifikanten Änderung des BIS-Wertes einhergeht, also offensichtlich gleichsinnig erfasst und interpretiert wird [53, 118].

1.3.7.3. Patient State Index

Der PSI-Monitor (PSA 4000, Firma Physiometrix, USA) steht in Europa bislang nicht zur Verfügung. Im Gegensatz zum BIS, bei dem EEG-Ableitungen nur vom Frontalhirn errechnet werden, werden beim PSI EEG-Ableitungen vom Frontal- und Okzipitalhirn und deren Phasenverschiebung miteinbezogen. Das Verfahren soll gegenüber Artefakten eine hohe Stabilität aufweisen und gleich dem BIS eine dimensionslose Zahl von 0 bis 100 errechnen, wobei 100 vollständig wach bedeutet. Ein PSI von 25 bis 50 wird von der Herstellerfirma als adäquate Narkosetiefe angesehen. Allerdings gibt es noch keine ausreichende Beurteilung des Verfahrens in der Literatur.

1.3.8 Bestimmung der Narkosetiefe durch akustisch evozierte Potentiale

Die akustisch evozierten Potentiale (AEP) bestehen aus frühen, mittleren und späten Anteilen. Die frühen AEP (BAEP, 0-15 ms) werden von den Strukturen der peripheren Hörbahn und des Hirnstammes erzeugt [70]. Diese BAEP sind von verschiedenen Anästhetika nur gering beeinflussbar [109-111]. Die AEP mittlerer Latenzzeit (MLAEP, 15-100 ms) stellen die unbewusste kortikale Verarbeitung akustischer Stimuli dar. Die MLAEP weisen beim wachen Patienten eine hohe intra- und interindividuelle Stabilität auf [95, 109-111]. Diese AEP mit mittlerer Latenzzeit werden in aller Regel zur Beurteilung der Narkosetiefe herangezogen, wobei die meisten Anästhetika dosisabhängig die Latenz vergrößern und die Amplitude verkleinern. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Unterdrückung der MLAEP durch chirurgische Stimuli beeinflusst wird. Eine Hautinzision führte zu einer Amplitudenzunahme der MLAEP wie bei einer unspezifischen kortikalen Stimulation [112]. Eine akustische Stimulation von einer Frequenz mit 40 Hz ist gut geeignet, um die Narkosetiefe zu bestimmen [76]. Die AEP mit später Latenz (LLAEP, 100-1000 ms) stellen die neuronale Aktivität der kognitiven Verarbeitung in den Projektions- und Assoziationsfeldern des Frontalhirns dar [55]. Diese LLAEP sind schon im Wachzustand sehr variabel und während der Allgemeinanästhesie nicht registrierbar [55, 74, 75] und daher zur Bestimmung der Narkosetiefe wenig geeignet. Die mathematische Verarbeitung der MLAEP zum AEP-Index oder AAI-Index stellte sich als gutes Verfahren dar, die Narkosetiefe in wach oder anästhesiert zu beurteilen, jedoch war eine Korrelation mit den Blutspiegeln von Propofol deutlich schlechter als beim BIS [17]. Andere Studien zeigten, dass der AEP-Index dem BIS überlegen ist, da der Überlappungsbereich von Wachzustand und Narkose bei dem AEP-Index deutlich geringer ist [28, 41]. Außerdem konnte der AEP-Index beim Ausleiten aus der Narkose besser „wach“ von „anästhesiert“ unterscheiden als der BIS [28]. Der Nachteil der Messung von AEP ist der erhöhte apparative Aufwand.

Allgemein gilt im Moment, dass die Überwachung des Narkose-EEG in den nächsten Jahren eine zunehmende Bedeutung erlangen wird und eine vielversprechende Erweiterung des anästhesiologischen Monitorings darstellt. Dadurch könnte das Ziel näher kommen, eine für jeden Patienten individuell adäquate Narkoseführung zu gestalten, die Über- und Unterdosierungen und intraoperative Wachheitsphänomene vermeidet, aber auch Überleitungs-, Wechsel- und Überwachungszeiten optimiert [118].

Neurophysiologische Veränderungen während einer Hypothermie bestehen in einer Negativierung des Ruhemembranpotentials mit erniedrigter Amplitude, längerer Dauer des Aktionspotentials, Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeit und Verminderung der synaptischen Transmission. Milde Hypothermie bis 33,5°C führt zu geringen Frequenzverschiebungen hin zu θ - und β -Aktivität. Eine isoelektrische Nulllinie tritt bei Temperaturen unter 22-25°C auf. Temperaturabhängige Veränderungen der SEF und MF wurden bereits untersucht, dennoch sind die Ergebnisse widersprüchlich [51].

1.4 Problemstellung bei herzchirurgischen Eingriffen

Die naheliegende Besonderheit von kardiochirurgischen Interventionen ist die Anwendung der EKZ, die trotz aller technischen Verbesserungen auch heute noch einen massiven Eingriff in die Homöostase des Körpers darstellt. Eine mechanische Pumpe schädigt Blutbestandteile, die Perfusion ist zum Teil nicht-pulsatil, im Blutpool des Reservoirs laufen kaum überschaubare Prozesse ab, Blutbestandteile werden einer Kontaktaktivierung durch ausgedehnte Fremdoberflächen ausgesetzt. Dies führt zu Veränderungen im Gerinnungssystem und zu einer systemischen Entzündungsreaktion [116]. Bypass-Bedingungen wie die Art der pCO₂-Regulation oder die Wahl der Operationstemperatur können zusätzlich eine Rolle spielen.

Schwere kardiochirurgische Komplikationen wie intraoperativer Herzinfarkt, Bypass-Verschluss oder Tod sind inzwischen seltene Ereignisse [57]. Dagegen treten Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems regelmäßig auf. Offensichtliche neurologische Symptome wie Halbseitenlähmung oder eine wahnbildende Psychose sind relativ selten geworden, obwohl die Patienten gegenüber früheren Jahren älter und multimorbider geworden sind [69].

Ein wichtiger Aspekt ist die im Vergleich zu anderen Operationen immer noch relativ hohe Inzidenz von intraoperativer awareness. Bei herzchirurgischen Eingriffen liegen je nach Studie die intraoperative Wachheitsphänomene in einer Spanne von 1,14% [58] bis 23% [55].

In Tab. 4 sind die einzelnen Ergebnisse der Studien mit unterschiedlichen Anästhetika dargestellt.

Autor	Jahr	Premedikation	Anästhetika	Explicit Memory (%)
Maunuksela [75]	1977	O	N ₂ O, O	5
Goldman et al. [20]	1987	O, B	O, N ₂ O oder H	23
Ranta et al. [78]	1992	?	T, O, B, E, I, H, P	4
Phillips et al. [76]	1993	?	T, O, B, H	1.1
Gordon et al. [77]	1994	B, O	O, P	10

Abkürzungen: O: Opiate, B: Benzodiazepine, E: Enflurane, H: Halothane, I: Isoflurane, D: Droperidol, T: Thiopental, P: Propofol, N₂O: Lachgas

Tab. 4: Anteil an intraoperativen Wachheitsphänomenen während kardiochirurgischer Interventionen

Eine der grundlegenden Ursachen für die hohe Inzidenz der intraoperativen Wachheit bei herzchirurgischen Eingriffen ist, dass ein Großteil der Narkose aus hochpotenten Opioiden besteht, und man konventionelle Anästhetika entweder vermeidet oder nur in geringen Dosen verabreicht. Dabei sind Opioide kaum in der Lage, die hypnotische Komponente einer Narkose ausreichend abzudecken [1]. Das Ziel ist es, durch Nebenwirkungen der konventionellen Hypnotika eine perioperative Kreislaufinstabilität zu vermeiden.

Zusätzlich beeinflusst die EKZ die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Medikamente. Alle physiologischen Prozesse einschließlich der Resorption, Verteilung, Metabolisierung und der Ausscheidung von Pharmaka sind von der veränderten physiologischen Situation betroffen. Dies beinhaltet auch Hämodilution, Hypotension, Hypothermie und den nicht-pulsatilen Blutfluss [84, 108]. Daneben können sowohl der Oxygenator, die Filter als auch die Schläuche der HLM große Mengen an Pharmaka binden [52, 102]. Diese Faktoren können in Zusammenhang mit dem Vermeiden der negativ inotropen Wirkungen der volatilen und intravenösen Hypnotika zu einem frühzeitigen Erwachen während der EKZ führen. Allerdings verzögert die Hypothermie mit einer verminderten Metabolisierungsrate der Pharmaka und einer tieferen Narkose diese risikoreiche Phase des frühzeitigen Erwachens in die Zeit während des Wiederaufwärmens. Während der Wiederaufwärmphase kann die sinkende Plasmakonzentration von Anästhetika und damit auftretender inadäquater Narkosetiefe in intraoperativen Wachheitsphänomenen enden. Dies geschieht vor allem dann, wenn zusätzlich noch stark schmerzhaft chirurgische Stimuli sich addieren [3, 100, 119]. In dieser ganzen Phase werden die klassischen Beurteilungsparameter wie Atemfrequenz, Blutdruck, Herzfrequenz oder Schwitzen im Rahmen des kardiopulmonalen Bypass der HLM oder durch die bestehende Medikation der meist schwer herzkranken Patienten ausgeschaltet [1].

Intraoperative awareness ist nicht nur durch die Umstände der Operationsbedingungen, sondern wie in Tab. 4 dargestellt auch durch die Auswahl der Anästhetika beeinflussbar. So trat z.B. bei der Anwendung der high-dose-opioid-Technik awareness häufiger auf als in Kombination mit volatilen oder intravenösen Hypnotika oder Seditativa. Phillips konnte in einer Studie zeigen, dass durch die Kombination von Fentanyl mit Midazolam oder Diazepam mit Halothane Wachheitsphänomene deutlich seltener waren [68]. Die Verwendung von volatilen Anästhetika hat allerdings auch Nachteile wie Kreislaufdepression, die zu geringe analgetische Komponente und das postoperative shivering mit vermehrtem Sauerstoffverbrauch [108].

In den letzten Jahren sind durch minimal invasive kardiochirurgische Techniken, die zum Teil auch ohne EKZ durchgeführt werden können. Somit sind Forderungen sowohl nach neueren Anästhesieformen als auch nach neueren Managements für die EKZ größer geworden.

Neuere Pharmaka wie Remifentanyl (GI87084B) ergeben hier neue Möglichkeiten. Remifentanyl ist ein neues kurzwirksames Opioid, das wie Fentanyl, Alfentanyl und Sufentanyl am μ -Opioidrezeptor bindet [10, 90, 92]. Durch die Substitution eines Methylesters wird die Substanz für den ubiquitären Abbau der im Überfluss vorhandenen unspezifischen Esterasen im Gewebe und im Blut zugänglich. Der Abbau erfolgt innerhalb von Minuten, und der dabei entstandene Metabolit besitzt nur noch eine analgetische Potenz von ca. 1:1000 bis 1:3000. Die Ausscheidung des Metaboliten erfolgt unverändert über die Nieren. Die Anschlagszeit ist mit 1,5 min der von Alfentanyl, die analgetische Potenz der von Fentanyl vergleichbar [92]. Remifentanyl bewirkt wie andere Opiode eine signifikante Reduktion der minimalen alveolen Konzentration von Inhalationsanästhetika [46, 54]. Eine Kombination von Remifentanyl mit Propofol oder Midazolam ist zur Durchführung einer totalintravenösen Anästhesie (TIVA) ebenfalls gut

geeignet. Dabei werden im Vergleich zu anderen Opioidkombinationen zum Erreichen gleicher Narkosetiefen deutlich geringere Propofoldosen benötigt [27, 38]. Die für Opioidanalgetika neuartige Pharmakokinetik von Remifentanil eröffnet zahlreiche Vorteile für die klinische Praxis: Gute Steuerbarkeit durch kurze Wirkdauer und kurze Anschlagszeit, keine latente Akkumulation bei kontinuierlicher Infusion oder Repetitionsdosen, keine Kontraindikationen hinsichtlich Alter oder Grunderkrankungen. Letztlich liegt eine große therapeutische Breite vor [14, 16, 20, 21, 22, 89]. Remifentanil ist im Vergleich zu anderen Opiaten aufgrund seiner schnellen Metabolisierung für eine high-dose-opioid-Technik gut geeignet, ohne dass es zu verlängerten Nachbeatmungszeiten kommt. Kazmaier et al. zeigte, dass Remifentanil sowohl in hohen als auch in niedrigen Dosen mit Propofol eine hämodynamische Stabilität, eine Verringerung des myokardialen Blutflusses und des myokardialen Stoffwechsels in Patienten mit koronarer Herzerkrankung aufweisen konnte. Dies deckt sich mit anderen Studien, die für Remifentanil vor allem gegenüber anderen Opioiden eine hohe hämodynamische Stabilität im Hinblick auf eine entsprechende analgetische Abschirmung gefunden haben [6, 47]. Hierbei konnte die Effizienz und die große therapeutische Breite in Dosierungen von 1,0 bis 2,0 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ in einer Studie bis 4,0 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ gezeigt werden [29, 40]. Die hämodynamische Stabilität konnte bei ausreichender Unterdrückung der Stressantwort auf Intubation und chirurgische Stimuli bei Anästhesien in Kombination mit Midazolam während kardiochirurgischer Eingriffen gezeigt werden [4].

2 Fragestellung

Die veränderten Verteilungsvolumina und Proteinverluste während der EKZ sowie die Hypothermie am kardiopulmonalen Bypass beeinflussen die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der verwendeten Anästhetika sowie die Erregungsweiterleitung im zentralen Nervensystem. Es ist bekannt, dass EEG und prozessierte EEG-Parameter von der EKZ beeinflusst werden. Allerdings ist bisher noch nicht vollständig geklärt, welche Effekte EKZ und Hypothermie im Vergleich zu Normothermie auf das prozessierte EEG bei einer Hintergrundanästhesie mit Midazolam und Remifentanyl mit permanenter körperrgewichtsadaptierter Infusionsrate ausüben.

Diese prospektive Studie untersucht die Auswirkungen der hypothermen und normothermen EKZ auf prozessierte EEG-Parameter bei einer Hintergrundanästhesie mit Remifentanyl und Midazolam.

Es wird in dieser Studie erwartet, dass sich Phasen von eventuell frühzeitig auftretenden Erwachen in der Aufwärmphase während der EKZ oder auch während der normothermen EKZ demaskieren lassen. Zusätzlich soll sich eine reproduzierbare Korrelation, oder auch das Fehlen einer Korrelation, zwischen diesen Parametern und der Narkosetiefe darstellen.

3 Patienten und Methode

3.1 Patientengut mit Einschluss- und Ausschlusskriterien

In einer prospektiven Studie wurden im Zeitraum von August 2001 bis Juni 2002 40 Personen untersucht. Alle Patienten unterzogen sich einer elektiven koronaren Bypass-Operation mit extrakorporaler Zirkulation in Allgemeinanästhesie.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt. Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einwilligung in die Teilnahme an der Studie.

Einschlusskriterien:

- Schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie
- Geplanter kardiochirurgischer Eingriff mit EKZ in Vollnarkose
- Patienten der ASA-Risiko-Klassifizierung III
- Patienten älter als 18 Jahre

Ausschlusskriterien:

- Patienten jünger als 18 Jahre
- Patienten der ASA-Risiko-Klassifizierung IV und höher
- Notoperation
- Patienten mit Verständnisschwierigkeiten
- Neurologische Vorerkrankungen
- Psychiatrische Vorerkrankungen
- Ausgeprägter Alkoholkonsum
- Medikation mit zentralwirksamen Substanzen (Sedativa, Neuroleptika, Antidepressiva)
- Drogenmissbrauch
- Unverträglichkeit gegen eines der verwendeten Medikamente
- Teilnahme an einer anderen Studie

Die zufällige Zuteilung der Patienten in die zwei Behandlungsgruppen (Hypo- und Normothermie) wurde in Absprache mit dem herzchirurgischen Operateur vor der Operation festgelegt.

Alle Untersuchungen wurden in den regulären anästhesiologischen Behandlungsablauf eingegliedert und fanden ausnahmslos in den Narkoseeinleitungs- und Operationssälen des Deutschen Herzzentrums München statt.

3.2 Untersuchungsablauf und Studienprotokoll

Die Prämedikation, Narkoseeinleitung, Narkoseführung und Definition der Messzeitpunkte stimmen in beiden Gruppen überein. Der Verlauf jedes Patienten vom Operationstag bis zum postoperativen Interview wurde wie folgt protokolliert:

Präoperativ wurden folgende Daten erfasst:

- Name
- Geburtsdatum
- Adresse
- Geschlecht
- Größe
- Gewicht
- KOF
- Diagnosen
- Gruppe
- EF
- LVEDP
- Higgens Score
- KHE
- Rhythmusstörungen
- Art der Rhythmusstörung
- Beta-Blocker-Einnahme
- Nitrat-Einnahme
- ASS-Einnahme
- Ca-Antagonisten-Einnahme
- ACE-Inhibitoren-Einnahme
- Diuretika-Einnahme
- Sonstige Medikamente

Nach dem Eintreffen in den Einleitungsraum wurde der Patient nach seiner Identität überprüft, kontrolliert, ob die Einverständniserklärung vorlag, und anschließend an den Überwachungsmonitor angeschlossen und ein peripherenöser Zugangsweg geschaffen. Parallel dazu wurden die für das Neuromonitoring nötigen EEG-Elektroden nach der Hautentfettung angeklebt und mit dem System verbunden. Danach wurde das System gestartet, ein Selbsttest, die Impedanzmessung sowie die Synchronisation der Systemzeiten durchgeführt. Es folgte die Erfassung der Daten des ersten Messzeitpunktes (T0, baseline 1, Tab. 2). Nach dem Kanülieren der Arteria radialis zur artiiellen Blutdruckmessung erfolgte zu Beginn der Narkoseeinleitung der zweite Messzeitpunkt (T1). Nach Einsetzen der Bewusstlosigkeit (LOC) fand die dritte Messung (T2) statt. Der Patient wurde nach Feststellung der manuellen Beatmungsfähigkeit relaxiert, wenig später mit einer Magensonde versorgt und intubiert. Hier fand die vierte Messung (T3) statt. Dann erfolgte die maschinelle Beatmung, Überprüfung der Blutgase und Instillation des Pulmonalkatheters und anschließend der Wechsel vom Einleitungsraum in den Operationssaal.

Während dieser Einleitungsphase wurden folgende Parameter protokolliert:

- Messzeitpunkt
- Uhrzeit
- RR syst.
- RR diast.
- MAD
- BIS
- EEG-Daten-Aufzeichnung mit PC

Nach dem Anschließen des Patienten an die Beatmungsmaschine und den Monitoren im Operationssaal sowie nach dem Konfigurieren aller Systeme wurde eine fünfte Messung (T4, baseline 2) durchgeführt.

Während der intraoperativen Messungen wurden folgende Parameter protokolliert:

- Messzeitpunkt
- Uhrzeit
- HZV
- RR syst.
- RR diast.
- HF
- MAD
- ZVD
- MPD
- PAW
- HI
- SV
- SVR
- SVRI
- PVR
- PVRI
- LVSWI
- RVSWI
- BIS
- EEG-Daten-Aufzeichnung mit PC

Ab der sechsten Messung (T5, Hautschnitt) wurde zusätzlich noch die Menge der infundierten Katecholamine und weitere Parameter aufgezeichnet:

- T1 °C (Temperatursonde nasopharyngeal)
- T2 °C (Temperatursonde Blasenkatheter)
- SpO₂

Der siebte Zeitpunkt (T6) wurde auf die Vorbereitung und der achte Messzeitpunkt auf die Instillation der HLM (T7, Aortenkanülierung) der HLM festgelegt. Blutgasanalysen wurden zum Zeitpunkt T3 und T6 durchgeführt.

In Tab. 5 werden die Messzeitpunkte vor der EKZ tabellarisch dargestellt, wobei sich der Messzeitpunkt T8 (HLM) in E1 bis E30 als Zeitpunkte während der EKZ aufgliedert.

T0	Zeitpunkt vor Narkoseeinleitung
T1	Zeitpunkt bei Anästhesiebeginn
T2	Zeitpunkt bei Bewusstseinsverlust (LOC)
T3	(BGA) Zeitpunkt nach Intubation (dann Wechsel vom Einleitungsraum i.d. OP-Saal)
T4	Zeitpunkt vor Hautschnitt (nach Wechsel in den OP-Saal)
T5	Zeitpunkt bei Hautschnitt
T6 (BGA)	Zeitpunkt vor EKZ
T7	Zeitpunkt Instillation EKZ
T8	Zeitpunkte während der EKZ (aufgliedert in E1 bis E30, siehe Tab. 6)

Tab. 5: Messzeitpunkte vor der EKZ

Der Zeitabschnitt während der EKZ wurde in Abständen von jeweils fünf Minuten in die Messzeitpunkte E1 (Beginn der EKZ) bis E30 (E1 + 145 min) aufgliedert (siehe Tab. 6). Hierbei wurden alle 30 min BGA durchgeführt und protokolliert (E2, E7, E13).

Nach Erreichen der für den jeweiligen Patienten errechneten 100% der Flussrate und der vollständigen Übernahme des Körperkreislaufs durch die Herz-Lungen-Maschine wurde die Aorta abgeklemmt. Zu diesem Zeitpunkt wurde für die beiden Gruppen (normotherm und hypotherm) unterschiedlich weiter verfahren.

Für die Gruppe der Patienten der normothermen EKZ (Gruppe 1) galt folgendes Protokoll:

In dieser Gruppe wurde die arterielle Bluttemperatur der HLM so eingestellt, dass die Körpertemperatur bei 36°C gehalten werden konnte.

Hierbei wurde mit der Blutkardioplegielösung nach Calafiore mittels einer Perfusorspritzenpumpe der Herzstillstand erreicht. Dabei wurde nach Abklemmen der Aorta durch eine Perfusorspritzenpumpe (B-D Module DPS mit einer Förderrate bis 200 ml/h) ohne zusätzliche Volumenbelastung (kalte Bretschneider'sche Lösung entfällt) und temperaturneutral erst ein Bolus von 2 bis 3 ml bis zum Eintritt der Asystolie und nachfolgend mit einer Förderrate von 200 ml/h über 2 min die Kardioplegielösung (nach Calafiore in der Perfusorspritze: 8 ml Magnesium 50% und 40 ml Kaliumchlorid 14,9%) über ein modifiziertes Bretschneider-Infusionsbesteck über den Vent in die Koronargefäße infundiert. Anschließend wurden nach jeweils 20 min die Gaben wiederholt.

Es wurde versucht, die Temperatur während der ganzen EKZ aufrecht zu halten. Eine Aufwärmphase entfiel in dieser Gruppe. Bei eventuellen Zwischenfällen war es jedoch vorgesehen, eine hypotherme Temperatur anzustreben.

Für die Gruppe der Patienten der hypothermen EKZ (Gruppe 2) galt folgendes Protokoll:

In dieser Gruppe wurde die arterielle Bluttemperatur der HLM so eingestellt, dass die Körpertemperatur sich schnell bei 32°C einfinden und dann gehalten werden konnte.

Hier wurde gleich der Herzstillstand durch 1500 ml 4°C kalte kristalloide Kardioplegielösung (Bretschneider'sche Lösung, Köhler, Alsbach-Haehnlein) induziert und darüber hinaus lokal im Kältebrunnen mit 4°C kalter Kochsalzlösung gekühlt. Nach dem Fertigstellen der distalen Anastomosen wurde die Abklemmung der Aorta gelöst, und anschließend die Patienten dieser Gruppe wieder auf Normaltemperatur erwärmt. Während dieser Phase wurden die aortanahen Anastomosen vollendet.

Während der EKZ wurden folgende Parameter protokolliert:

- Messzeitpunkt
- Uhrzeit
- Fluss
- MAD
- T1 °C (nasopharyngeal)
- T3 °C (HLM venös)
- T4 °C (HLM arteriell)
- BIS
- EEG-Daten-Aufzeichnung mit PC

E1	Zeitpunkt bei EKZ-Beginn
E2 (BGA)	Zeitpunkt bei EKZ-Beginn + 5 min
E3	Zeitpunkt bei EKZ-Beginn + 10 min
E4	Zeitpunkt bei EKZ-Beginn + 15 min
E5 und E6	jeweils in Abständen von 5 min folgend
E7 (BGA)	Zeitpunkt bei EKZ-Beginn + 30 min
E8 bis E12	jeweils in Abständen von 5 min folgend
E13 (BGA)	Zeitpunkt bei EKZ-Beginn + 60 min
E14 bis E30	jeweils in Abständen von 5 min folgend

Tab. 6: Messzeitpunkte während der EKZ (T8 aufgegliedert in E1 bis E30)

Bei einer Verlängerung der EKZ über 145 Minuten wurde der nächste Zeitpunkt als T9 definiert.

Nach Beendigung der EKZ verlief das Protokoll für beide Gruppen wieder in gleicher Weise. Die Beendigung der EKZ wurde als Messzeitpunkt T9 festgelegt (siehe Tab. 7). Die Messzeitpunkte T10 und T11 folgten in Abständen von 15 min nach dem Ende der EKZ. Bei diesen Messzeitpunkten wurden die gleichen Parameter dokumentiert wie während den Messzeitpunkten T4 bis T7.

T9	Zeitpunkt bei EKZ-Ende
T10 (BGA)	Zeitpunkt 15 min nach EKZ-Ende
T11	Zeitpunkt 30 min nach EKZ-Ende

Tab. 7: Zeitpunkte nach der EKZ

Während des herzchirurgischen Eingriffs wurden der zeitliche Ablauf (Dauer der Aortenabklemmung, Reperusionszeit, Dauer der EKZ, Länge der Operation) und die Anzahl und Art der verwendeten Grafts sowie die Eröffnung der Pleurahöhlen dokumentiert. Die Art und Menge der Vorfüllung der HLM, Volumentherapie und Urinausscheidung sowie Therapie mit Blutbestandteilen (Eigenblutbestandteile, Erythrozytenkonzentrate, Fresh-Frozen-Plasma, Thrombozytenkonzentrate) wurden ebenfalls erfasst. Es wurde die intraoperative Bilanz für kolloide und kristalloide Flüssigkeiten berechnet.

Während des Aufenthalts auf der Intensivstation wurden insbesondere die Dauer der Therapie auf der Intensivstation und die Dauer der postoperativen Beatmung sowie der Blutverlust in den ersten sechs und 24 Stunden, die anschließende Retransfusion und der Verbrauch an Blutbestandteilen dokumentiert.

Anschließend wurde mit dem Patienten auf Normalstation ein postoperatives Interview meist um den zweiten und vierten postoperativen Tag durchgeführt, um eventuell aufgetretene intraoperative Wachheitsphänomene zu detektieren. Dabei musste der Patient folgende Fragen beantworten:

- Was war das letzte Ereignis, an das sie sich vor der Narkose erinnern können?
- Was war das erste Ereignis, an das sie sich nach der Narkose erinnern können?
- Können sie sich an irgend etwas dazwischen erinnern?
- Haben sie während der Narkose geträumt?
- Was war für sie das schlimmste Ereignis während der Operation?

Mit diesen Fragen war die Datenerfassung eines Patienten abgeschlossen.

3.3. Anästhesie, Monitoring, Chirurgie und Datenerfassung

3.3.1 Narkoseführung

Die Durchführung der gesamten Narkoseführung erfolgte in beiden Gruppen in gleicher Weise standardisiert.

Nach dem obligaten präoperativen Aufklärungsgespräch am Tag vor der Operation wurden die Patienten am Vorabend mit 20 mg Clorazepat (Tranxilium®, Sanofi-Aventis, Paris, Frankreich) und am Operationstag mit 7,5 mg Midazolamhydrochlorid (Midazolam-ratiopharm, Ratiopharm GmbH, Ulm) per os 45 min vor Einleitung prämediziert. Die übliche Therapie mit kardialen Medikamenten (β -Blocker, Nitrate, Antiarrhythmika) wurden hausüblich fortgesetzt, sofern nicht aus herzchirurgischer Sicht eine Kontraindikation bei elektiven Operationen bestand (z.B. GTP IIa/IIIb-Rezeptorantagonisten).

Gemäß Studiendesign erhielten die Patienten zur Narkoseeinleitung 1 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ Remifentanilhydrochlorid (Ultiva®, GlaxoSmithKline GmbH & CO. KG, München; Glaxo Operations UK Limited, Durham, UK) als konstante Infusionsrate, 0,1 $\text{mg}/\text{kgKG}/\text{h}$ Midazolamhydrochlorid (Midazolam-ratiopharm, Ratiopharm GmbH, Ulm) als Bolus. Mit zunehmender Atemdepression erfolgte die manuelle Beatmung und nach Relaxierung die Intubation. Die Muskelrelaxation zur Intubation mit anschließender kontrollierter Beatmung und Normoventilation erfolgte mit 1 mg/kgKG Rocuroniumbromid (Esmeron®, N.V. Organon, OSS, Niederlande). Die Anästhetika wurden zur Einleitung über eine periphere Venenverweilkanüle infundiert.

Anschließend wurde zur Weiterführung der Narkose gemäß Studiendesign vor, während und nach der EKZ ebenfalls 1 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ Remifentanilhydrochlorid und 0,1 $\text{mg}/\text{kgKG}/\text{h}$ Midazolamhydrochlorid als konstante Infusionsrate über die Schleuse des Pulmonalkatheters zentralvenös infundiert. Die Muskelrelaxierung erfolgte nach Bedarf mit Rocuroniumbromid mit der halben Dosis als i.v. Bolus alle 30 bis 60 min.

Die Beatmung wurde während der gesamten Operation vor und nach der EKZ als maschinelle Beatmung (IPPV, PCV) in Normoventilation durchgeführt. Dafür stand im Einleitungsraum ein Beatmungsgerät Typ Cato® (Dräger, Lübeck) und im Operationssaal ein Beatmungsgerät Typ Cicero® EM (Dräger, Lübeck) zur Verfügung. Die Normoventilation wurde durch regelmäßige Blutgasanalysen während der gesamten Operation sichergestellt.

Die systemische Antikoagulation vor Instillation der EKZ wurde mit 3 mg/kgKG Heparin (Liquemin® N25000, Hoffman La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) vorgenommen. Falls im Operationssaal die bestimmte ACT-Gerinnungszeit (Activated Clotting Time, Celite Aktivator) unterhalb von 400 sec lag, wurde 1 mg/kgKG Heparin nachgegeben. Die Kontrolle erfolgte während der gesamten Dauer der EKZ alle 30 Minuten. Nach Beendigung der EKZ und der Entfernung der Schlauchsysteme zur HLM wurde die Vollheparinisierung durch Protamin (Protamin ICN, ICN Pharmaceuticals Germany GmbH, Frankfurt am Main) wieder aufgehoben.

Aprotinin (Trasylo[®], Bayer Vital GmbH, Leverkusen) wurde dem Hammersmith Protokoll entsprechend verabreicht: Dies sind je 2 Millionen KIE vor Beginn der EKZ, 2 Millionen KIE in die Vorfüllung der HLM sowie 500.000 KIE pro Stunde während der EKZ.

Zur Sicherstellung adäquater und stabiler Kreislaufverhältnisse wurden Katecholamine, Antihypertonika und Vasodilatoren wie folgt verwendet:

Während der gesamten Dauer der Operation wurde zur Unterstützung der Nierenfunktion Dopaminhydrochlorid (Dopamin Solvay[®], Solvay Arzneimittel GmbH, Hannover) mit 3 µg/kgKG/min gegeben. Falls zur Beendigung der EKZ weitere inotrope Unterstützung nötig war, wurde nach den hämodynamischen Messungen vorgegangen: Der Herzindex wurde über 2,3 l/min/m², der MAD über 50 mmHg gehalten. Dazu wurde entweder Dopamin und/oder Dobutaminhydrochlorid (Dopamin Hexal[®], Hexal AG, Holzkirchen) bis 10 µg/kgKG/min verwendet. Wenn erforderlich wurden Dopamin und Dobutamin mit anderen positiv inotropen Substanzen wie Epinephrinhydrogentartrat (Adrenalin, Jenapharm GmbH & CO. KG, Jena) oder Norepinephrinhydrochlorid (Arterenol[®], Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt am Main) kombiniert. Bei Narkoseeinleitung wurde zur Behebung von kurzzeitigem Blutdruckabfall Etilefrinhydrochlorid (Effortil[®], Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim am Rhein) als i.v. Bolus gegeben. Bei trotz ausreichender Narkose vorhandener persistierender Hypertension wurde Isosorbiddinitrat (isoket[®] Lösung, Schwarz Pharma Deutschland GmbH, Monheim) oder Nitroprussidnatrium (Nipruss[®], Schwarz Pharma, Monheim) mit konstanter Infusionsrate verabreicht.

Nach Beendigung der Messreihe zum Zeitpunkt T11 wurde noch intraoperativ die Analgesie mit Remifentanil durch ein länger wirksames Opiat Sufentanilcitrat (Sufentanil, CuraMED Pharma GmbH, Karlsruhe) ca. 20 bis 30 min überlappend ersetzt und bis zum Eintreffen auf der Intensivstation in Kombination mit 0,1 mg/kgKG/h Midazolam weitergeführt. Anschließend wurde eine Analgosedierung auf der Intensivstation mit 0,25 µg/kgKG/h Sufentanil und 0,01 mg/kgKG/h Midazolam durchgeführt, die nach vier Stunden bei Erfüllung folgender Kriterien beendet wurde: Stabile Kreislaufverhältnisse (nur geringe Unterstützung mit Katecholaminen, Dopamin/Dobutamin bis maximal 5 µg/kgKG/min); Patient ist warm und nicht zentralisiert; Drainagen fördern weniger als 50 ml/h; PCWP < 20 mmHg. Sobald der Patient ansprechbar war und auf Aufforderung eigene Atemzüge durchführte, sowie ein arterieller pO₂ > 80 mmHg bei FiO₂ < 0,6 vorlag, wurde auf Spontanatmung am Y-Stück (6 l/min O₂-Zufuhr) für 30 min übergegangen. Bei einem arteriellen pO₂ > 80 mmHg, pCO₂ < 50mmHg, Atemzugvolumen > 7ml/kgKg (Wright Respirometer) und ausreichender Vigilanz wurde die Extubation durchgeführt.

3.3.2 Monitoring

3.3.2.1 Monitoring der Hämodynamik, Temperatur und Blutgase

Für die Überwachung der Patienten wurde das bei Herzoperationen standardisierte erweiterte Monitoring durchgeführt. Dieses bestand aus EKG mit automatischer ST-Analyse der Ableitungen II und V5, Pulsoxymetrie und Messungen des arteriellen, zentralvenösen und pulmonalarteriellen Drucks (Marquette, Milwaukee, WI, USA). Vor Anästhesieeinleitung wurden zwei peripher-venöse Kanülen (14G, Abbocath®, Abbott, Wiesbaden) sowie eine zur arteriellen Druckmessung in der Arteria radialis (20G, Arrow, Reading, PA, USA) plaziert. Nach der Narkoseeinleitung und oro-trachealer Intubation wurden die Patienten mit reinem Sauerstoff maschinell beatmet. Danach wurde über die rechte Vena jugularis interna eine Einführschleuse (8,5 F, Arrow, Reading, PA, USA) gelegt und darüber ein Pulmonalarterienkatheter (7,5 F, Baxter, Irvine, CA, USA) eingeschwenkt. Dies erfolgte unter Kontrolle der Druckkurve. Bestand Unsicherheit über die korrekte Platzierung des Katheters, so wurde dessen Lage durch eine Röntgendurchleuchtung kontrolliert.

Die hämodynamischen Messungen umfassten zu den jeweiligen Messzeitpunkten (T) vor und nach der EKZ: Herzfrequenz (HF), mittleren arteriellen Blutdruck (MAD), zentralen Venendruck (ZVD), mittleren Pulmonalarteriendruck (MPD), pulmonalkapillaren Verschlussdruck (PCWP) und Herz-Zeit-Volumen (HZV). Das HZV wurde durch Thermodilution mit Injektion von eisgekühltem NaCl 0,9 % (10 ml) gemessen. Herzindex (HI), systemischer Widerstandsindex (SVRI), pulmonaler Widerstandsindex (PVRI), Schlagvolumen (SV), rechts- sowie linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (RVSWI, LVSWI) wurden aus dem Mittelwert dreier Messungen berechnet.

Die hämodynamischen Messungen während der EKZ umfassten zu den jeweiligen Zeitpunkten (E): MAD und den Fluss an der HLM (l/min).

Zur Temperaturmessung wurden nasopharyngeale (T1 °C) und in den Blasendauerkatheter (T2 °C) eingebaute Temperatursonden verwendet, die eine kontinuierliche Temperaturmessung am Monitor ermöglichen. Für die Studie wurde die nasopharyngeale Temperatur (T1 °C) als maßgeblich festgelegt, da sie der Kopf- und Hirntemperatur anatomisch am nächsten liegt. Während der EKZ wurde auch eine auriculäre Temperaturmessung mit einem Thermoscan® (Braun GmbH, Kronberg/Taunus) intermittierend durchgeführt, um eine Differenz > 0,3 °C zwischen Kopf- und Temperatur der nasopharyngealen Sonde (T1 °C) eventuell festzustellen. Während der EKZ wurde noch zusätzlich die Temperatur des venösen (T3 °C) und arteriellen Blutes (T4 °C) der HLM gemessen.

Die Normoventilation wurde mittels arteriellen und auch venösen Blutgasanalysen (Ciba Corning, Medfield, MA, USA) kontrolliert. Die Analyse enthält: pH-Wert, Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂), arteriellen Sauerstoffpartialdruck (pO₂), Standardbikarbonat (HCO₃), Baseexcess (BE), arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂), sowie Konzentrationen der Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium als auch Hämatokrit (Hk) und Hämoglobin (Hb).

3.3.2.2 Monitoring der Neurophysiologie

Die Haut wurde zur Registrierung des Oberflächen-EEG mit Alkoholtupfern und Wundbenzin entfettet. Danach wurden Elektroden (Ambu® Bluesensor Child, Medictest A/S, Ølstykke, Dänemark) nach internationalem 10/20 Elektrodensystem angebracht. Die Ableitung des EEG erfolgte beidseits am äußeren Jochbein (At_1 und At_2) mit dem Messpunkt Fp_z als Referenz und dem Messpunkt Fp_1 als Nullelektrode. Durch die Entfettung konnten die Hautübergangswiderstände über die gesamte Periode auf unter 1 kOhm reduziert werden. Dies wurde durch Impedanzmessungen bei Systemstart kontrolliert.

Als apparative Ausrüstung zur Erfassung der EEG-Daten wurde der kommerziell erhältliche EEG-Monitor (A-1000, BIS 3.0 Algorhythmus, Softwareversion 0,40; Bios Version 3.05.05 Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA) verwendet. Dieses System unterzieht das abgeleitete, verstärkte und anschließend analog gefilterte Signal einer analog-digitalen Wandlung und berechnet mittels Fast-Fourier-Transformation die Energieverteilung des EEG-Signals über die Frequenzbereiche (Spektren) und diejenige Frequenz im Spektrum, unterhalb derer sich 90% der Energie der gemessenen EEG-Signale befindet (Spektrale Eckfrequenz bei 90%, SEF 90). Außerdem ist das Gerät der Firma Aspect in der Lage, aus erhaltenen Daten unter der Benutzung eines multivariablen Regressionsmodells einen linearen numerischen Index zu erstellen. Die für die Analyse verwendeten Vergleichsdaten stammen aus einem großen Kollektiv an narkotisierten Patienten, aus deren EEG die Zeit-Domäne, genauer die „burst-suppression-ratio“, die Frequenz-Domäne, genauer die „relative-alpha/beta-ratio“, und die bispektrale Domäne, genauer die „Bicoherence“ – der wechselseitige Zusammenhang zweier Wellenformen – analysiert wurden. Dieser Wert entsteht durch eine Mittelung der letzten 60 Sekunden brauchbarer Datenaufzeichnung, die alle 2 Sekunden erneuert und als dimensionslose Zahl von 0 (isoelektrisches EEG) bis 100 (absolut wach) dargestellt wird.

Es wurden sowohl der ermittelte BIS-Index, die Roh-EEG-Daten, die Medianfrequenz (MF) und die berechnete Spektrale Eckfrequenz (SEF) wie auch die Energieaufteilung der klassischen Frequenzbänder (Delta 1-4,5 Hz, Theta 5-7,5 Hz, Alpha 8-12,5 Hz, Beta 13-25 Hz) aufgezeichnet.

3.3.3 Herzchirurgischer Eingriff

Der Zugang zum Operationssitus erfolgte für beide Gruppen über eine mediane Sternotomie. Nach Präparation der Bypasses (V. saphena magna; A. radialis, A. mammaria interna), Vollheparinisierung und Öffnung des Herzbeutels wurde die extrakorporale Zirkulation mittels Herz-Lungen-Maschine (CAPS oder S3, Stöckert, München) durch arterielle Kanülierung der Aorta ascendens und venöser Kanülierung des rechten Vorhofes durchgeführt. Der Anschluss erfolgte über Silikonschläuche, die im arteriellen Schenkel einen Querschnitt von $3/8''$ und im venösen Schenkel einen Querschnitt von $1/2''$ hatten. Das Kardiotomiereservoir (D772, Venocard, Dideco, Puchheim) nahm das Blut der Operationssauger auf und diente auch als venöses Reservoir. Die Oxygenierung erfolgte mittels Membran-Oxygenator, die

Temperaturregulierung durch einen integrierten Wärmetauscher (Compactflo, Module 7500, Dideco) sowie im Anschluss die Filterung durch einen Filter (D734, Micro 40, Dideco) im arteriellen Schenkel. Nach dem Zusammenbau und Füllung der Herz-Lungen-Maschine wurde das System vor Benutzung gefiltert und gespült (R3802 Pre Bypass Plus with vent, Pall Dreieich). Die Füllung der Herz-Lungen-Maschine für die Patienten der hypothermen Gruppe bestand aus 1.500 ml Ringer Laktat (Baxter, Irvine, CA, USA), 3 ml/kgKG Mannit 20% (Thomaemannit®, Delta-Pharma GmbH, Pfullingen), 5 ml/kgKG Natriumbikarbonat 4,2% (Delta-Pharma GmbH, Pfullingen), 20 ml Inzolen (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Haehnlein), 5.000 IE Heparin (Liquemin® N25.000, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) und 2 MIO KIE.

Aprotinin (Trasylol®, Bayer Vital GmbH, Leverkusen). Für die Patienten der normothermen Gruppe wurde anstatt Ringer Laktat als kristalline Füllung und Volumensubstitution isotone Kochsalzlösung NaCl 0,9% (Braun Melsungen GmbH, Melsungen), Heparin, maximal 200 ml Natriumbikarbonat und kein Inzolen verwendet. Während der extrakorporalen Zirkulation wurde der Sauerstoffpartialdruck über 200 mmHg eingestellt. Die Kontrollen wurden alle 30 Minuten mittels Blutgasanalyse durchgeführt. Die Fördermenge des Blutes (Fluss) bezog sich auf die Körperoberfläche des Patienten und betrug 2,4 l/min/m². Nach Erreichen der für den jeweiligen Patienten errechneten 100% der Flussrate und der vollständigen Übernahme des Körperkreislaufs durch die Herz-Lungen-Maschine wurde die Aorta abgeklemmt. In der Gruppe der hypothermen Patienten wurde danach der Herzstillstand durch 1.500 ml 4°C kalte kristalloide Kardioplegielösung (Bretschneider`sche Lösung, Köhler, Alsbach-Haehnlein) induziert und darüber hinaus das Myokard lokal im Kältebrunnen mit 4°C kalter Kochsalzlösung gekühlt.

Mit der Blutkardioplegie nach Calafiore mittels einer Pumpe wurde der Herzstillstand in der normothermen Gruppe erreicht. Dabei wurde nach Abklemmen der Aorta durch eine Perfusorspritzenpumpe (B-D Module DPS mit einer Förderrate bis 200 ml/h) ohne zusätzliche Volumenbelastung (kalte Bretschneider`sche Lösung entfällt) und temperaturneutral erst ein Bolus von 2 bis 3 ml bis zum Eintritt der Asystolie und nachfolgend mit einer Förderrate von 200 ml/h über 2 min die Kardioplegielösung (nach Calafiore in der Perfusorspritze: 8 ml Magnesium 50% und 40 ml Kaliumchlorid 14,9%) über ein modifiziertes Bretschneider-Infusionsbesteck über den Vent in die Koronargefäße infundiert. Anschließend wurden nach jeweils 20 min die Gaben wiederholt.

Während der extrakorporalen Zirkulation wurde entsprechend den laborchemischen Kontrollen Kalium (Inzolen® = K-Mg-Aspartat, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Haehnlein) und Natriumbikarbonat (Natriumbikarbonat 8,4%®, Delta-Pharma GmbH, Pfullingen) substituiert.

Für den Bypass auf den Ramus interventrikularis anterior wurde teils die A. mammaria interna verwendet. Für die Bypasses auf die anderen Koronararterien wurden die V. saphena magna oder teilweise auch die A. radialis verwendet.

Nach Wiederherstellung der Pumpfunktion und Entfernung der Schläuche zur Herz-Lungen-Maschine wurde die Vollheparinisierung mit Protamin antagonisiert und das im extrakorporalen Kreislauf

zurückgebliebene Blut mit einem Autotransfusionsgerät (Cellsaver®, Haemonetics, München) aufbereitet und retransfundiert.

Nach Verschluss und Operationsende wurde eine Nachversorgung auf der chirurgischen Intensivstation durchgeführt.

3.3.4 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte für beide Gruppen in gleicher Weise.

Zur späteren Offline-Verarbeitung wurden die registrierten EEG-Daten unter Verwendung einer seriellen Schnittstelle auf einen Personal Computer übertragen und alle 5 Sekunden gesichert.

Die EEG-Daten wurden auf dem Personalcomputer mit einem speziell dafür entwickelten Programm (NeuMonD) gespeichert, das sowohl intraoperativ die Beobachtung der EEG-Kurven in einer benutzerkonfigurierten Oberfläche als auch die Extraktion der registrierten EEG-Daten in eine EXCEL-Datei ermöglicht.

Nach der Extraktion in EXCEL-Dateien (EXCEL, Microsoft Corporation, USA) wurden die EEG-Daten den jeweiligen Zeitpunkten (T und E) zugeordnet und dabei für jeden Zeitpunkt der 60 Sekunden ermittelt.

Die Daten der Hämodynamik, Temperatur und Blutgasanalysen wurden zuerst in ACCESS-Datenbanken und dann ebenso in EXCEL-Dateien manuell transferiert und konnten so den EEG-Dateien zugeordnet werden. Dies wurde durch die Synchronisation der Systemzeiten aller beteiligten Messgeräte beim Messbeginn stets ermöglicht.

3.4 Statistische Methoden und Berechnungen

Die relevanten demographischen Daten und hämodynamischen Parameter sowie die elektrophysiologischen Resultate wurden tabellarisch und graphisch mit ihren Mittelwerten und Standardabweichungen dargestellt.

Diese Daten wurden in einem ersten Schritt nach ihren Grundparametern betrachtet, um eine Vorstellung der Werteverteilung zu erhalten. In der weiteren Auswertung der Daten wurde der Mittelwert herangezogen, der die Möglichkeit von Analysen der Unterschiede auf deren Signifikanzen eröffnet, da gängige Testverfahren auf die Mittelwerte zurückgreifen [87]. Zur Untersuchung von signifikanten Unterschieden zum jeweiligen Zeitpunkt T6, E2 und E6 wurde der Student's t-test verwendet. Signifikante Unterschiede sind ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% gekennzeichnet.

Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten wurde mit Hilfe von SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 11 Frauen und 27 Männer untersucht. Zwei Patienten konnten aufgrund nicht gespeicherter EEG-Daten nicht in die Studie eingeschlossen werden.

	Gruppe			
	Normothermie		Hypothermie	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
M	9	60,0	18	78,3
W	6	40,0	5	21,7

Tab. 8: Verteilung Geschlecht

		Gruppe			
		Normothermie		Hypothermie	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
KHE	1-GE	3	20,0		
	2-GE	2	13,3	3	13,0
	3-GE	10	66,7	20	87,0
	Gesamt	15	100,0	23	100,0

Tab. 9: Koronargefäßbeteiligung

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	15	46	79	66,53	9,62	23	45	81	67,70	8,31
Größe	15	155	192	167,33	10,14	23	152	185	171,00	9,61
Gewicht	15	55	120	78,83	18,05	23	57	116	83,48	14,63
KOF	13	1,56	2,48	1,86	,26	21	1,63	2,30	1,99	,20
EF	14	38	82	61,64	10,67	23	20	84	57,26	17,82
LVEDP	11	7	30	16,91	9,21	19	6	24	17,11	5,35

Tab. 10: Demographische und allgemeine Daten präoperativ

Aus den Tabelle 8 und 10 wird ersichtlich, dass sich keine relevanten Unterschiede zwischen der Hypothermie- und der Normothermiegruppe ergaben. Eine Tendenz zur höhergradigen Gefäßbeteiligung in der Hypothermiegruppe ist zufällig und konnte durch das Studiendesign nur schwer beeinflusst werden (Tabelle 9).

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
AO-Zeit	15	35	104	62,60	18,18	23	37	102	70,30	19,23
Reperusionszeit	15	13	49	25,60	9,16	23	16	62	34,48	11,79
EKZ-Zeit	15	48	185	93,67	35,22	23	57	145	102,61	26,53
OP-Zeit	15	168	575	293,87	115,39	23	146	381	255,57	51,42
Priming	15	783	2300	1748,40	325,49	23	609	2000	1680,83	311,52
Diurese EKZ	15	170	1950	770,00	531,96	23	30	2100	875,22	615,95
Diurese OP	15	170	4250	2202,67	1157,85	23	310	4100	2125,22	1047,59
Diuretika OP	15	0	40	24,67	15,52	23	0	100	26,96	26,53
Kristalloide gesamt	15	1000	2000	1483,33	467,39	23	500	3000	1239,13	672,00
Kristalloide EKZ	15	0	6000	1346,67	1761,03	23	0	5000	539,13	1173,08
Cardioplegie	15	0	0	,00	,00	23	0	2000	1065,22	829,90
Cellsavermenge	15	0	2400	924,87	617,76	23	797	2200	1248,70	389,95

Tab. 11: Demographische und allgemeine Daten intraoperativ

Gemäß Studienprotokoll stellt sich in Tabelle 11 intraoperativ dar, dass eine Cardioplegielösung für die Normothermiegruppe nicht verwendet wurde. Eine erhöhte Volumensubstitution bei der Normothermiegruppe (Kristalloide EKZ) ersetzt das Volumen der Cardioplegielösung.

4.2 Ergebnisse der Daten vor und nach der EKZ

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
HF T0	15	47	81	66,40	9,26	23	49	88	64,70	9,20
HF T1	15	52	81	66,33	9,35	23	48	88	65,35	10,33
HF T2	15	50	73	62,67	5,59	23	45	87	60,17	11,46
HF T3	15	45	78	59,27	9,25	23	43	74	57,57	8,41
HF T4	15	42	75	54,07	10,00	23	42	71	51,09	7,43
HF T5	15	44	75	59,27	10,07	23	41	78	53,87	9,98
HF T6	15	49	126	69,80	19,12	23	44	93	61,43	12,81
HF T9	15	81	141	99,40	15,40	23	68	122	91,39	13,59
HF T10	15	67	120	94,87	15,20	23	78	134	94,65	12,08
HF T11	14	71	122	93,14	15,00	23	77	110	93,87	9,45

Tab. 12: HF in 1/min.

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardab weichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardab weichung
RR syst. T0	15	113	219	147,13	28,20	23	100	203	144,35	28,60
RR syst. T1	15	106	206	148,93	28,29	23	92	204	145,91	31,74
RR syst. T2	15	93	181	127,27	24,49	23	72	204	127,83	32,93
RR syst. T3	15	77	159	111,13	24,21	23	75	182	114,96	28,04
RR syst. T4	15	77	149	111,93	19,17	23	82	179	115,17	25,47
RR syst. T5	15	96	163	120,00	18,35	23	90	183	121,87	25,76
RR syst. T6	15	92	144	110,20	12,83	23	77	167	117,30	20,77
RR syst. T9	15	79	163	102,47	24,55	23	66	177	106,96	24,05
RR syst. T10	15	6	146	98,33	30,45	23	64	132	104,04	19,22
RR syst. T11	14	82	146	116,86	16,13	23	74	141	111,17	17,30

Tab. 13: Systolischer RR in mmHg

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardab weichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardab weichung
RR diast. T0	15	51	91	71,80	11,28	23	51	106	69,22	13,93
RR diast. T1	15	52	82	70,40	8,63	23	50	99	68,39	13,66
RR diast. T2	15	47	85	66,27	10,42	23	44	80	60,96	10,69
RR diast. T3	15	44	76	58,27	8,04	23	30	81	56,43	12,69
RR diast. T4	15	38	64	55,13	6,08	23	42	75	52,22	8,35
RR diast. T5	15	52	72	60,47	6,63	23	40	82	57,04	9,52
RR diast. T6	15	44	67	54,00	7,01	23	40	70	53,74	7,58
RR diast. T9	15	38	91	54,40	15,12	23	44	75	54,48	7,27
RR diast. T10	15	40	68	53,00	8,59	23	37	75	53,39	9,03
RR diast. T11	14	47	77	59,93	9,91	23	41	73	55,91	8,07

Tab. 14: Diastolischer RR in mmHg

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
MAD T0	15	69	123	98,80	14,08	23	64	137	97,35	18,56
MAD T1	15	69	127	97,80	14,90	23	68	142	96,96	19,13
MAD T2	15	55	124	88,33	18,05	23	57	110	84,30	14,49
MAD T3	15	57	97	75,73	10,91	23	50	109	76,57	15,35
MAD T4	15	56	92	73,53	8,00	23	54	192	78,30	28,10
MAD T5	15	70	102	80,47	9,36	23	54	102	78,65	14,15
MAD T6	15	45	89	73,07	10,79	23	52	91	73,65	10,72
MAD T9	15	54	116	72,07	17,58	23	55	89	71,43	9,36
MAD T10	15	58	89	71,27	9,97	23	53	83	71,26	8,44
MAD T11	14	60	99	77,50	11,16	23	56	96	75,04	10,34

Tab. 15: MAD in mmHg

Wie in den Tabellen 12 bis 14 dargestellt, ergeben sich für Herzfrequenz, systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck keine wesentlichen Unterschiede. Die erhöhte Herzfrequenz in der Normothermiegruppe zu den Zeitpunkten T6 und T9 ist zufällig.

Während der Ausgangsphase (Zeitpunkt T6) zeigt sich kein signifikanter Unterschied des MAD zwischen den beiden Gruppen.

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
HI T4	15	2,00	3,70	2,55	,55	23	1,80	3,80	2,53	,47
HI T5	15	1,90	4,00	2,65	,61	23	1,80	5,80	2,68	,85
HI T6	15	2,30	3,90	3,13	,43	23	1,80	4,80	3,02	,78
HI T9	15	2,20	5,70	3,93	1,09	23	2,30	6,90	3,95	1,23
HI T10	15	2,00	5,50	3,66	,84	23	2,10	6,40	3,57	1,21
HI T11	14	1,70	5,20	3,69	1,04	23	2,30	6,50	3,52	1,20

Tab. 16: HI

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardab weichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardab weichung
HZV T4	15	3,30	7,10	4,75	1,07	23	3,40	7,70	4,93	1,19
HZV T5	15	3,80	7,10	4,94	1,10	23	3,40	11,80	5,16	1,91
HZV T6	15	4,60	7,50	5,84	,91	23	3,00	11,20	5,88	1,74
HZV T9	15	3,20	10,70	7,41	2,37	23	4,00	12,30	7,67	2,33
HZVT10	15	4,30	9,00	6,81	1,47	23	3,70	20,50	7,39	3,61
HZV T11	14	3,50	9,90	6,90	1,96	23	3,90	13,30	6,86	2,24

Tab. 17: HZV in l/min.

Für HI und HZV bestehen gemäß Tabellen 15 bis 17 sowohl vor als auch nach EKZ keine relevanten Unterschiede. Auch bei den Ausgangswerten vor EKZ (T6) ist kein relevanter Unterschied zu verzeichnen.

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardab weichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardab weichung
T1°C(n)T5	15	34,2	36,4	35,5	,6	23	34,1	36,4	35,2	,5
T1°C(n)T6	15	34,3	36,1	35,4	,5	23	34,3	36,0	35,1	,4
T1°C(n)T9	15	35,9	37,4	36,7	,5	23	35,6	38,0	36,9	,5
T1°C(n)T10	15	35,7	37,1	36,5	,5	23	34,9	37,2	36,1	,5
T1°C(n)T11	14	35,5	37,2	36,4	,5	23	34,9	36,9	35,9	,5

Tab. 18: Temperatur (Nasopharyngealsonde) in °C

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardab weichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardab weichung
T2°C(p)T5	15	34,8	36,1	35,6	,4	23	34,4	36,4	35,4	,5
T2°C(p)T6	15	34,7	36,2	35,5	,4	23	34,2	36,1	35,2	,5
T2°C(p)T9	15	0	37,3	34,3	9,5	23	36	37,2	36,6	,4
T2°C(p)T10	15	0	37,0	34,0	9,4	23	36	36,9	36,1	,4
T2°C(p)T11	14	0	37,1	33,8	9,7	23	34	36,7	35,8	,6

Tab. 19: Temperatur (Blasenkatheter) in °C

Bezüglich der zu untersuchenden hämodynamischen Überwachungsparameter, Temperaturen der Nasopharyngealsonde und Blasenkatheter ergeben sich keine Unterschiede zwischen der Normothermie-

und der Hypothermiegruppe vor und nach EKZ sowie während der Ausgangsphase (T6) vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation.

4.3 Ergebnisse der Daten der extrakorporalen Zirkulation

Für die Auswertung der während der extrakorporalen Zirkulation erhobenen Daten wurden nur die Daten der Zeitpunkte von E1 bis E15 herangezogen, da bei den darauffolgenden Zeitpunkten (laut Studienprotokoll E16 bis E30) die gültigen Patientenzahlen aufgrund der jeweilig frühzeitig abgeschlossenen Operationen entsprechend absinken.

Gemäß Studienprotokoll wurde die Temperatur der nasopharyngealen Temperatursonde für die weitere Analysierung während der EKZ herangezogen.

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Fluss E1	15	3,90	5,80	4,71	,57	23	3,31	6,92	4,98	,91
Fluss E2	15	3,84	5,78	4,84	,66	23	3,50	6,43	4,87	,76
Fluss E3	15	3,84	5,96	5,09	,65	23	3,42	6,56	5,12	,84
Fluss E4	15	4,00	6,08	5,11	,60	23	4,08	6,85	5,25	,75
Fluss E5	15	4,00	5,60	5,03	,44	23	3,75	6,56	5,03	,56
Fluss E6	15	3,80	5,95	5,04	,50	23	3,21	6,56	5,03	,71
Fluss E7	15	3,90	5,91	5,07	,52	23	3,43	6,56	5,06	,62
Fluss E8	15	3,64	5,92	4,94	,72	23	2,84	6,56	5,01	,77
Fluss E9	15	4,00	5,93	5,07	,52	23	4,06	6,47	5,01	,68
Fluss E10	15	4,41	5,95	5,06	,43	23	3,94	6,47	5,00	,70
Fluss E11	14	4,00	5,71	5,02	,49	23	2,68	6,65	4,87	,89
Fluss E12	14	4,00	5,71	4,96	,51	23	3,46	6,64	5,04	,87
Fluss E13	13	3,65	5,89	5,06	,68	21	3,21	6,65	5,09	,86
Fluss E14	11	4,37	5,89	5,22	,44	20	3,71	6,64	5,06	,87
Fluss E15	11	4,18	5,89	5,20	,58	19	2,53	6,65	4,98	1,04

Tab. 20: Fluss der HLM in l/min.

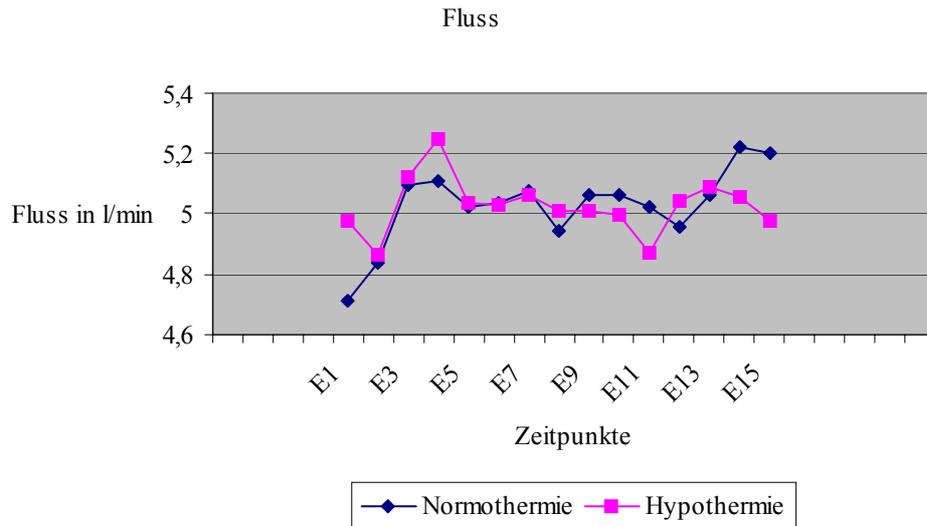


Abb. 1: Fluss der HLM in l/min.

In Tabelle 20 und Abbildung 1 wird deutlich, dass der Fluss der HLM keinem regelhaften Verlauf oder keiner gruppenspezifischen Tendenz zwischen den beiden Studiengruppen unterliegt. Auch zu den laut Studienprotokoll festgelegten Zeitpunkten E2 und E6 sind keine gruppenspezifischen Unterschiede feststellbar.

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
MAD E1	15	35	63	43,80	8,22	23	33	108	50,30	16,96
MAD E2	15	30	84	58,07	16,07	23	28	83	59,00	14,65
MAD E3	15	38	68	50,20	8,59	23	32	80	55,30	10,39
MAD E4	15	38	66	50,53	7,74	23	41	82	56,74	10,84
MAD E5	15	41	78	52,40	11,56	23	46	81	60,00	8,90
MAD E6	15	35	75	53,20	10,63	23	46	83	63,17	10,77
MAD E7	15	35	66	54,20	8,39	23	43	88	63,22	12,42
MAD E8	15	40	78	56,07	9,86	23	47	97	62,83	13,22
MAD E9	15	45	103	57,73	14,55	23	43	81	62,83	11,64
MAD E10	15	38	75	55,80	10,05	23	36	84	61,70	12,49
MAD E11	14	41	70	55,79	8,16	23	44	113	65,04	16,60
MAD E12	14	39	106	58,29	17,79	23	42	93	61,57	12,17
MAD E13	13	22	74	54,23	13,68	21	41	87	62,29	13,04
MAD E14	11	33	103	60,18	18,42	20	36	94	64,40	13,46
MAD E15	11	47	72	56,09	7,08	19	42	92	62,68	13,36

Tab. 21: MAD während EKZ

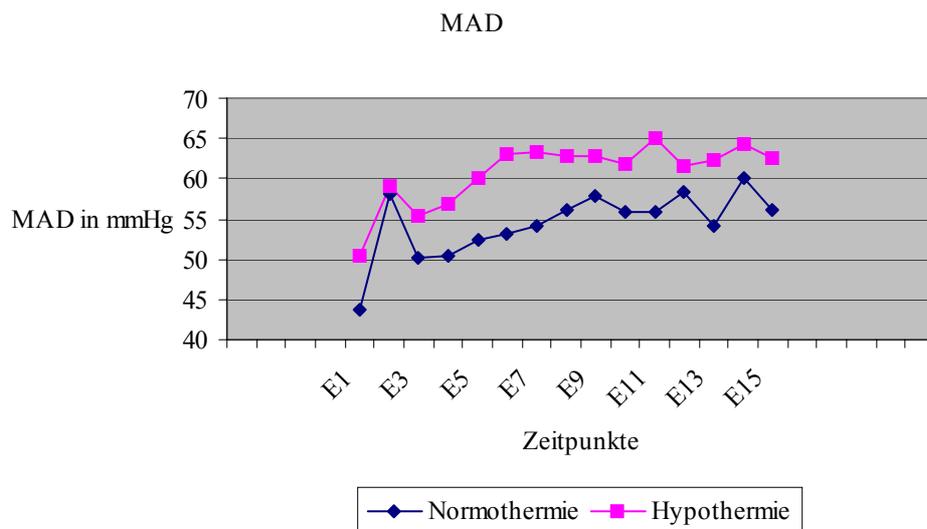


Abb. 2: MAD in mmHg während der EKZ

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
T1°C(n)E1	15	34,3	36,1	35,3	,5	23	30,3	36,0	34,5	1,1
T1°C(n)E2	15	33,8	36,6	35,6	,7	23	27,9	36,0	32,2	2,4
T1°C(n)E3	15	33,7	37,3	36,0	,9	23	24,0	37,1	31,1	3,3
T1°C(n)E4	15	34,8	37,8	36,3	,8	23	24,6	37,8	31,0	2,8
T1°C(n)E5	15	35,5	38,0	36,5	,8	23	25,3	37,8	31,0	2,8
T1°C(n)E6	15	35,8	38,4	36,6	,7	23	25,8	37,9	31,2	2,7
T1°C(n)E7	15	35,7	38,1	36,6	,7	23	26,2	37,8	31,1	2,3
T1°C(n)E8	15	35,7	38,0	36,6	,6	23	26,5	36,9	30,9	2,2
T1°C(n)E9	15	35,7	37,9	36,5	,6	23	25,9	37,3	30,9	2,5
T1°C(n)E10	15	35,5	37,8	36,5	,6	23	28,0	37,3	31,6	2,2
T1°C(n)E11	14	35,5	37,9	36,5	,7	23	28,0	37,9	32,2	2,3
T1°C(n)E12	14	35,5	37,9	36,5	,7	23	28,6	38,2	32,9	2,5
T1°C(n)E13	13	35,4	37,6	36,6	,7	21	30,3	37,1	33,3	2,2
T1°C(n)E14	11	33,7	37,6	36,4	1,1	20	30,6	37,2	33,6	2,3
T1°C(n)E15	11	31,5	37,6	36,3	1,7	19	30,6	37,3	34,0	2,3

Tab. 22: Temperatur (Nasopharyngealsonde) während EKZ

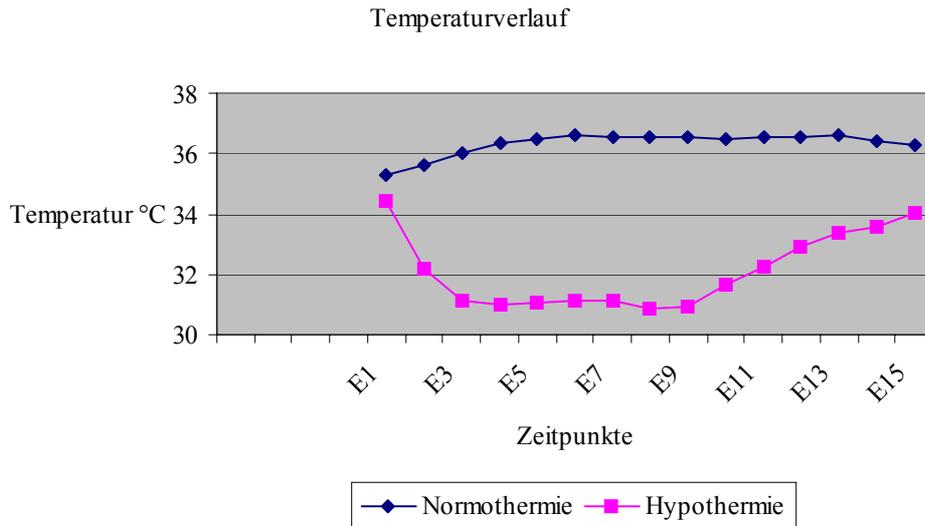


Abb. 3: Temperaturverlauf (Temperatursonde nasopharyngeal)

Wie im Studienprotokoll angestrebt und in Tabelle 22 und Abbildung 3 dargestellt, wird die durch die Nasopharyngealsonde gemessene Zieltemperatur von 32°C der Hypothermiegruppe und 36°C der Normothermiegruppe zum Zeitpunkt E3 erreicht. Der Zeitpunkt E2 liegt im Bereich der ablaufenden Kühlung bzw. Erwärmung bei noch nicht vollständig erreichten Zieltemperaturen. Der Zeitpunkt E6 liegt eindeutig im Bereich der Zieltemperatur und ist in deutlichem zeitlichen Abstand zum Zeitpunkt E2 zu sehen.

Zum Zeitpunkt E2 ist kein signifikanter Unterschied des MAD zwischen den beiden Gruppen zu sehen.

In der Tabelle 21 und der Abbildung 2 wird deutlich, dass ein signifikanter Unterschied ($p = 0,009$) des MAD zum Zeitpunkt E6 nach Erreichen der Zieltemperatur (siehe Tabelle 22 und Abbildung 3) im Vergleich zum Zeitpunkt E2 gegeben ist.

Auch während der weiteren EKZ wird im Verlauf ersichtlich, dass der MAD der Normothermiegruppe kontinuierlich niedriger verläuft.

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
T3°C(ven)E1	15	24,7	33,2	31,1	2,1	23	22,6	33,2	29,3	2,9
T3°C(ven)E2	15	26,2	34,8	33,1	2,2	23	24,2	34,2	28,6	3,1
T3°C(ven)E3	15	31,1	35,8	34,2	1,4	23	24,6	34,6	29,5	3,1
T3°C(ven)E4	15	32,5	35,9	34,5	1,0	23	25,8	35,4	29,9	2,6
T3°C(ven)E5	15	32,9	36,2	34,8	1,0	23	23,5	35,4	29,7	2,7
T3°C(ven)E6	15	33,0	36,1	34,9	,9	23	26,5	35,5	29,9	2,3
T3°C(ven)E7	15	32,7	36,2	34,9	,9	23	26,3	35,5	30,0	2,3
T3°C(ven)E8	15	33,2	36,2	34,8	,9	23	26,2	36,2	29,9	2,2
T3°C(ven)E9	15	33,2	36,3	34,8	,9	23	26,3	36,2	30,3	2,3
T3°C(ven)E10	15	33,4	37,2	35,0	1,1	23	26,4	36,1	30,7	2,2
T3°C(ven)E11	14	33,5	36,8	34,9	1,0	23	21,5	36,1	30,8	3,0
T3°C(ven)E12	14	33,4	36,5	34,8	,9	23	26,8	36,3	31,9	2,3
T3°C(ven)E13	13	33,4	36,7	34,8	,9	21	27,0	35,5	31,9	2,3
T3°C(ven)E14	11	33,4	36,7	34,7	1,0	20	27,7	35,5	31,9	2,3
T3°C(ven)E15	11	31,3	36,7	34,5	1,4	19	27,9	35,3	32,3	2,3

Tab. 23: Temperatur HLM (venös)

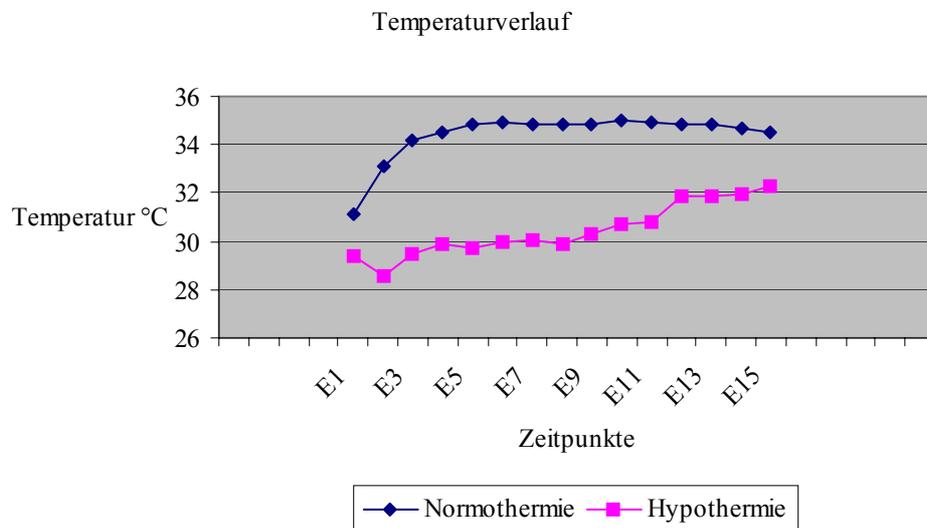


Abb. 4: Temperaturverlauf (venöser Schenkel an der HLM)

Der in der Tabelle 23 und Abbildung 4 dargestellte Temperaturverlauf des venösen Schenkels der HLM verdeutlicht den Temperaturverlauf der Patienten der Normothermie- und Hypothermiegruppe.

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
T4°C(art)E1	15	23,1	36,3	33,1	3,2	22	21,3	35,3	27,7	3,8
T4°C(art)E2	15	31,7	38,8	35,1	1,8	22	18,0	35,6	27,1	5,2
T4°C(art)E3	15	32,4	38,6	35,3	1,5	22	24,5	36,4	30,2	3,3
T4°C(art)E4	15	33,1	37,6	35,5	1,2	22	24,7	36,8	30,9	2,7
T4°C(art)E5	15	33,5	38,2	35,5	1,1	22	18,1	36,7	30,3	3,7
T4°C(art)E6	15	33,3	37,4	35,3	1,0	22	26,5	36,9	30,8	2,4
T4°C(art)E7	15	33,2	37,4	35,2	1,0	22	23,9	36,3	30,2	2,6
T4°C(art)E8	15	33,1	37,2	35,2	1,0	22	20,8	37,5	30,5	3,3
T4°C(art)E9	15	34,1	37,2	35,3	,9	22	27,9	38,2	31,6	2,4
T4°C(art)E10	15	34,1	37,2	35,3	,9	23	27,8	38,5	32,1	2,8
T4°C(art)E11	14	34,1	37,3	35,3	1,0	23	30,4	38,7	32,9	2,5
T4°C(art)E12	14	34,0	36,5	35,3	,8	23	30,5	37,7	33,6	2,6
T4°C(art)E13	13	34,1	36,9	35,5	,8	21	30,6	37,7	33,7	2,6
T4°C(art)E14	11	33,6	36,9	35,5	1,0	20	30,6	37,7	33,9	2,7
T4°C(art)E15	11	30,5	36,9	35,1	1,9	19	30,7	37,7	34,1	2,4

Tab. 24: Temperatur HLM (arteriell)

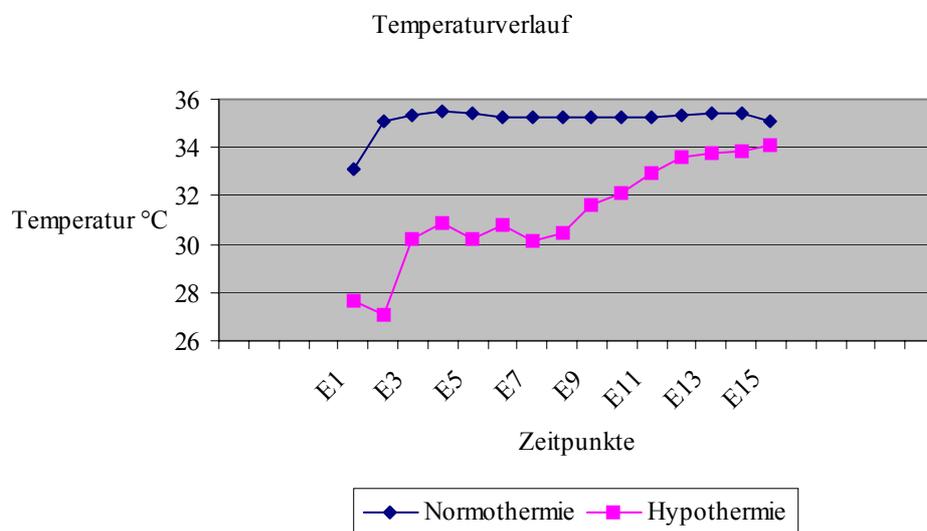


Abb. 5: Temperaturverlauf (arterieller Schenkel an der HLM)

Der in der Tabelle 24 und Abbildung 5 dargestellte Temperaturverlauf des arteriellen Schenkels der HLM verdeutlicht, dass die Füllung der HLM der Normothermiegruppe initial gewärmt werden musste, um die Zieltemperatur zu erreichen. Die Hypothermiegruppe wurde bis zum Zeitpunkt E2 gekühlt, anschließend im Gleichgewicht der Zieltemperatur gehalten und ab dem Zeitpunkt E9 wieder gewärmt.

4.4 Ergebnisse der Daten der Blutgasanalyse

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
ph T3	15	7,31	7,49	7,43	,05	23	7,33	7,52	7,44	,04
ph T6	14	7,40	7,51	7,46	,04	22	7,38	7,57	7,47	,05
pH E2	15	7,40	7,58	7,50	,05	23	7,33	7,56	7,43	,06
ph E7	15	7,38	7,53	7,44	,05	23	7,35	7,56	7,44	,05
ph E13	14	7,33	7,49	7,40	,05	21	,00	7,57	7,09	1,63
ph T10	15	7,31	7,45	7,39	,04	23	7,36	7,52	7,42	,05

Tab. 25: pH

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
paO ₂ T3	15	210,1	549,6	362,5	84,7	23	97,4	524,0	343,9	102,6
paO ₂ T6	14	75,1	403,1	240,5	105,6	22	22,4	563,0	238,0	140,4
paO ₂ E2	15	73,9	316,0	180,8	59,3	23	60,5	321,6	177,2	66,1
paO ₂ E7	15	84,3	270,9	172,1	55,9	23	94,0	242,7	160,8	42,7
paO ₂ E13	14	118,6	313,4	193,9	59,1	21	,0	290,5	139,3	59,7
paO ₂ T10	15	2,7	419,1	188,5	104,8	23	54,9	525,5	179,8	114,8

Tab. 26: paO₂

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
paCO ₂ T3	15	32,0	50,8	39,1	5,5	23	30,9	54,7	39,3	4,8
paCO ₂ T6	14	30,3	41,4	35,7	2,5	22	28,1	42,4	35,3	4,3
paCO ₂ E2	15	28,5	43,4	35,5	4,4	23	29,8	49,5	40,5	5,2
paCO ₂ E7	15	32,9	42,9	38,9	3,0	23	28,8	49,2	37,1	5,0
paCO ₂ E13	14	32,9	47,6	40,2	3,7	21	,0	44,9	34,4	9,1
paCO ₂ T10	15	36,1	49,2	40,8	4,1	23	31,1	45,8	38,6	4,5

Tab. 27: paCO₂

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardab weichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardab weichung
HCO3 T3	15	20,9	28,1	25,0	1,9	23	23,0	29,4	25,8	1,7
HCO3 T6	14	21,6	26,9	24,6	1,6	22	21,8	28,1	25,1	1,5
HCO3 E2	15	25,1	29,2	26,9	1,3	23	22,1	28,4	26,2	1,8
HCO3 E7	15	23,4	28,4	25,7	1,5	23	21,3	28,0	25,2	1,6
HCO3 E13	14	22,5	33,3	25,3	2,8	21	,0	26,1	23,1	5,5
HCO3 T10	15	21,5	26,9	23,8	1,7	23	21,6	28,8	24,7	1,6

Tab. 28: HCO₃

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardab weichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardab weichung
BE T3	15	-3,0	3,1	,8	1,8	23	-2,0	5,7	1,6	1,8
BE T6	14	-2,7	3,8	1,0	1,9	22	-1,7	4,2	1,7	1,6
BE E2	15	1,5	7,1	3,6	1,6	23	-2,7	4,8	1,9	2,2
BE E7	15	-1,6	4,8	1,5	1,9	23	-3,2	5,2	1,3	2,0
BE E13	14	-2,9	3,7	-,1	2,2	21	-2,4	2,1	,3	1,3
BE T10	15	-3,8	1,5	-1,1	2,0	23	-3,1	5,0	,4	1,9

Tab. 29: Base excess

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardab weichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardab weichung
Hb T3	15	10,5	14,9	12,2	1,3	23	8,5	14,3	11,9	1,5
Hb T6	14	9,4	14,1	11,7	1,2	22	7,9	14,2	11,4	1,7
Hb E2	15	6,4	10,0	8,2	1,2	23	5,4	9,5	8,0	1,1
Hb E7	15	5,9	11,0	8,9	1,5	23	6,3	10,7	8,4	1,2
Hb E13	14	7,2	11,2	9,3	1,4	21	,0	11,7	8,3	2,3
Hb T10	15	7,6	12,6	10,1	1,2	23	8,3	13,0	9,8	1,3

Tab. 30: Hämoglobingehalt

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Standardab		N	Minimum	Maximum	Standardab	
				Mittelwert	weichung				Mittelwert	weichung
Hk T3	15	31	44	35,7	3,7	23	25	43	34,8	4,5
Hk T6	14	28	41	34,5	3,4	22	24	42	33,5	4,7
Hk E2	15	19	29	24,3	3,2	23	16	28	23,6	3,1
Hk E7	15	18	32	26,3	4,3	23	20	31	24,7	3,5
Hk E13	14	21	33	27,2	4,4	21	0	34	24,1	6,6
Hk T10	15	22	37	29,7	3,8	23	24	37	28,6	3,7

Tab. 31: Hämatokrit

Die Datenauswertung der Blutgasanalysen zeigt, dass sich keinerlei relevante Unterschiede zwischen beiden Gruppen vor, während oder nach der EKZ ergaben.

4.5 Ergebnisse der Daten des postoperativen Verlaufs

	Gruppe				
	Normothermie		Hypothermie		
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	
	Anzahl	0	12	80,0	19
	2	3	20,0	2	8,7
	4			1	4,3
	8			1	4,3

Tab. 32: EK-Substitution postop.

	Gruppe				
	Normothermie		Hypothermie		
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	
	Anzahl	0	15	100,0	21
	2			1	4,3
	3			1	4,3

Tab. 33: FFP-Substitution postop.

	Gruppe				
	Normothermie		Hypothermie		
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	
	Anzahl	0	13	86,7	23
	2	2	13,3		

Tab. 34: Eigen-FFP-Substitution

	Gruppe									
	Normothermie					Hypothermie				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Beatmungsdauer (h)	15	0	20	10,67	7,54	23	0	26	8,04	6,39
Intensivaufenthalt (d)	15	0	4	1,33	1,23	23	0	7	1,87	1,87
Drainageninhalt	15	0	1200	294,00	316,11	23	0	1200	366,52	300,54
Retransfusionsmenge	15	0	550	70,00	184,97	23	0	750	209,57	261,23
Blutverlust ges.	15	0	1700	480,67	502,40	23	0	1850	563,48	473,51

Tab. 35: Intensivmedizinischer Verlauf

In den Tabellen 32 bis 35 wird die Anzahl der postoperativ substituierten Blutbestandteile (Erythrozytenkonzentrate, Fresh-Frozen-Plasma) und der intensivmedizinische Verlauf dargestellt. Sämtliche Ereignisse befanden sich ausserhalb des für die Studie zu untersuchenden Zeitraumes. Während des postoperativen Verlaufs kam es bei beiden Gruppen zu keinen renalen Dysfunktionen.

	Gruppe			
	Normothermie		Hypothermie	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Ereignisse	13	86,7	18	78,3
EMD, REA , Tod	1	6,7		
STEMI	1	6,7		
Blutverlust;Psychos.			1	4,3
Fasttrack			1	4,3
Psychosyndrom			2	8,7
Protr. Aufwachen			1	4,3
Gesamt	15	100,0	23	100,0

Tab. 36: Postoperative Komplikationen

Weitere postoperativ aufgetretene Komplikationen werden in Tabelle 29 aufgelistet.

4.6 Ergebnisse der Daten des Neuromonitorings

4.6.1 Ergebnisse der Daten des Neuromonitorings während des gesamten Anästhesieverlaufs

In den folgenden Abbildungen 6 bis 32 werden die zu den jeweiligen Zeitpunkten über 60 sec gemittelten prozessierten EEG-Daten der Kanäle 1, 2 und 1+2 für den Bispektralindex, die Medianfrequenz und die Spektrale Eckfrequenz 95 im Verlauf der Anästhesie dargestellt.

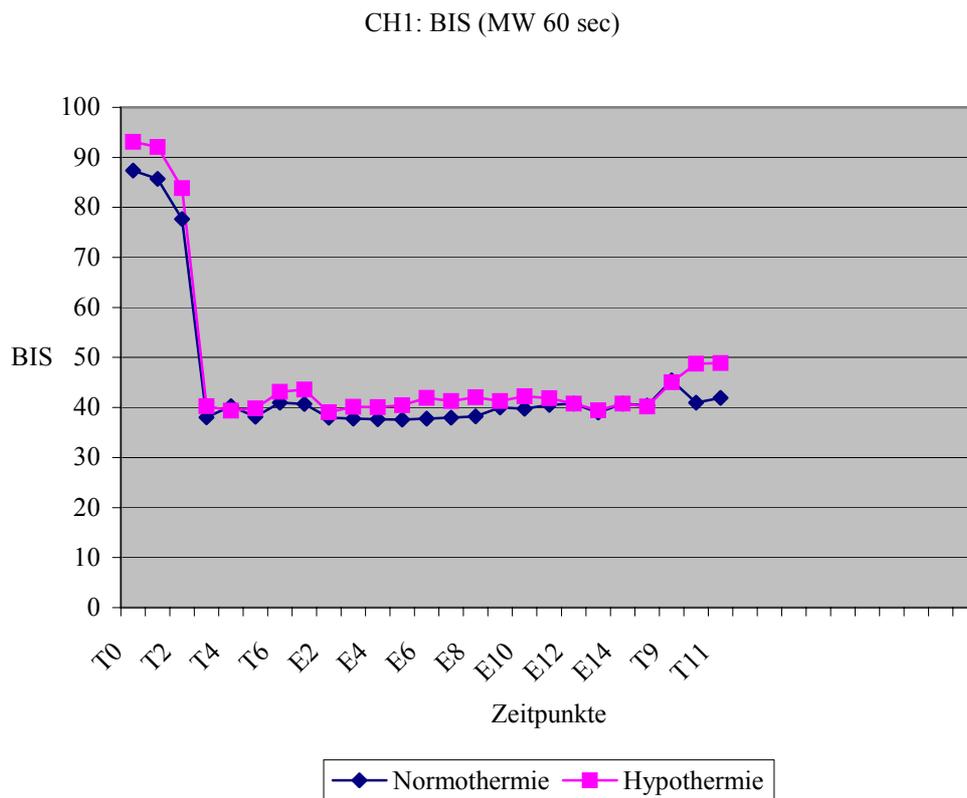


Abb. 6: BIS-Verlauf (Kanal 1)

In der in Abbildung 6 dargestellten Verlaufskurve des Bispektralindex mit den abgeleiteten Signalen des Kanals 1 zeigt sich ein Absinken des Anästhesieniveaus nach dem Zeitpunkt T3. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen während der EKZ zu den jeweiligen festgelegten Zeitpunkten T6, E2 und E6 zeigt sich nicht.

CH1: MF (MW 60 sec)

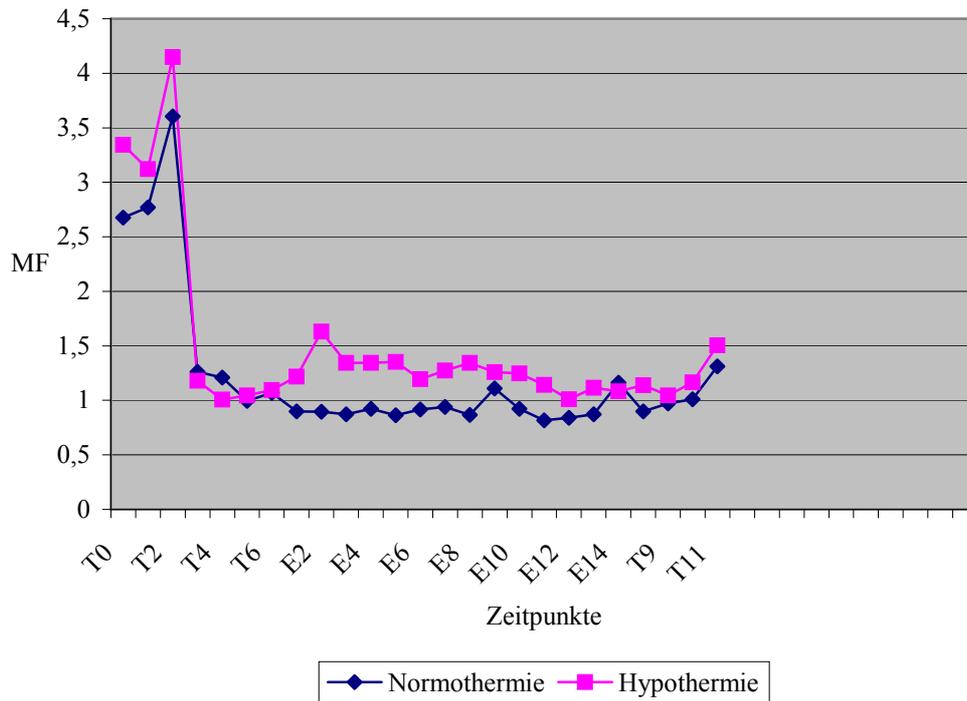


Abb. 7: MF-Verlauf (Kanal 1)

In der in Abbildung 7 dargestellten Verlaufskurve der Medianfrequenz mit den abgeleiteten Signalen des Kanals 1 zeigt sich ebenso ein Absinken des Anästhesieniveaus nach dem Zeitpunkt T3. Im Gegensatz zum BIS-Verlauf ist hier bei gleichem Ausgangswert zum Zeitpunkt T6 der Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu den jeweiligen festgelegten Zeitpunkten E2 ($p = 0,00013$) und E6 ($p = 0,016$) signifikant, wobei die Hypothermiegruppe im Verlauf kontinuierlich ein flacheres Anästhesieniveau als die Normothermiegruppe widerspiegelt.

CH1: SEF (MW 60 sec)

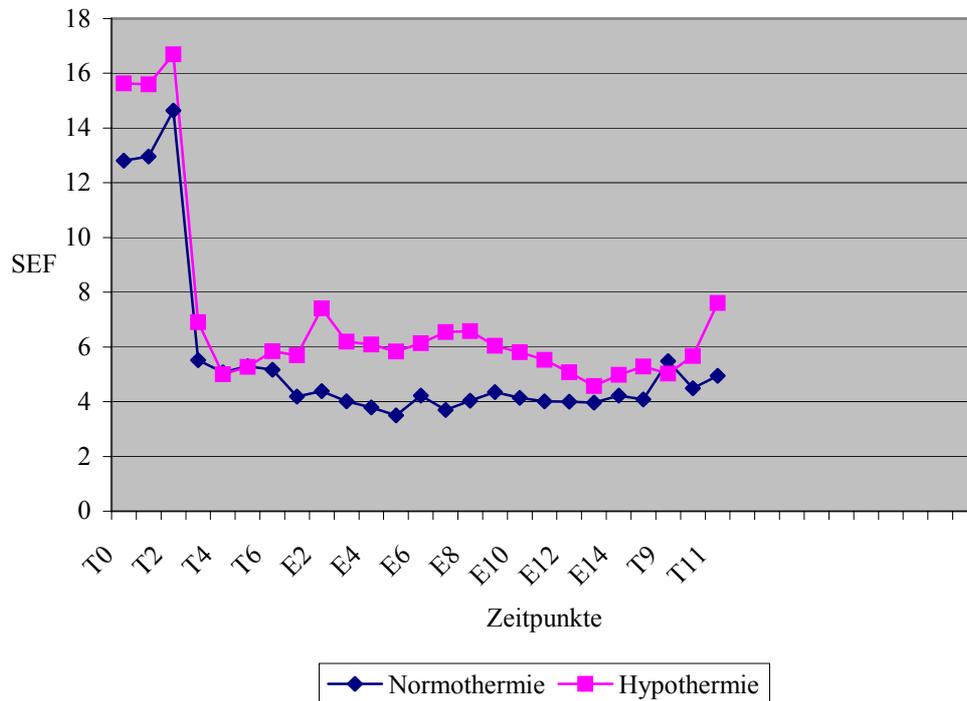


Abb. 8: SEF-Verlauf (Kanal 1)

In der in Abbildung 8 dargestellten Verlaufskurve der Spektralen Eckfrequenz mit den abgeleiteten Signalen des Kanals 1 zeigt sich ebenso ein Absinken des Anästhesieniveaus nach dem Zeitpunkt T3. Im Gegensatz zum BIS-Verlauf ist hier wie bei der Medianfrequenz bei annähernd gleichem Ausgangswert zum Zeitpunkt T6 der Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu den jeweiligen festgelegten Zeitpunkten E2 ($p = 0,01$) und E6 ($p = 0,006$) signifikant, wobei die Hypothermiegruppe auch hier im weiteren Verlauf ein flacheres Anästhesieniveau als die Normothermiegruppe widerspiegelt.

CH2: BIS (MW 60 sec)

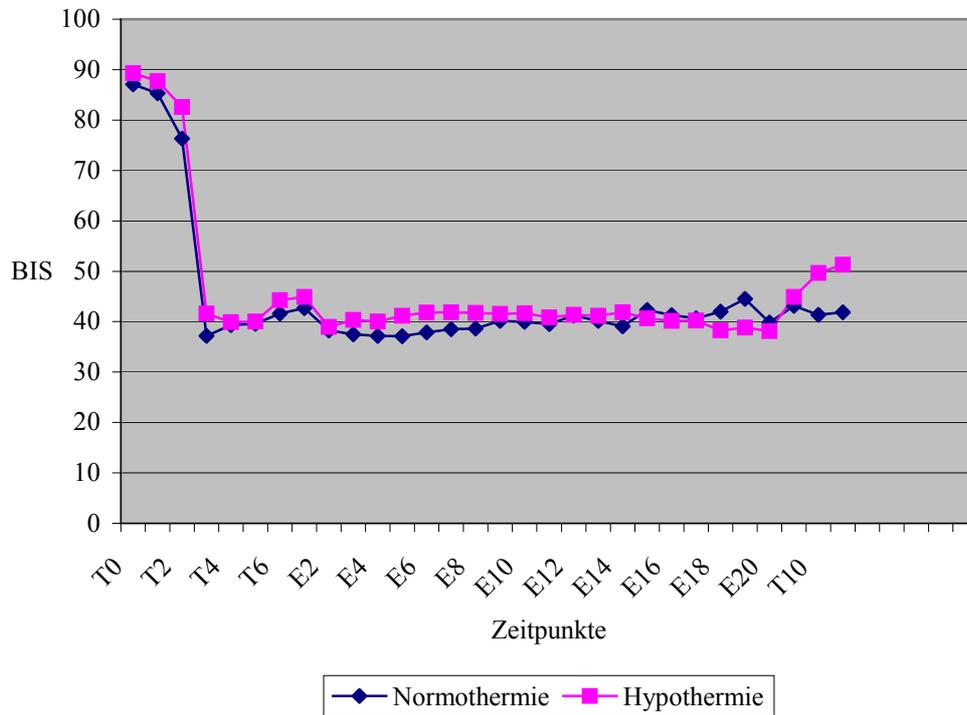


Abb. 9: BIS-Verlauf (Kanal 2)

In dem in Abbildung 9 dargestellten BIS-Verlauf der abgeleiteten Signale des Kanals 2 zeigt sich ebenso ein Absinken des Anästhesieniveaus nach dem Zeitpunkt T3. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen während der EKZ zu den jeweiligen festgelegten Zeitpunkten T6, E2 und E6 zeigt sich nicht.

CH2: MF (MW 60 sec)

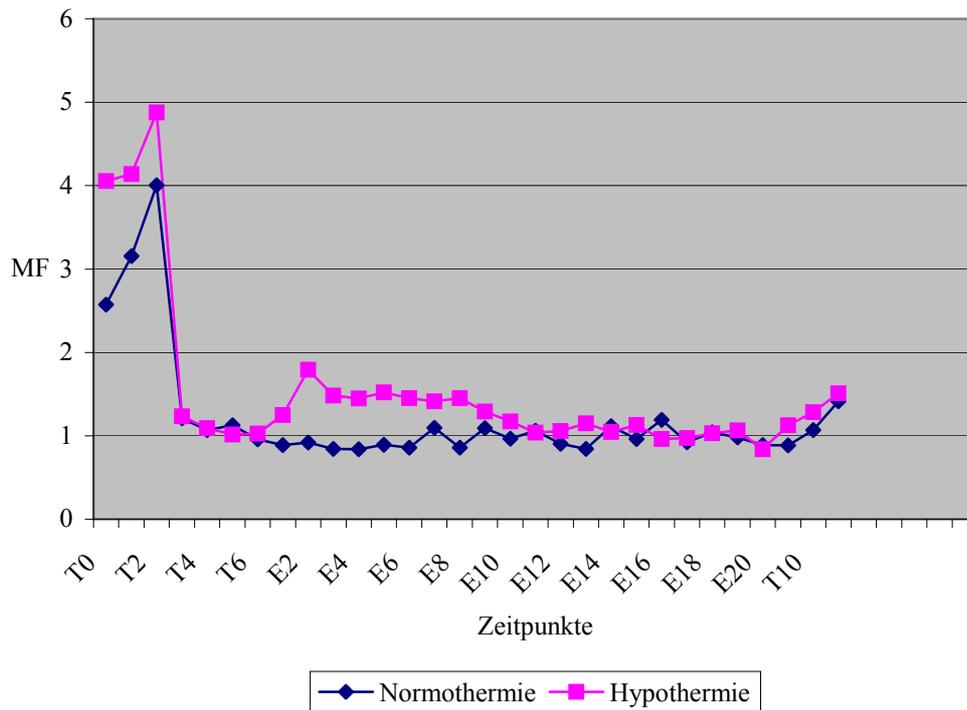


Abb. 10: MF-Verlauf (Kanal 2)

In der in Abbildung 10 dargestellten Verlaufskurve der Medianfrequenz mit den abgeleiteten Signalen des Kanals 2 zeigt sich wie in der Ableitung der Signale des Kanals 1 ein Absinken des Anästhesieniveaus nach dem Zeitpunkt T3. Wie in der Ableitung im Kanal 1 ist hier im Gegensatz zum BIS-Verlauf bei gleichem Ausgangswert zum Zeitpunkt T6 der Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu den jeweiligen festgelegten Zeitpunkten E2 ($p = 0,018$) und E6 ($p = 0,003$) signifikant, wobei die Hypothermiegruppe im weiteren Verlauf auch hier ein flacheres Anästhesieniveau als die Normothermiegruppe widerspiegelt.

CH2: SEF (MW 60 sec)

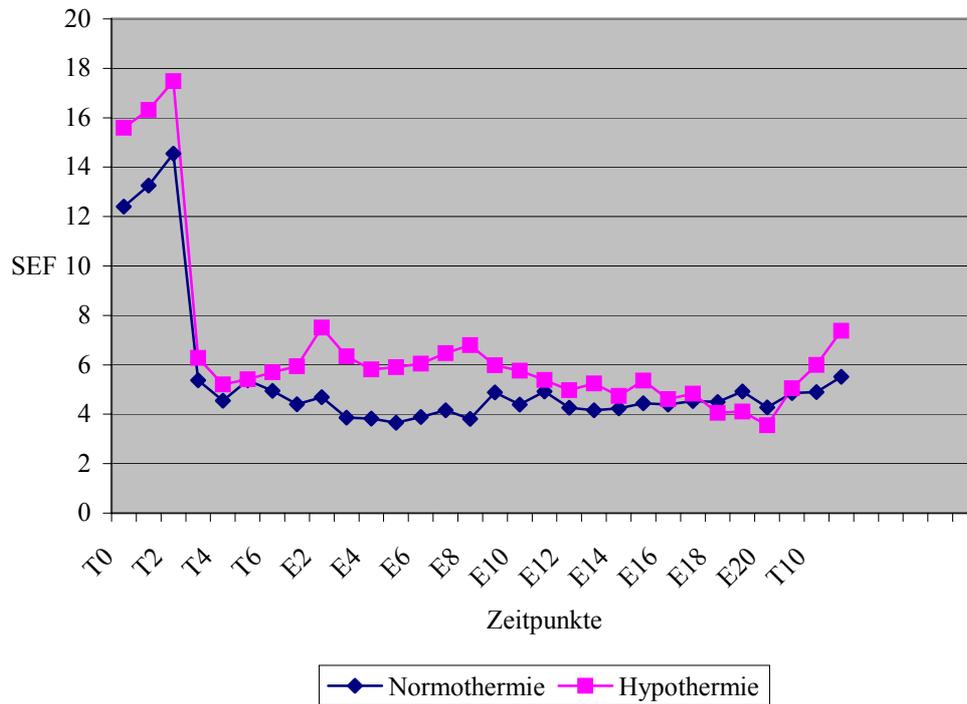


Abb. 11: SEF-Verlauf (Kanal 2)

In der in Abbildung 11 dargestellten Verlaufskurve der Spektralen Eckfrequenz mit den abgeleiteten Signalen des Kanals 2 zeigt sich wie in der Ableitung der Signale des Kanals 1 ein Absinken des Anästhesieniveaus nach dem Zeitpunkt T3. Wie in der Ableitung des Kanals 1 ist hier im Gegensatz zum BIS-Verlauf bei gleichem Ausgangswert zum Zeitpunkt T6 der Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu den jeweiligen festgelegten Zeitpunkten E2 ($p = 0,017$) und E6 ($p = 0,0011$) signifikant, wobei die Hypothermiegruppe auch hier im weiteren Verlauf ein flacheres Anästhesieniveau als die Normothermiegruppe widerspiegelt.

CH1+2: BIS (MW 60 sec)

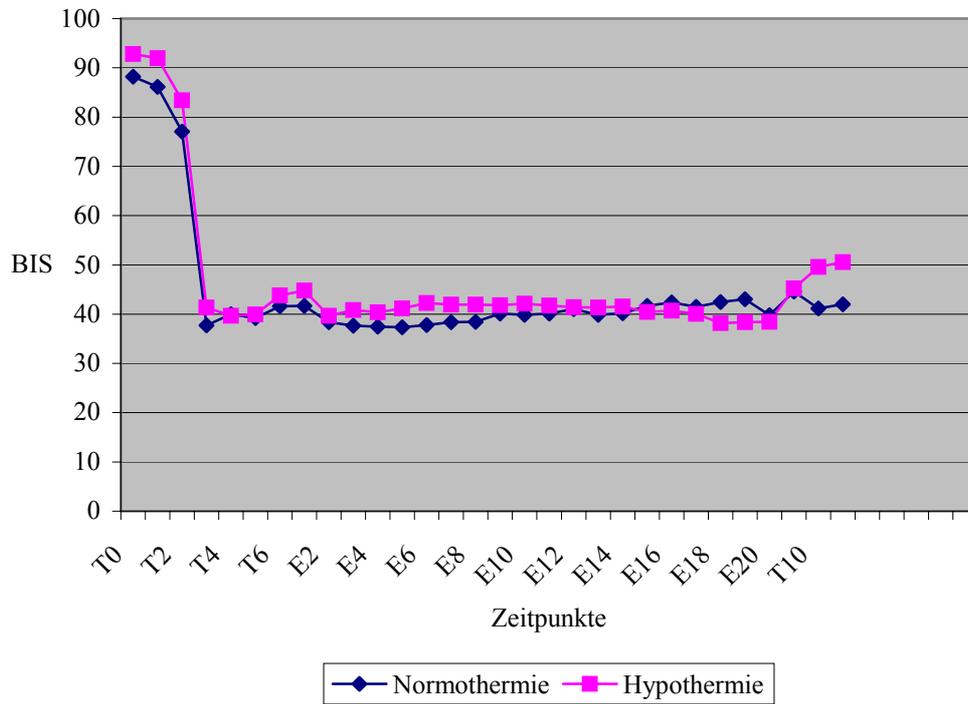


Abb. 12: BIS-Verlauf (Kanal 1+2)

In dem in Abbildung 12 dargestellten BIS-Verlauf der abgeleiteten Signale des Kanals 1+2 zeigt sich auch ein Absinken des Anästhesieniveaus nach dem Zeitpunkt T3. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen während der EKZ zu den jeweiligen festgelegten Zeitpunkten T6, E2 und E6 zeigt sich nicht.

CH1+2: MF (MW 60 sec)

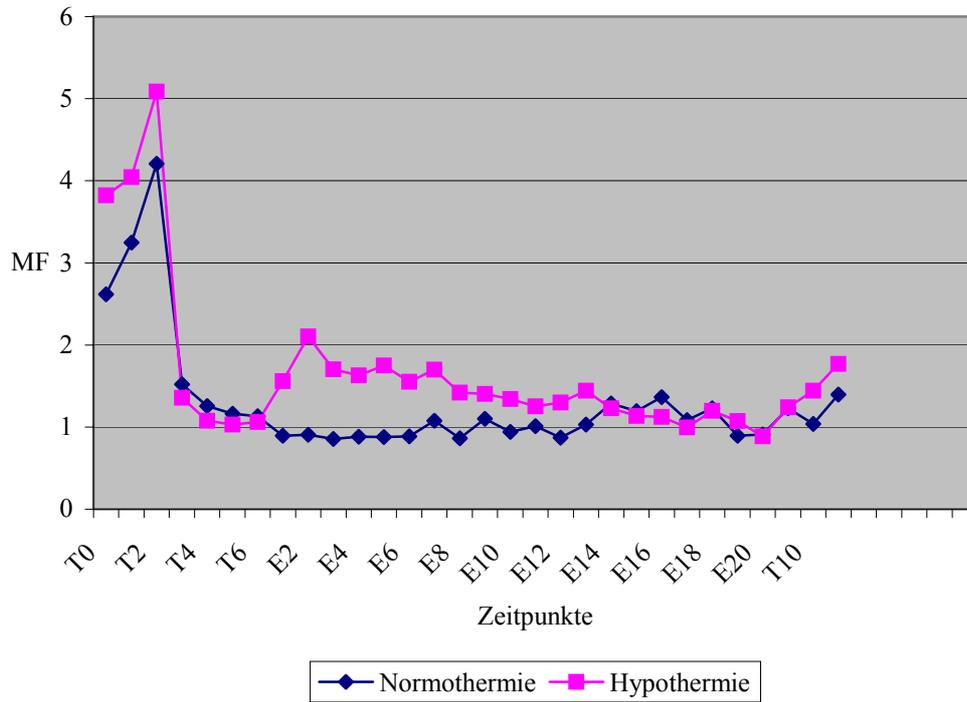


Abb. 13: MF-Verlauf (Kanal 1+2)

In der in Abbildung 13 dargestellten Verlaufskurve der Medianfrequenz mit den abgeleiteten Signalen des Kanals 1+2 zeigt sich wie in den in Kanal 1 und Kanal 2 abgeleiteten Signalen ein Absinken des Anästhesieniveaus nach dem Zeitpunkt T3. Wie in der Ableitung im Kanal 1 und Kanal 2 ist hier im Gegensatz zum BIS-Verlauf bei gleichem Ausgangswert zum Zeitpunkt T6 der Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu den jeweiligen festgelegten Zeitpunkten E2 ($p = 0,00037$) und E6 ($p = 0,00055$) signifikant, wobei die Hypothermiegruppe auch hier im weiteren Verlauf ein flacheres Anästhesieniveau als die Normothermiegruppe widerspiegelt.

CH1+2: SEF (MW 60sec)

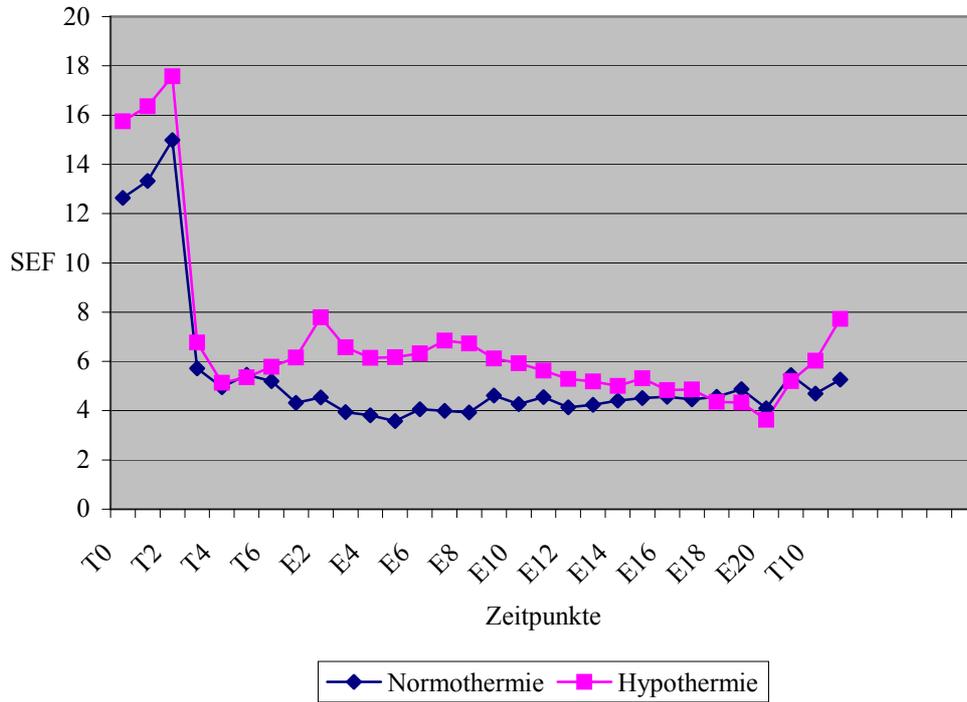


Abb. 14: SEF-Verlauf (Kanal 1+2)

In der in Abbildung 13 dargestellten Verlaufskurve der Spektralen Eckfrequenz mit den Signalen des Kanals 1+2 zeigt sich wie in den in Kanal 1 und Kanal 2 abgeleiteten Signalen ein Absinken des Anästhesieniveaus nach dem Zeitpunkt T3. Wie in der Ableitung im Kanal 1 und Kanal 2 ist hier im Gegensatz zum BIS-Verlauf bei annähernd gleichem Ausgangswert zum Zeitpunkt T6 der Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu den jeweiligen festgelegten Zeitpunkten E2 ($p = 0,006$) und E6 ($p = 0,00045$) signifikant, wobei die Hypothermiegruppe auch hier im weiteren Verlauf ein flacheres Anästhesieniveau als die Normothermiegruppe widerspiegelt.

4.6.2 Ergebnisse der Daten des Neuromonitorings während der Aufwärmphase

Eine isolierte Untersuchung der Hypothermiegruppe zu den jeweiligen Zeitpunkten (Beginn des Aufwärmens, Erreichen von 34°C und 36°C) der Aufwärmphase während der extrakorporalen Zirkulation ergab folgende Verlaufskurven für die Ableitungen der jeweiligen Kanäle.

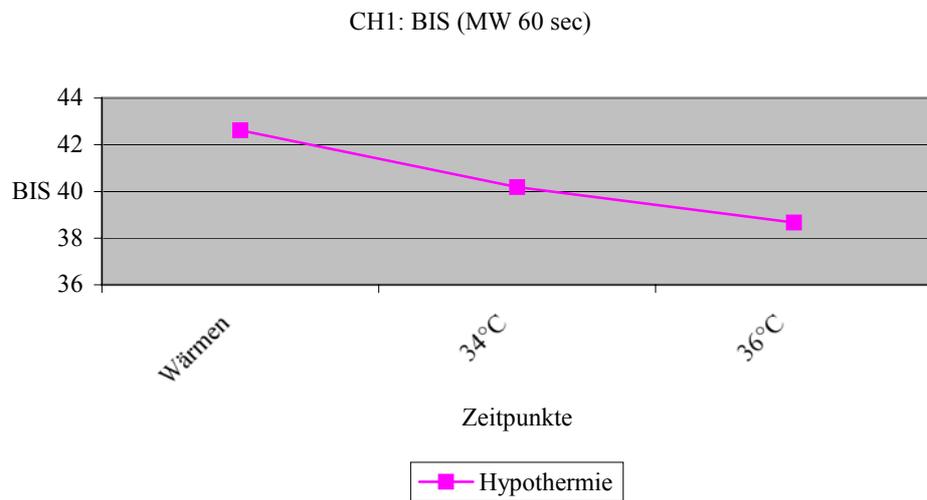


Abb. 15: BIS-Verlauf während der Aufwärmphase (Kanal 1)

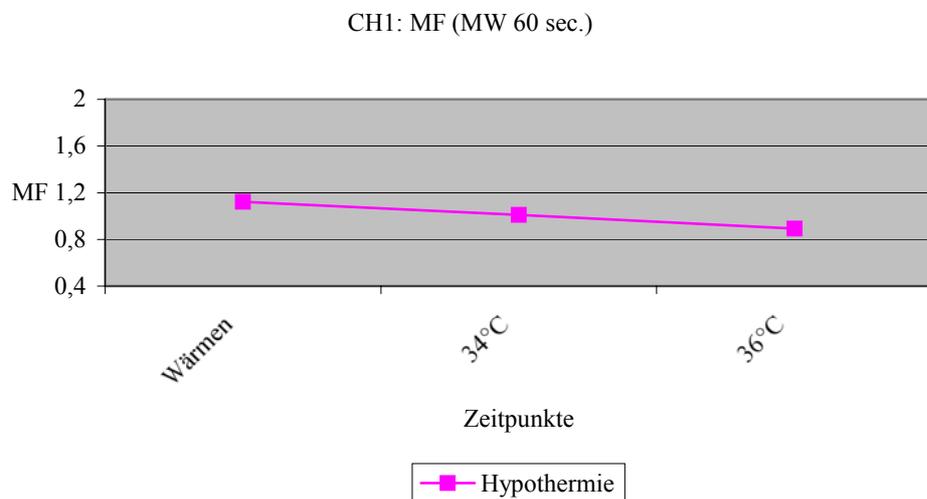


Abb. 16: MF-Verlauf während der Aufwärmphase (Kanal 1)

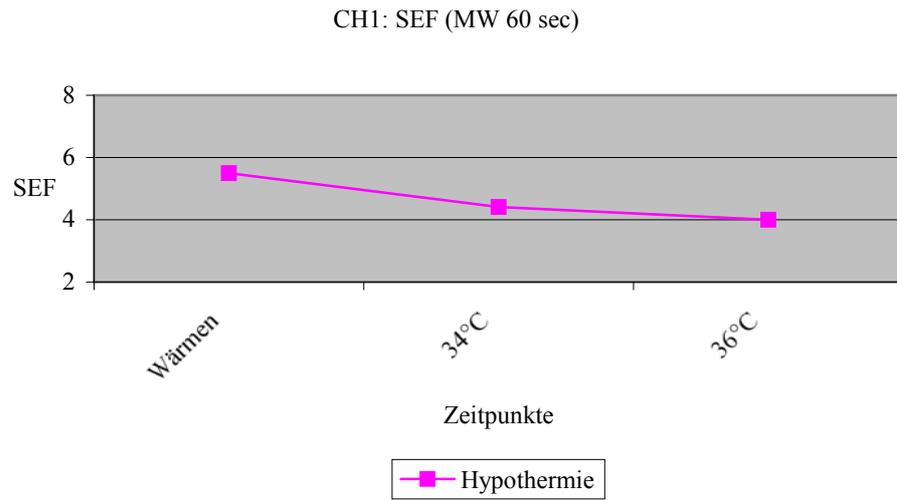


Abb. 17: SEF-Verlauf während der Aufwärmphase (Kanal 1)

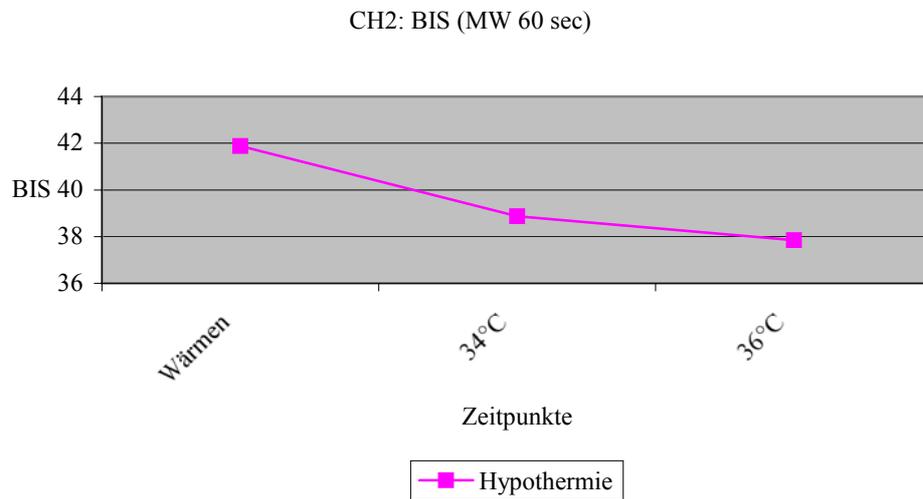


Abb. 18: BIS-Verlauf während der Aufwärmphase (Kanal 2)

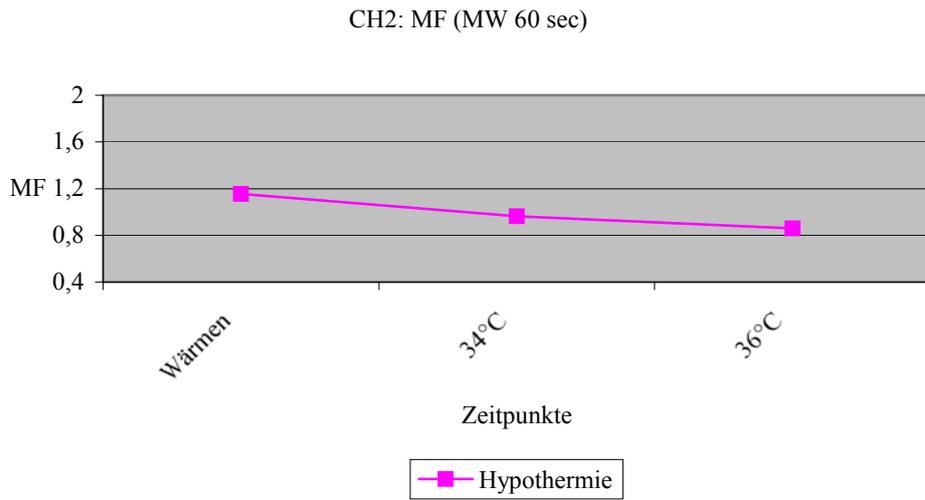


Abb. 19: MF-Verlauf während der Aufwärmphase (Kanal 2)

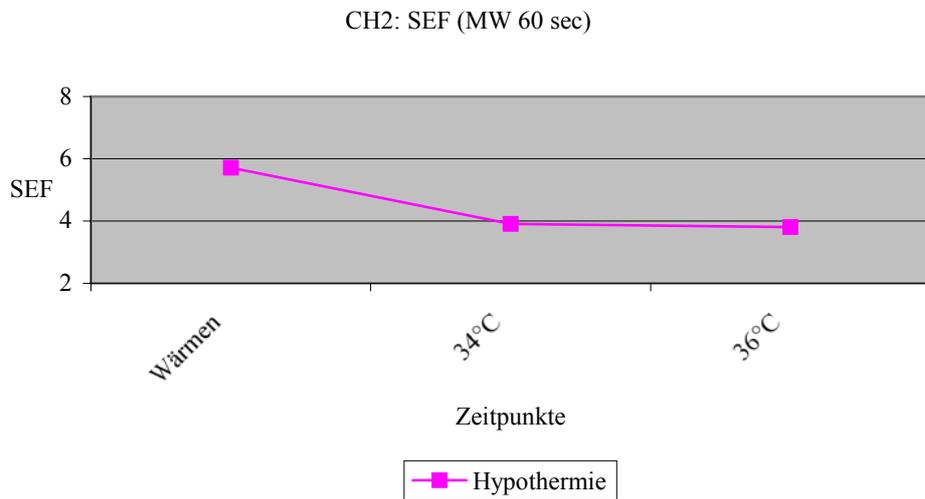


Abb. 20: SEF-Verlauf während der Aufwärmphase (Kanal 2)

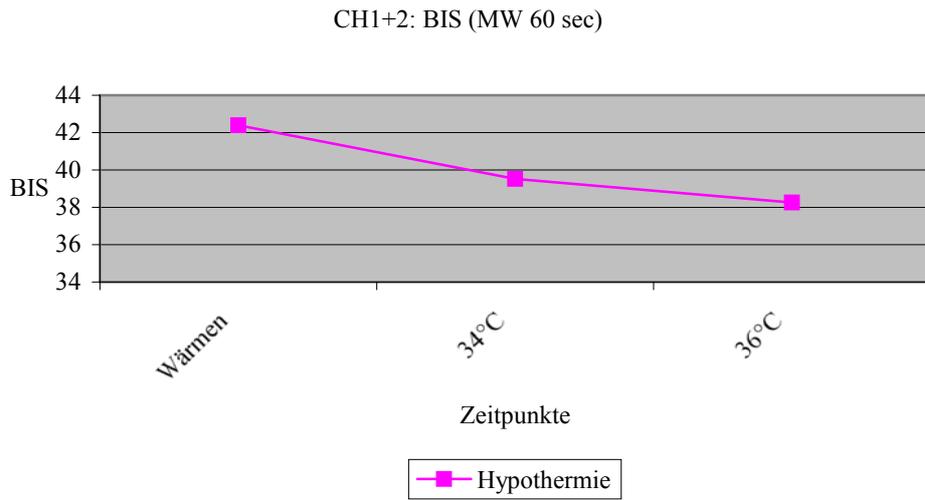


Abb. 21: BIS-Verlauf während der Aufwärmphase (Kanal 1+2)

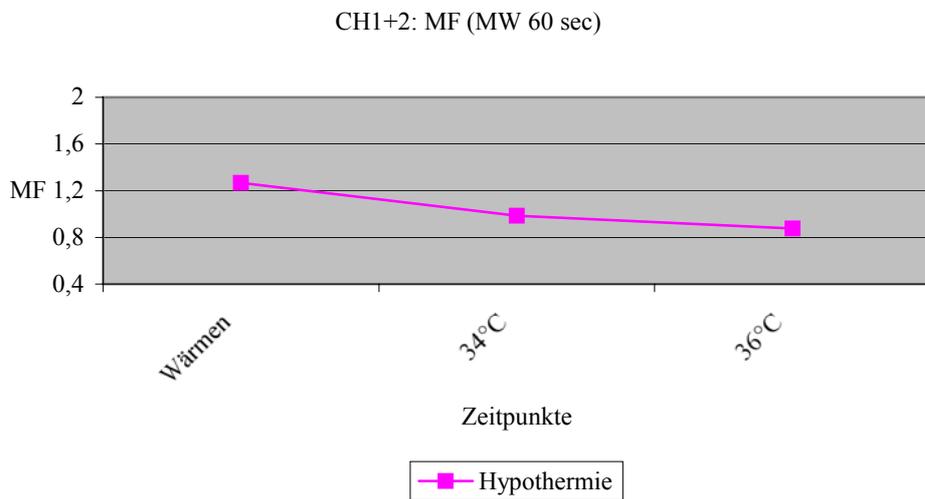


Abb. 22: MF-Verlauf während der Aufwärmphase (Kanal 1+2)

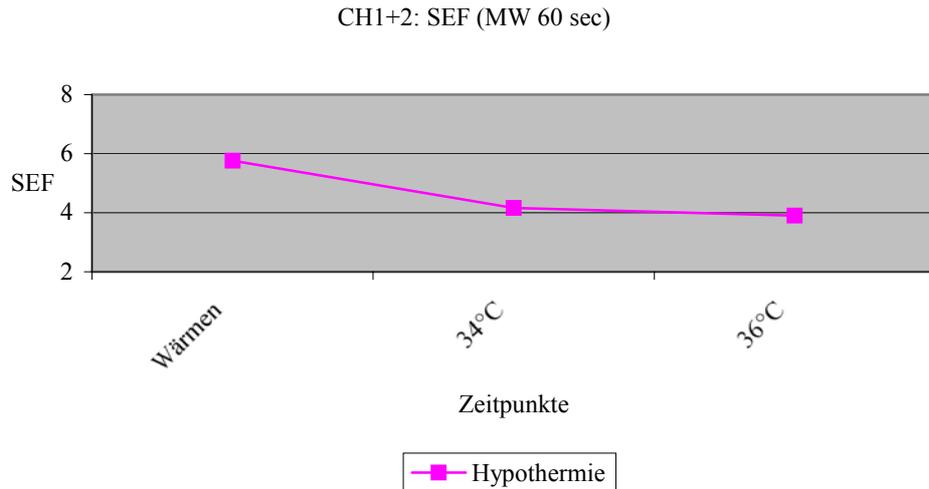


Abb. 23: SEF-Verlauf während der Aufwärmphase (Kanal 1+2)

In allen drei Kanälen ergaben sich für alle drei prozessierten EEG-Parameter signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Regelmäßig ist jedoch ein Verlauf, der in allen EEG-Parametern und Ableitungen ein Absinken der Narkosetiefe widerspiegelt.

4.6.3 Ergebnisse der Daten des Neuromonitorings während des Abklemmens und Wiederöffnens der Aorta

Eine Untersuchung der Zeitpunkte während des Abklemmens und Wiederöffnens der Aorta in beiden Gruppen während der extrakorporalen Zirkulation ergab folgende Verlaufskurven für die Ableitungen der jeweiligen Kanäle.

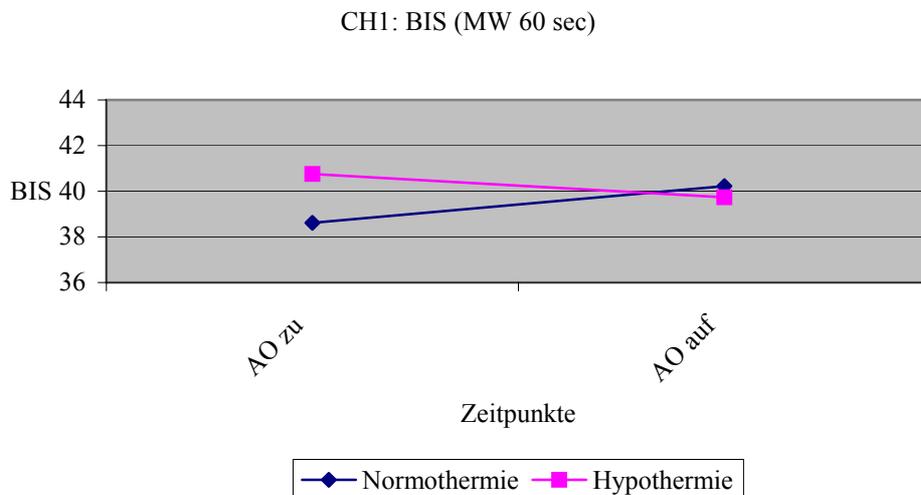


Abb. 24: BIS-Verlauf während des Abklemmens und Wiederöffnens der Aorta (Kanal 1)

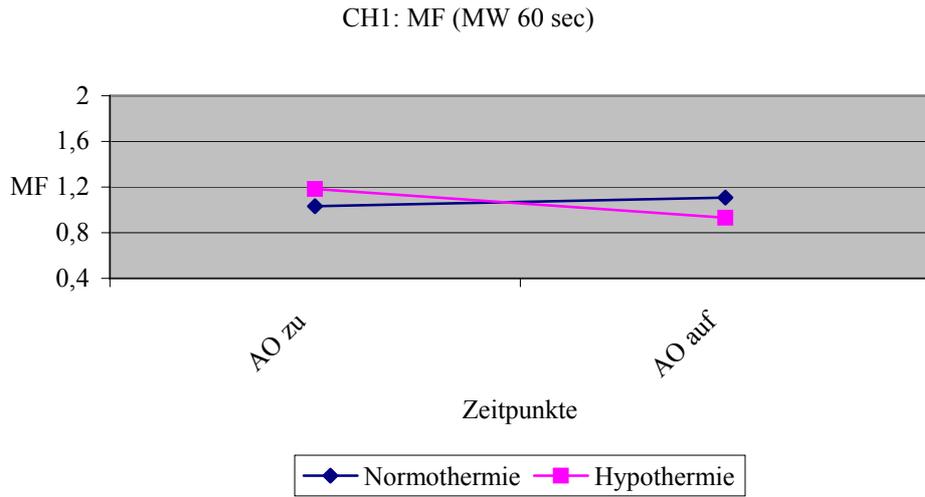


Abb. 25: MF-Verlauf während des Abklemmens und Wiederöffnens der Aorta (Kanal 1)

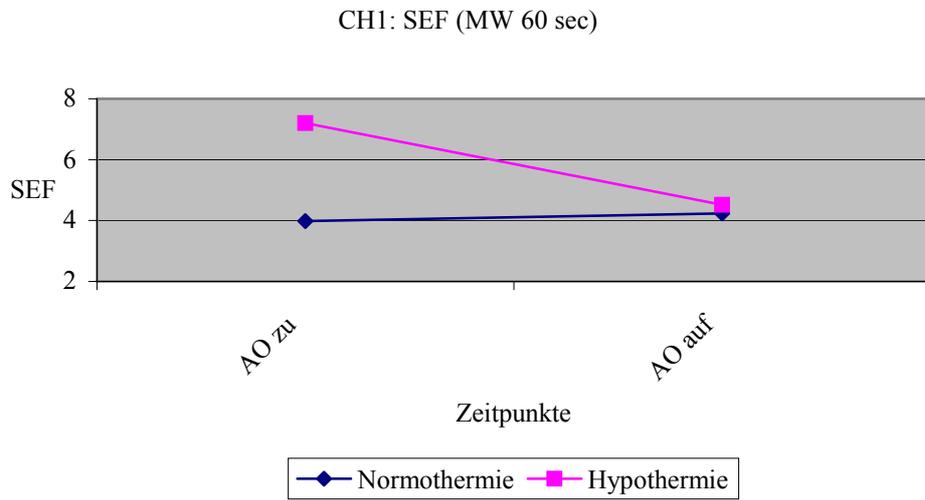


Abb. 26: SEF-Verlauf während des Abklemmens und Wiederöffnens der Aorta (Kanal 1)

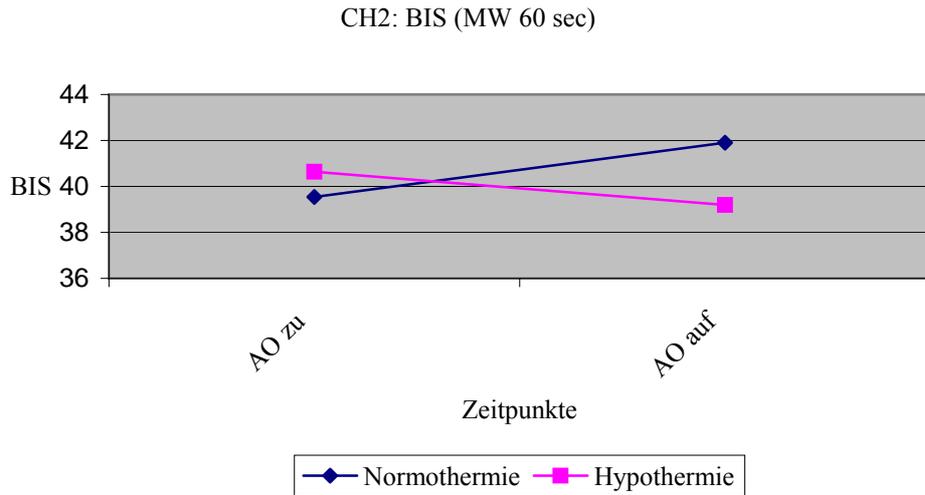


Abb. 27: BIS-Verlauf während des Abklemmens und Wiederöffnens der Aorta (Kanal 2)

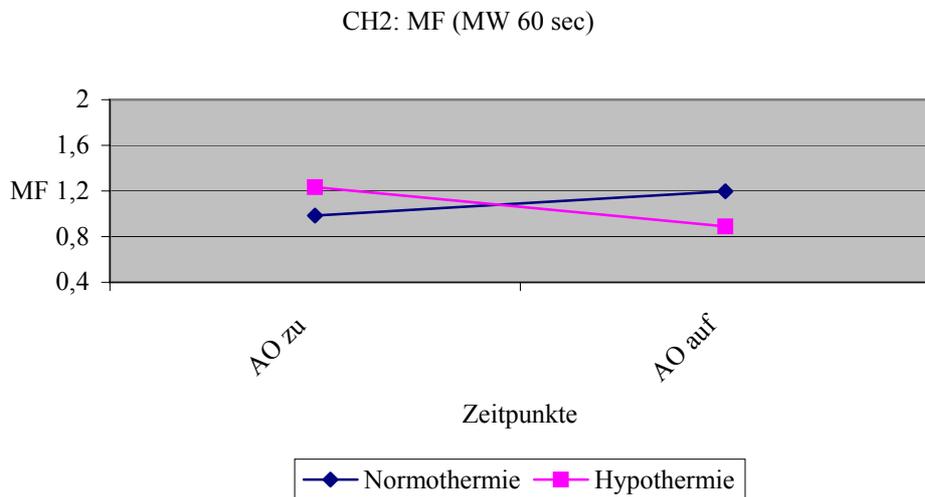


Abb. 28: MF-Verlauf während des Abklemmens und Wiederöffnens der Aorta (Kanal 2)

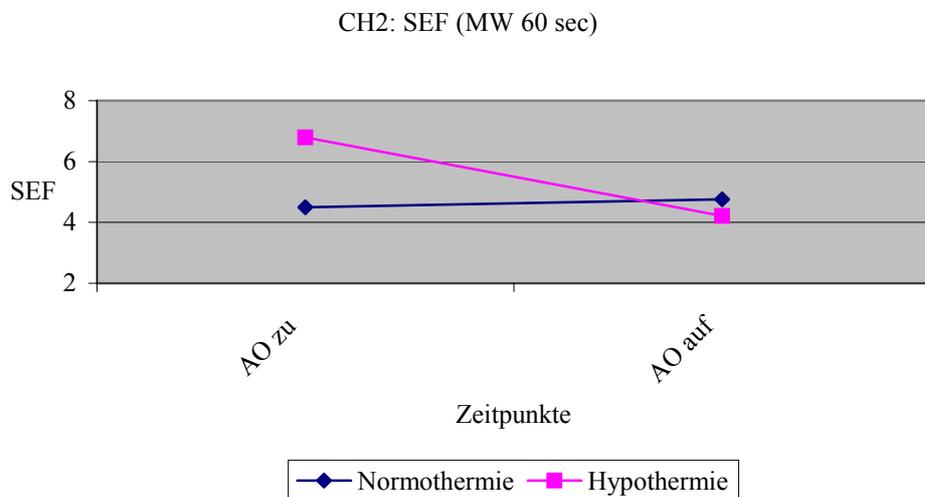


Abb. 29: SEF-Verlauf während des Abklemmens und Wiederöffnens der Aorta (Kanal 2)

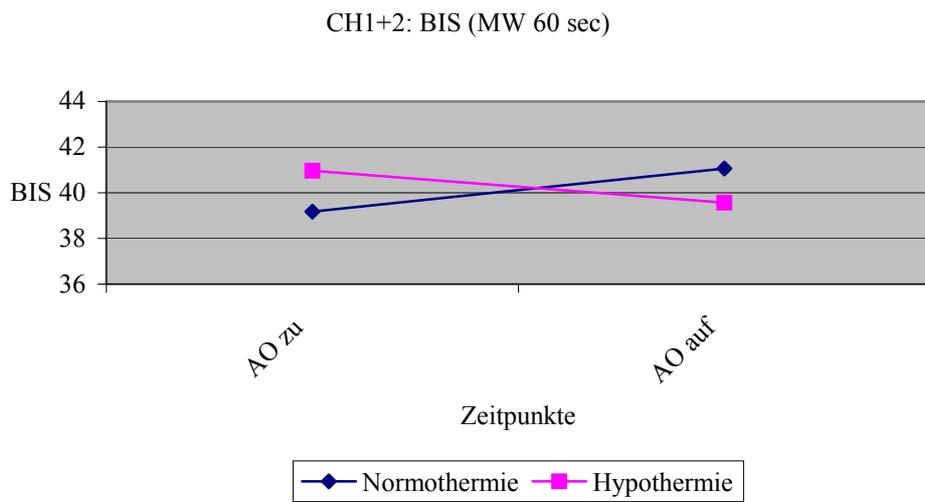


Abb. 30: BIS-Verlauf während des Abklemmen und Wiederöffnens der Aorta (Kanal 1+2)

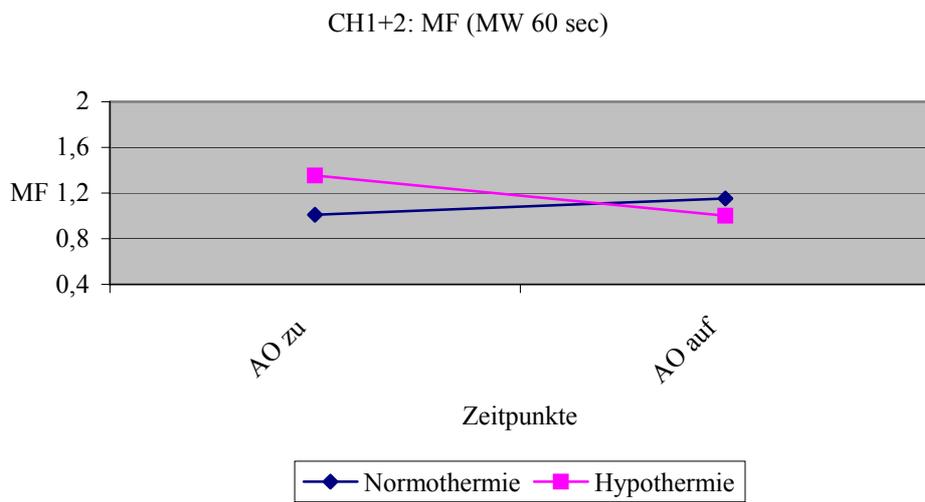


Abb. 31: MF-Verlauf während des Abklemmen und Wiederöffnens der Aorta (Kanal 1+2)

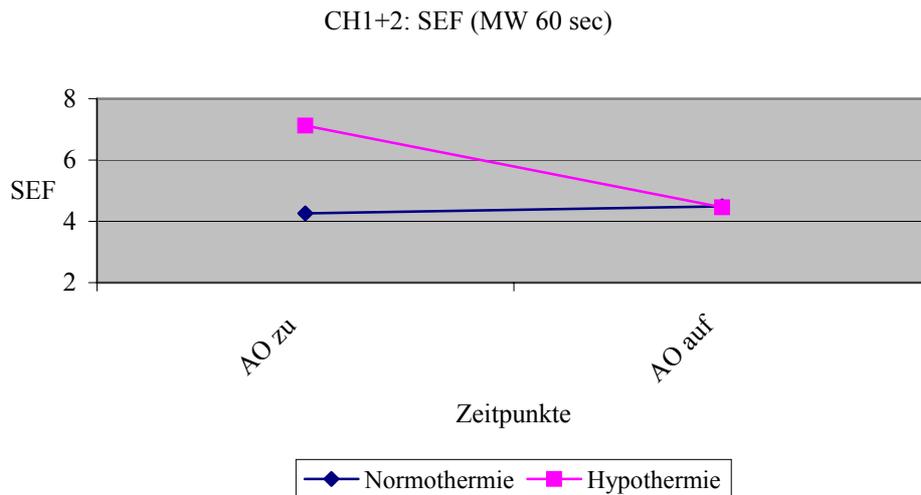


Abb. 32: SEF-Verlauf während des Abklemmens und Wiederöffnens der Aorta (Kanal 1+2)

In allen drei Kanälen ergaben sich für BIS und Medianfrequenz konstante Verläufe und keine relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen während des Abklemmens oder Wiederöffnens der Aorta. Dagegen ist der Unterschied der Spektralen Eckfrequenz während des Abklemmens der Aorta in allen drei Kanälen signifikant ($p = 0,002$).

5 Diskussion

Bei koronarchirurgischen Eingriffen werden an das Anästhesieverfahren besondere Ansprüche gestellt. Um das labile Gleichgewicht zwischen myokardialem Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf nicht zu beeinträchtigen, wird von dem verwendeten Anästhesieverfahren erwartet, dass es einerseits einen möglichst geringen Einfluss auf das Herz-Kreislaufsystem hat und andererseits jedoch eine ausreichend tiefe Narkose ermöglicht, so dass Stimulationen aller Art ohne Auswirkung auf die Hämodynamik bleiben. Deshalb ist die Inzidenz an intraoperativer Wachheit während kardiochirurgischer Operationen deutlich höher als bei anderen Operationsformen. Das Ziel ist, durch geeignete Überwachungsformen eine Senkung der im Vergleich zu anderen Operationsformen erhöhten Inzidenz von intraoperativer Wachheit während kardiochirurgischer Eingriffen zu erreichen.

In der vorgestellten Untersuchung wurden bekannte prozessierte EEG-Parameter während einer standardisierten koronaren Bypassoperation mit extrakorporaler Zirkulation an einer normothermen, nicht gekühlten und an einer hypothermen, gekühlten Patientengruppe bei einer intravenösen Anästhesie mit Remifentanyl und Midazolam mit kontinuierlicher Infusionsrate untersucht.

In diesem Studienmodell wurde versucht, die Auswirkungen von Temperatur als Haupteinflussfaktor auf Bispektralindex, Spektrale Eckfrequenz 95 und Medianfrequenz während einer kontinuierlichen intravenösen Midazolam-Remifentanyl-Anästhesie darzustellen.

Die Wirkung der verabreichten Anästhetika erfolgt durch unspezifische Beeinflussung aller biologischen Lipidmembranen und bewirkt daher auch eine Änderung elektrischer Erregungsvorgänge im Gehirn. Daraus resultiert eine veränderte neuronale Aktivität, die im EEG zum Ausdruck kommt [37].

Die verschiedenen prozessierten EEG-Parameter wurden als Bispektralindex, Spektrale Eckfrequenz 95 und Medianfrequenz in den Kanälen 1, 2 und 1+2 digital erfasst und dargestellt. Um komplexe hämodynamische Abläufe während der Operation zu beobachten wurde ein umfangreiches, jedoch für derartige Eingriffe standardisiertes hämodynamisches Monitoring durchgeführt und aufgezeichnet.

Im Mittelpunkt der Untersuchungen stand der Zeitraum kurz vor Anlage und während des kardiopulmonalen Bypass, in dem die normotherme Gruppe eine Zieltemperatur von 36°C und die hypotherme Gruppe eine Zieltemperatur von 32°C erreichen sollte.

5.1 Diskussion der Methode

In den vergangenen Jahren wurde immer wieder untersucht, Zusammenhänge zwischen intraoperativer Wachheit während kardiochirurgischer Eingriffe, einzelnen Operationsphasen und EEG-Parametern, sowie unterschiedlichen Anästhetika und schließlich den Temperaturen darzustellen. In dieser Studie wurde eine Methode angewendet, um die Beeinflussung von prozessierten EEG-Parametern vor allem durch die Temperatur festzustellen.

Im Einzelnen hervorzuheben sind hier folgende Kriterien:

Bisher wurden keine Studien über EEG-Veränderungen bei zeitgleicher Ableitung von Bispektralindex, Spektraler Eckfrequenz 95 und Medianfrequenz während hypo- und normothermer kardiopulmonaler Bypasses bei kardiochirurgischen Eingriffen und einer Remifentanyl-Midazolam-Anästhesie mit kontinuierlicher Infusionsrate durchgeführt.

Der Zweck der vorliegenden Studie ist es, bei kontinuierlicher Infusionsrate mit hohen Dosen an Anästhetika möglichst isoliert einen Einfluss der Temperatur auf die zu messenden hämodynamischen Parameter und prozessierten EEG-Parameter des Neuromonitorings festzustellen. Es wurden deshalb hohe Dosen gewählt, um bei einem Abfall der Plasmaspiegel in einzelnen Operationsphasen trotzdem noch ausreichend hohe Spiegel am Gehirn als Erfolgsorgan zu ermöglichen, um so Einflüsse auf EEG-Parameter durch hämodynamische oder thermische Komponenten zurückführen zu können. Plasmaspiegel der verwendeten Anästhetika wurden nicht gemessen. Eine erneute Validierung der einzelnen Neuromonitoring-Parameter bzw. das Prüfen der Vorhersagewahrscheinlichkeit wach vs. Reaktionsverlust, wach vs. Anästhesie, Anästhesie vs. erste Reaktion, Anästhesie vs. Extubation und Reaktionsverlust vs. erste Reaktion sollte hier nicht geprüft werden.

Die EEG-Parameter des Neuromonitorings wurden zeitgleich und parallel aufgezeichnet, so dass ein direkter Vergleich unter den einzelnen Parametern in Bezug auf einzelne Narkose-, Operations- und Temperaturphasen gegeben war. Dabei ist normalerweise in der Praxis der Narkosesteuerung von entscheidender Relevanz, dass die prozessierten EEG-Parameter zur Beurteilung der aktuellen Situation ohne großen Zeitverzug durch Rechenarbeit der Prozessoren zwischen Erhebung der Signale und Ausgabe der Werte als Index erscheinen. In dieser Studie jedoch war nur die Erhebung der prozessierten EEG-Daten notwendig, da die EEG-Parameter bei dem hier durchgeführten starren Narkoseregime nicht zur Steuerung der Narkose eingesetzt, sondern deren Verhalten in Abhängigkeit von Temperaturen am kardiopulmonalen Bypass und der Hämodynamik untersucht wurde, so dass hier ein Zeitverzug eine untergeordnete Rolle spielte. Außerdem wird der BIS aktuell nur als Verlaufparameter angesehen. Eine Steuerung der Narkose im Sinne eines closed-loop-Modells ist dabei laut Schmidt nicht zu empfehlen [91].

Die eindeutig neuronale Herkunft der EEG-Signale ist in Studien belegt. Für die Betrachtung der ermittelten Signale muss jedoch beachtet werden, dass die gegebene Elektrodenlage die Summe der Aktivitäten großer Hirnareale widerspiegelt und eine Zuordnung der aufgezeichneten und prozessierten

Parameter zu bestimmten Hirnarealen nicht möglich ist [19]. Es gilt inzwischen als gesichert, dass die Potentialschwankungen ihren Ursprung in den postsynaptischen Potentialen haben. Es wird durch entstehende Dipole ein elektrisches Feld erzeugt, das zu Ionenströmen in der Umgebung führt, die an der Kopfoberfläche ableitbar sind [91].

EEG-Parameter wie Bispektralindex, Spektrale Eckfrequenz 95 und Medianfrequenz unterliegen dem Einfluss von Anästhetika [113]. Dies gilt nur in dem Rahmen, in dem Störfaktoren wie zerebrale Perfusionsstörungen und neurologische Erkrankungen ausgeschlossen sind [15, 36, 96].

In dieser Studie wurden daher Patienten mit hirnorganischen Erkrankungen gemäß Studienprotokoll ausgeschlossen. Weitere biologische Artefakte können die elektrische Aktivität des Herzens und der Muskulatur, sowie Pulswellen, Lidschlag und Schwitzen sein, die im Allgemeinen nur wenig beeinflussbar sind.

Neben patientenabhängigen Störmöglichkeiten spielen auch die Ableitungsbedingungen eine wesentliche Rolle. Aus diesem Grund wurde die Ableitungstechnik für alle Messungen in gleicher Weise durchgeführt.

Eine besondere Schwierigkeit bei der Ableitung von EEG-Parametern stellt die mögliche Störung durch elektrische Geräte im Operationssaal dar, da Elektrokauter oder elektrische Heizmatten mit der im Vergleich notwendigen Eingangsempfindlichkeit von 0,1 mV hohen Störpegeln unweigerlich zu Artefakten führen. Dabei konnte nur ein Teil der Artefaktquellen ausgeschaltet werden. Deshalb wurde primär versucht, jeweilige Messzeitpunkte außerhalb der messkritischen Operationsphasen (z.B. Elektrokauteranwendung) zu legen. Zusätzlich konnten aber weitere Artefakte bei Sichtung und weiteren Verwendung der Daten durch Sortierung der einzelnen Zeitpunkte gezielt eliminiert werden und hatten bei der Berechnung keinen Einfluss.

Eine besondere Bedeutung der berechneten Parameter kommt auch der verwendeten Berechnungsmethode zu, da immer ausgehend von einer Einzelbeobachtung auf das Gesamt-EEG-Signal extrapoliert werden muss. Es kann eine Analyse im Frequenzbereich oder im Zeitbereich erfolgen. Entscheidend dabei ist jedoch die Digitalisierung und Weiterverarbeitung der Signale mittels Fast-Fourier-Transformation, die Frequenzkomponenten über eine Epoche von 5 sec verteilt. Diese Frequenzverteilung der EEG-Epoche, auch Leistungs- oder Powerspektrum genannt, ermöglicht es die Frequenzverteilungen visuell zu erfassen. Spektrale Eckfrequenz 95 und Medianfrequenz sind jeweils die Frequenzen, die 95% bzw. 50% des Leistungsspektrums abbilden. Dabei werden jeweils nur Eckpunkte ohne die genaue Verteilung auf die jeweiligen Frequenzen beschrieben. Im Rahmen der FFT-Analyse, die jeweils einen zeitlich definierten Signalabschnitt bezüglich Frequenzzusammensetzung, Phasenlänge und auftretender Amplituden analysiert, ist die Dauer des jeweiligen Messabschnitts wichtig. Zur Beurteilung von Literaturbefunden ist der Vergleich erschwert, da häufig nicht standardisierte Auswertungen vorliegen, bzw. ein Hinweis über die genannte Frequenz (SEF 90 oder SEF 95) völlig fehlt.

Spektrale Eckfrequenz 95 und Medianfrequenz sind untersuchte Parameter, die in den letzten Jahren aufgrund neuerer und tendenziell zuverlässigerer prozessierter EEG-Parameter an Attraktivität verloren haben.

Der Bispektralindex ist ein weltweit eingeführtes System, das eine Zulassung von der Food and Drug Administration als Monitoringsystem zur Überwachung der Narkosetiefe erhalten hat. Seitdem haben viele Studien die Vor- und Nachteile beschrieben. In der hier verwendeten Version Aspect 1000 mit der Softwareversion 3.0 wurde eine Version verwendet, die in vielen Studien und Beschreibungen angewandt wurde. Neuere Versionen waren zu dem Zeitpunkt der Erhebung der Daten auf den Markt gekommen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Alle dargestellten Ergebnisse des Neuromonitorings wurden hier als Mittelwerte der einzelnen Messwerte über Zeiträume von 60 sec entsprechend den Gesamtkollektiven der Gruppen angegeben.

Analog den Ergebnissen anderer Autoren führen die in dieser Studie verabreichten Anästhetika nach der Einleitung gleichermaßen zu einer signifikanten Absenkung des jeweiligen EEG-Parameters in allen Ableitungskanälen.

Während der Einleitung wurde je nach Ableitungskanal ein Bewusstseinsverlust bei einem BIS-Wert von 77 (± 10) bei der normothermen Gruppe und 82 (± 10) bei der hypothermen Gruppe erreicht. Die Intubation erfolgte zum Zeitpunkt T3 bei BIS-Werten 37 (± 7) in der normothermen Gruppe und 40 (± 7) in der hypothermen Gruppe. Im weiteren Verlauf der Narkoseführung außerhalb der EKZ stellten sich BIS-Werte zu den jeweiligen Zeitpunkten T4 bis T11 in beiden Gruppen von 39 bis 45 mit einer maximalen Standardabweichung von ± 11 zum Zeitpunkt T9 in Ableitungskanal 1 der normothermen Gruppe ein.

Die Spektrale Eckfrequenz 95 erfuhr einen initialen Anstieg während der Einleitungsphase in allen drei Ableitungskanälen von 13 (± 5) Hz in der normothermen Gruppe und 15 (± 5) Hz in der hypothermen Gruppe zu Beginn der Einleitung zum Zeitpunkt T1 auf Werte von 15 (± 5) Hz in der normothermen Gruppe und 17 (± 5) Hz in der hypothermen Gruppe zum Zeitpunkt T2 während des Bewusstseinsverlustes. Die Intubation erfolgte zum Zeitpunkt T3 bei einer Spektralen Eckfrequenz 95 von 5 (± 2) Hz in der normothermen Gruppe und 7 (± 3) Hz in der hypothermen Gruppe. Die Narkoseführung außerhalb der EKZ erfolgte zu den jeweiligen Zeitpunkten T4 bis T11 bei einer Spektralen Eckfrequenz 95 in Bereichen von 5 bis 7 (± 2) Hz in beiden Gruppen.

Gleichartig der Spektralen Eckfrequenz 95 verlief die Medianfrequenz. Die Medianfrequenz stieg initial in beiden Gruppen während der Einleitungsphase von 3 (± 2) Hz zum Zeitpunkt T 1 auf Werte von 4 (± 1) Hz zum Zeitpunkt T2 während des Bewusstseinsverlustes. Die Intubation erfolgte zum Zeitpunkt T3 bei einer Medianfrequenz von 1 (± 0) Hz in der normothermen Gruppe und 1 (± 0) Hz in der hypothermen Gruppe. Die Narkoseführung außerhalb der EKZ erfolgte zu den jeweiligen Zeitpunkten T4 bis T11 bei einer Medianfrequenz in Bereichen von 1 bis 2 (± 1) Hz in beiden Gruppen.

Es konnten in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Eine bei einigen Werten beobachtete hohe Standardabweichung zeigt die großen interindividuellen Unterschiede während des Neuromonitorings. Ein beschriebenes Problem ist die große Streubreite von Indexwerten zu definierten klinischen Zuständen einer Narkose. Dies kann man hier bei allen drei Parametern erkennen. Gemessene Werte von wachen Patienten überlappen sich mit Werten von bewusstlosen Patienten und umgekehrt. Um eine hohe Sicherheit gegen awareness zu erreichen, würde sich der Wertebereich für eine optimale Narkose nach unten verschieben und somit den Verbrauch an Anästhetika steigern. Dies würde eine sehr tiefe Narkoseführung für Patienten bedeuten, die bereits bei sehr hohen BIS-Werten ihr Bewusstsein verlieren, genauso wie für Patienten, die erst bei sehr niedrigen BIS-Werten ihr Bewusstsein verlieren [104].

Nach Schwilden et. al werden für die Spektrale Eckfrequenz 95 bei chirurgischen Eingriffen Werte mit 8 – 12 Hz als Zielwerte empfohlen. Allerdings ist hier darauf zu achten, ob Autoren bei der von ihnen angegebenen Spektralen Eckfrequenz die Frequenz beschreiben, unter der entweder 90% oder 95% der Gesamtaktivität liegen [35].

Für die Medianfrequenz werden bei chirurgischen Eingriffen Werte mit 2 – 3 Hz als Zielwerte empfohlen, diese sind jedoch gleich der Spektralen Eckfrequenz 95 abhängig von dem jeweils verwendeten Anästhetikum [98]. Generell gilt, dass die Spektrale Eckfrequenz 95 und Medianfrequenz abhängig von dem analysierten Frequenzbereich (üblicherweise 0,5 - 30 Hz) sind.

Auffällig ist, dass sich sämtliche Werte während der Narkoseführung zum Zeitpunkt T4 bis T11 ohne Ausnahme im unteren Bereich der in der Literatur angegebenen Werte für eine optimale Narkoseführung befinden. Eine mögliche Erklärung dieser Beobachtung ist, dass das Ziel, eine möglichst tiefe Narkose durchzuführen, erreicht worden ist.

Für das untersuchte Studienziel ist die Betrachtung der Zeitpunkte während der EKZ entscheidend:

Beim Bispektralindex wird deutlich, dass keine signifikanten Abweichungen zwischen den beiden Gruppen zu den jeweiligen gemäß Studienprotokoll definierten Zeitpunkten T6, E2 und E6 vorlagen. Auch im weiteren Verlauf scheint der Bispektralindex in allen Ableitungskanälen einen stabilen Verlauf zu haben.

In der hier vorgelegten Studie veränderte sich im Unterschied zum Bispektralindex bei dem Vergleich der hypothermen und der normothermen Gruppe die Spektrale Eckfrequenz 95 und Medianfrequenz signifikant zu den Zeitpunkten E2 und E6 im Vergleich zum Ausgangspunkt T6. Während der EKZ kam es in den Verlaufskurven aller drei Ableitungskanäle sowohl bei der Spektralen Eckfrequenz 95 als auch der Medianfrequenz zu einer nicht erwarteten Erhöhung der Werte bei der hypothermen und zu einer Absenkung der Werte bei der normothermen Gruppe. Die würde bei einer sinngemäßen Interpretation des Neuromonitorings bedeuten, dass die hypotherme Gruppe eine „flachere“ Narkose und die normotherme Gruppe eine „tiefere“ Narkose erfahren würde. Das Gegenteil war sowohl für die Spektrale Eckfrequenz

95 und Medianfrequenz als auch für den Bispektralindex erwartet worden. Während sich also der Bispektralindex unter Midazolam-Remifentanyl-Anästhesie bei Patienten mit milder Hypothermie nicht signifikant unterschiedlicher verhält als bei normothermen Patienten, so wird in den Verläufen von Spektraler Eckfrequenz 95 und Medianfrequenz der Gegensatz widerspiegelt.

Eine mögliche Ursache könnte in der folgenden Erklärung begründet sein:

In der Literatur wird immer wieder auf das Fehlen des monophasischen Verlaufs der Spektralen Eckfrequenz und Medianfrequenz hingewiesen. Auch hier konnte beobachtet werden, dass bei Einleitung der Narkose und bei noch geringer Anästhetikakonzentration zuerst ein Anstieg von Spektraler Eckfrequenz und Medianfrequenz verzeichnet wird. Geringe Anästhetikadosen führen zur Zunahme der hochfrequenten EEG-Anteile im Sinne einer Exzitation und zu einem paradoxen Anstieg der Spektralen Eckfrequenz und Medianfrequenz [9, 91]. Ähnlich dem Phänomen bei der Narkoseeinleitung kommt es auch während sehr tiefer Narkoseführung paradoxerweise anstatt einer weiteren Abnahme zu einer Zunahme der Werte. Dies beruht auf der Annahme, dass während sogenannter burst-suppression-Mustern die Zunahme der hochfrequenten Anteile (bursts) zu einer Steigerung der Spektralen Eckfrequenz 95 führt. Fälschlicherweise leitet dieses Phänomen zu einer Vertiefung der Narkoseführung, obwohl eigentlich ein burst-suppression-Muster als Hinweis auf eine sehr tiefe Narkoseführung vorliegt. Bruhn beschrieb diesen wichtigen Nachteil des spontanen EEG und somit auch von Spektraler Eckfrequenz und Medianfrequenz. Diese Phänomene, also das Fehlen eines monophasischen Verlaufs, zeigen eine deutliche Limitierung von Spektraler Eckfrequenz und Medianfrequenz und erschweren die Zuordnung eines Bewusstseinszustands zu einem bestimmten Wert [8]. Idealerweise sollte bei zunehmenden Anästhetikakonzentrationen ein monophasischer Verlauf durch den EEG-Parameter angezeigt werden.

Somit könnte dieser Sachverhalt eine mögliche Ursache für den nicht erwarteten Verlauf von Spektraler Eckfrequenz 95 und Medianfrequenz in der hier vorliegenden Studie sein. Dies würde bedeuten, dass sich bei einem hypothermen kardiopulmonalen Bypass die Narkose durch den angenommenen relativen Anstieg der Anästhetikakonzentration eigentlich vertiefen würde, aber aufgrund der erhöhten Anteile der burst-suppression einen Anstieg von Spektraler Eckfrequenz 95 und Medianfrequenz ergeben.

Einen größeren Aufschluss könnte hier das Messen der Plasmaspiegel der verwendeten Anästhetika geben.

Beim Bispektralindex treten diese Vorgänge nicht auf, da er im Bereich niedriger Anästhetikakonzentrationen eine „relative β -ratio“ und im Bereich sehr hoher Anästhetikakonzentrationen eine „burst-suppression-ratio“ verwendet [117].

Bei der Analyse der hämodynamischen Parameter fallen die signifikanten Unterschiede im MAD auf, die primär nicht zu erwarten waren. Ein Zusammenhang von EEG-Parametern und MAD kann man anhand der vorliegenden Studie aufgrund einer anderen Fragestellung und der daraus resultierenden Auslegung des Studienmodells nicht feststellen.

In Zusammenschau der Ergebnisse während des Verlaufs vor und nach der EKZ konnte gezeigt werden, dass sich hier alle Situationen des Neuromonitorings im Einklang mit anderen Untersuchungen widerspiegeln.

5.3 Diskussion der statistischen Methoden

Mittlerweile belegen andere Studien, dass zwar zwischen Narkosetiefe und berechneten EEG-Parametern eine gewisse Korrelation besteht, deren Spezifität und Sensivität jedoch zu gering ist, um zufriedenstellende Aussagen über die Narkosetiefe und eventuell bevorstehendes intraoperatives Erwachen zu treffen.

Schmidt beschreibt in einem Übersichtsartikel, dass bis heute noch keine aussagekräftige Studie existiert, die eine Senkung von awareness durch Überwachung der Narkosetiefe mittels Neuromonitoring belegt. Statistisch problematisch ist dabei das seltene Auftreten von awareness. Eine Multicenterstudie in den USA untersucht aktuell anhand von bis zu 50.000 Patienten, ob eine Senkung der Wahrscheinlichkeit von awareness durch Monitoring der Narkosetiefe möglich ist [91].

In der hier vorliegenden Studie wurde zu den jeweiligen Zeitpunkten T6, E2 und E6 mittels Student's t-test die hypotherme mit der normothermen Gruppe verglichen und die Ergebnisse statistisch ausgewertet. Für statistische Verfahren zur Validierung von Narkosetiefe-Indices legt Smith die Limitierung der Testung von Signifikanzen (z.B. Student's t-test, Wilcoxon Test) dar und stellt die Prediction Probability (P_K), die Vorhersagewahrscheinlichkeit, vor [105].

Zur Validierung von einzelnen EEG-Parametern erscheint eine sehr niedrige Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Wert) geeignet, um zwischen wach und bewusstlos zu unterscheiden. Diese Aussage ist jedoch nach Smith und derzeitiger allgemeiner Meinung nach falsch. Der p-Wert kann nicht zwischen wach und bewusstlos aufgrund der Überlappung der Indexwerte bei großen interindividuellen Schwankungsbreiten unterscheiden.

Deshalb wird inzwischen die Vorhersagewahrscheinlichkeit als der "Gold-Standard" beschrieben. Zusätzlich wird die Prediction Probability eingesetzt, um Stufen der Sedierung abzuschätzen und einen Vergleich zwischen einzelnen Indices zu ermöglichen [91]. Im Allgemeinen gilt, je höher der P_K -Wert ist, desto besser kann der untersuchte Index zwischen wach und bewusstlos unterscheiden.

In der hier vorliegenden Studie sind jedoch primär nicht die Aussage und die Vorhersagewahrscheinlichkeit von wach vs. bewusstlos relevant, sondern primär die Beeinflussung der einzelnen EEG-Parameter durch Temperatur bei einer standardisierten kontinuierlichen Narkoseform unabhängig von der Aussage, ob der Patient dabei wach oder bewusstlos ist. Somit handelt es sich hier nicht um die Validierung eines einzelnen EEG-Parameters, sondern isoliert um deren Verhalten abhängig von Temperatur und Hämodynamik bei beschriebener Narkosetechnik. Es konnte also dennoch mit entsprechenden statistischen Tests (wie z.B. Student's t-test, Wilcoxon Test) ohne Evaluierung der Vorhersagewahrscheinlichkeit getestet werden.

5.4 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass bei einer Midazolam-Remifentanyl-Anästhesie mit kontinuierlicher Infusionsrate während der EKZ bei einer milden Hypothermie von 32°C im Vergleich zur Normothermie von 36°C trotz interindividueller Unterschiede keine signifikante Änderung des Bispektralindex im Gegensatz zur Spektralen Eckfrequenz 95 und zur Medianfrequenz stattgefunden hat.

Ein primär nicht erwarteter Anstieg der Spektralen Eckfrequenz 95 und Medianfrequenz während der hypothermen EKZ könnte, wie häufig in der Literatur beschrieben und kritisiert, durch das Fehlen eines monophasischen Verlaufs von Spektraler Eckfrequenz 95 und Medianfrequenz bei einer durch die Hypothermie hervorgerufenen Vertiefung der Narkose mit einem erhöhten Anteil an burst-suppression-Mustern möglich sein.

Eine andere Möglichkeit zur Erklärung der Diskrepanz bei Spektraler Eckfrequenz 95 und Medianfrequenz im Vergleich zum Bispektralindex könnte ein Zusammenhang mit dem signifikanten Unterschied des MAD sein, der durch einen möglichen cerebralen Perfusionsunterschied isolierte Auswirkung nur auf Spektrale Eckfrequenz 95 und Medianfrequenz und nicht auf den BIS besitzen könnte. In diesem Fall würde es bedeuten, dass Spektrale Eckfrequenz 95 und Medianfrequenz bei anzunehmender ähnlicher Narkosetiefe durch den MAD und die cerebrale Perfusion beeinflussbar wären, und sich der BIS unabhängig von diesem Unterschied als ein stabiler Parameter darstellen würde und isoliert die Narkosetiefe überwachen könnte.

6 Zusammenfassung

Mit der Verbesserung der Anästhesie- und Operationstechnik und einer damit verbundenen zunehmenden Sicherheit im operativen Bereich gewannen bisher vernachlässigte Probleme wie z.B. Aspekte der Narkoseführung an Bedeutung. Eines dieser Probleme ist die immer noch existierende intraoperative Wachheit, die sogenannte „awareness“.

Aufgrund zunehmenden wirtschaftlichen Drucks werden kürzere Aufwach-, Wechsel- und postoperative Überwachungszeiten angestrebt. Vor allem in der Herzchirurgie und Polytraumaversorgung wird wegen hämodynamischer Instabilität und in der Geburtshilfe zum Schutz des ungeborenen Kindes eine „flache“ Narkose durchgeführt. Dabei werden erhöhte Inzidenzen an intraoperativer Wachheit beschrieben.

Um Patienten vor zu „flacher“ Anästhesie oder Überdosierung zu schützen, ist ein Narkosetiefe-Monitor zur individuell angepassten Narkosesteuerung von wachsender klinischer Bedeutung.

Inzwischen hat sich auf dem Markt eine Reihe von Narkosetiefe-Monitoren etabliert, die allerdings bis zum heutigen Tag nicht alle gewünschten Anforderungen erfüllen. In vielen Studien ist belegt, dass sich einige Narkosetiefe-Monitore in Teilbereichen der Anästhesie und in Teilanforderungen als valide erwiesen haben. Jedoch sind einerseits auch aktuelle Modelle von Narkosetiefe-Monitoren nicht für alle Narkoseformen bzw. alle Anästhetika validiert oder anwendbar, andererseits sind für Teilbereiche, wie die Kardioanästhesie mit unterschiedlichen Temperaturen und bei der Verwendung neuerer Anästhetika, keine ausreichenden Daten vorhanden.

Auch wenn in mehreren Studien inzwischen festgestellt wurde, dass im Vergleich zu anderen prozessierten EEG-Parametern und evozierten Potentialen die Vorhersagewahrscheinlichkeit der intraoperativen Wachheit durch den Bispektralindex geringer ist, so hat die hier vorliegende Studie bei 38 Patienten gezeigt, dass der Bispektralindex unter einer kontinuierlichen Midazolam-Remifentanyl-Anästhesie eine adäquate Narkoseführung mit ausreichender Narkosetiefe im genannten Temperaturbereich und im Vergleich zu Spektraler Eckfrequenz 95 und Medianfrequenz unabhängig von der Temperatur und MAD widerspiegelt. Ob diese Darstellung der adäquaten Narkosetiefe anhand der interindividuellen Streubreite der untersuchten EEG-Parameter und der somit zu geringen Vorhersagewahrscheinlichkeit auch wirklich eine adäquate Bewusstlosigkeit beinhaltet, das Vorhersehen einer Aufwachreaktion und das Vorliegen von awareness aufzeigen kann, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen und noch nicht abschließend geklärt. Dennoch ist in dieser Studie die intraoperative Kortexaktivität gemessen durch den Bispektralindex im Vergleich zu Spektraler Eckfrequenz 95 und Medianfrequenz für beide Gruppen trotz unterschiedlicher Temperaturen und MAD gleich.

So ist diese Untersuchung ein weiterer Mosaikstein, um Zusammenhänge zur Senkung der Inzidenz von intraoperativer Wachheit, insbesondere während kardiochirurgischer Eingriffe bei den untersuchten Temperaturen, darzustellen.

Dennoch ist es vorstellbar, dass weitere Studien den noch nicht geklärten Ursachen und Zusammenhängen anhand von Plasmaspiegel, cerebralem Blutfluss und gleichem MAD näher kommen.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Alan R, Aitkenhead AR. Awareness during anaesthesia: When is an anaesthetic not an anaesthetic? *Can J Anaesth* 1996; 43:3: 206-211
- (2) Artusio JF. Diethyl ether analgesia: a detailed description of the first stage of ether analgesia in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1954; 111: 343-348
- (3) Bailey PL, Stanley TH. Intravenous opioid anaesthetics. In Miller RD, (ed). *Anaesthesia*. New York, Churchill Livingstone. 1994: 290-387
- (4) Barankay A, Forster N, Tassani P, Braun S, Richter JA. Die Qualität der Remifentanil-Midazolam-Anästhesie: Streßantwort und Bispektralanalyse. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2001;42: 466
- (5) Berger H. Electroencephalogram of man. *Archiv für Psychiatrie* 1931; 94: 19-60
- (6) Bischoff P, Plümer J, Scholz K, Drögemeier G, von Knobelsdorff G, Schulte am Esch J. Einfluß von Remifentanil auf klinische und elektroenzephalographische Parameter der Narkosetiefe während balanzierter Anästhesie mit Propofol, Enflurane oder Isoflurane. *Anaesthesiol Reanimat* 1998; 23/5: 116-123
- (7) Bogetz MS, Katz JA. Recall of surgery of major trauma. *Anaesthesiology* 1984; 61: 6-9
- (8) Bruhn J. Vergleich verschiedener EEG-Parameter: Spektrale Eckfrequenz 95, approximate Entropie und Bispektral-Index. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2003; 44: 17-21
- (9) Bruhn J, Boullion T, Hoeft H, Shafer SL. Artifact robustness, inter- intraindividual baselines stability and rational EEG parameter selection. *Anaesthesiology* 2002; 96: 54-59
- (10) Bürkle H, Dunbar S, van Aken H. Remifentanil a novel, short acting μ -opioid. *Anaesth Analg* 1996; 83: 646-651
- (11) Clark DL, Rosner BS. Neurophysiologic effects of general anaesthetics: The electroencephalogram and sensory evoked responses in man. *Anaesthesiology* 1973; 38: 564-580

- (12) Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M. Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. *Anaesth Analg* 2000; 91: 130-135
- (13) Crawford JS. Principles and practice of obstetric Anaesthesia. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1984: 297
- (14) Davis PJ, Ross A, Stiller RL, Muir KT, McGowan FFX, Gupta SK, Margolis J, Greely WJ. Pharmacokinetics of remifentanil in anaesthetized children 2-12 years of age. *Anaesth Analg* 1995; 80: 93
- (15) Delalande I, Thomas D, Forzy G, Hautecoeur P, Gallois P. Diagnostic importance of middle latency auditory evoked potentials (MLAEP) in multiple sclerosis. *Neurophysiol Clin* 1997; 27: 293-299
- (16) Dershwitz M, Rosow CE, Michalowski P, Connors PM, Hoke JM, Muir KT, Dienstag JL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subject with severe liver disease compared with normal subjects. *Anaesthesiology* 1994; 81: A377
- (17) Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 1997; 78: 180-184
- (18) Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW. Awareness during anaesthesia: A closed claims analysis. *Anaesthesiology* 1999; 90: 1053-1061
- (19) Drummond JC, Brann CA, Perkins DE, Wolfe DE. A comparison of median frequency, spectral edge frequency, a frequency band power ratio, total power and dominance shift in the determination of depth of anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 693-699
- (20) Duthie DJ, Stevens JJ, Doye AR, Baddoo HHK. Remifentanil and coronary artery surgery. *Lancet* 1995; 345: 649-650
- (21) Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacokinet* 1995; 29: 80-94
- (22) Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL. The

- pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anaesthesiology* 1993; 79: 881-892
- (23) Evans JM. Patient's experience of awareness during general anaesthesia, In: Rosen M, Lunn JN (Eds.). *Consciousness awareness and pain in general anaesthesia*. London: Butterworths 1987: 182-192
- (24) Evans JM. Pain and awareness during general anaesthesia. *Lancet* 1987; 2: 1033
- (25) Flaishion R, Lang E, Sebel PS. (2000). Monitoring the Adequacy of Intravenous Anaesthesia. In: Miller RD, (ed). *Anaesthesia*. New York: Churchill Livingstone. 2000: 545-563
- (26) Flashion R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. *Anaesthesiology* 1997; 86: 613-619
- (27) Fragen RJ, Randel GI, Librojo ES, Clarke MY, Jamersom BD. The interaction of remifentanil and propofol to prevent response to tracheal intubation and the start of surgery for outpatient knee arthroscopy. *Anaesthesiology* 1994; 81: A376
- (28) Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GNC. Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 672-678
- (29) Geisler FE, de Lange S, Royston D, Demeyere R, Duthie DJ, Lehot S, Adt M, Dupeyron JP, Mansfield M, Kirkham AJ. Efficacy and safety of remifentanil in coronary artery bypass graft surgery: A randomized, double-blind dose comparison study. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 2003, 17/1: 60-68
- (30) Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med* 1937; 60: 154-166
- (31) Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. *Anaesthesiology* 1997; 86: 836-847

- (32) Goldmann L, Shah MV, Hebden MW. Memory of cardiac anaesthesia. Psychological sequelae in cardiac patients of intraoperative suggestion and operating room conversation. *Anaesthesia* 1987; 42: 596-603
- (33) Gordon PC, Morrell DF, Pamm JD. Total intravenous anaesthesia using propofol and alfentanil for coronary bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 1994; 8: 284-288
- (34) Guedel AE. *Inhalational anaesthesia: a fundamental guide*. New York: Macmillan, 1937
- (35) Gurman GM. Assessment of depth of general anaesthesia. Observations on processed EEG and spectral edge frequency. *Int J Clin Monit Comput* 1994; 11: 185-189
- (36) Halliday A, McDonald WI, Mushin J. Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *Br Med J* 1973; 4: 661-664
- (37) Haydon D, Henry B, Levinson S. The molecular mechanisms of anaesthesia. *Nature* 1977; 268: 356-359
- (38) Hogue C, Camporesi E, Duncalf D, Miguel R, Streisand J, Batenhorst R, Jamerson B, McNeal S. Total intravenous anaesthesia with remifentanil and propofol in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anaesthesiology* 1995; 83: A386
- (39) Hoogegewerf J (1998) Correspondence. *Can J Anaesth* 1998; 45:8: 821-824
- (40) Howie MB, Michelson LG, Hug CC, Porembka DT, Jopling MW, Warren SM, Shaikh S. Comparison of three remifentanil dose-finding regimes for coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 2003; 17/1: 51-59
- (41) Jensen EW, Litvan H, Caminal P, Campos JM, Villar-Landeira J. Comparison of the BIS and the auditory evoked potential index (AAI) during propofol anaesthesia for cardiac surgery. *Anesthesiology*, ASA Annual Meeting, October 14-18, 2000 San Francisco A1370, 2000
- (42) Jensen EW, Litvan H, Caminal P, Fernandez JA, Maestre ML. Comparison of BIS and AEP indices for monitoring hypnotic level during sevoflurane anaesthesia. *EUR J Anaesthesiology* 2000; 17 (Suppl 19): A64
- (43) Jessop J, Jones JG. Conscious awareness during general anaesthesia – What are we attempting to

- monitor? Br J Anaesth 1991; 66: 635-637
- (44) Johansen JW, Sebel PS, Development and clinical application of encephalographic bispectrum monitoring. Anaesthesiology 2000; 93: 1336-1344
- (45) Jones JG, Konieczko K. Hearing and memory in anaesthetised patients (Editorial). BMJ 1986; 292: 1291-1293
- (46) Kapila A, Lang E, Glass P, Sebel P, Shlugman D, Hill A, Wood M, Batenhorst R, Goodman BS. MAC reduction of isoflurane by remifentanyl. Anaesthesiology 1994; 81: A378
- (47) Kazmaier S, Hanekop GG, Buhre W, Weyland A, Busch T Radke OC, Zoelffel R, Sonntag H. Myocardial Consequences of remifentanyl in patients of coronary artery disease. Br J Anaesth 2000; 84/5: 578-583
- (48) Kennedy JA, Bakst H. The influence of emotions on the outcome of cardiac surgery. Bull NY Acad Med 1966; 42: 811-845
- (49) Kihlstrom JF. Implicit memory function during anaesthesia. In: Sebel PS, Bonke B, Winogard E (Eds.). Memory and Awareness in Anaesthesia. Engelwood Cliffs: Prentice Hall, 1993: 10-30
- (50) Kochs E. Kann das EEG einen Beitrag zur Narkosetiefenbestimmung leisten? Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1994; 29: 319-321
- (51) Kochs E. Electrophysiological monitoring and mild hypothermia. J Neurosurg Anaesthesiol 1995; 7: 222-228
- (52) Koren G, Crean P, Klein J, et al. Sequestration of fentanyl by the cardiopulmonary bypass (CPB). Eur J Clin Pharmacol 1984; 27: 51-56
- (53) Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Altmann S Wilhelm W. The NarcotrendTM – a new EEG monitor designed to measure the depth of anaesthesia: A comparison with bispectral index monitoring. Anaesthesist 2001; 50: 921-925
- (54) Lang E, Kapila A, Shlugman D, Hoke JF, Sebel P, Glass P. Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanyl. Anaesthesiology 1996; 85: 721-726

- (55) Lehmann A, Thaler E, Boldt J. Ist es sinnvoll die Narkosetiefe zu messen? – Ein Versuch der Marktübersicht über kommerziell erhältlichen Geräte zur Messung der Narkosetiefe. *Anästhesiolog Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36: 683-692
- (56) Levy. Effect of epoch length on power spectrum analysis of the EEG. *Anaesthesiology* 1987; 66: 489-495
- (57) Libmam R, Wirkowski E, Neystat M, Barr W, Gelb S, Graver M. Stroke associated with cardiac surgery. *Arch Neurol* 1997; 54: 83-87
- (58) Liu WHD, Thorp TAS, Graham SG, Aitkenhead AR. Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1991; 46: 435-437
- (59) Manberg PJ, Zratek D, Kovitch L, Christman L. Awareness during anaesthesia with BIS monitoring. *Anaesthesiology*, ASA Annual Meeting, October 14-18, 2000 San Francisco A1371, 2000
- (60) MacLeod AD, Maycock E. Awareness during anaesthesia and posttraumatic stress disorder. *Anaesth Intens Care* 1992; 20: 378-382
- (61) Maunuksela EL. Haemodynamic response to different anaesthetics during open-heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977; 65: 43
- (62) McLeskey CH. Awareness during anaesthesia. *Can J Anaesth* 1999; 45:5: R80-R83
- (63) Meyer BC, Blacher RS. A traumatic neurotic reaction induced by succinylcholine chloride. *NY State J Med* 1961; 61: 1255-1261
- (64) Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anaesthesia. Facts and feelings. *Anaesthesiology* 1993; 79: 454-464
- (65) Müllges W. Neuropsychologische Veränderungen nach ACVB-Operationen. *Kardiotechnik* 1999; 4: 93-99
- (66) Murkin JM. The role of CPB management in neurobehavioural outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1308-1311

- (67) Ostermann JE, van der Kolk BA. Awareness during anaesthesia and Posttraumatic Stress Disorder. *General Hospital Psychiatry* 1998; 20: 274-281
- (68) Phillips AA, McLean RF, Devitt JH, Harrington EM. Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 1993; 40: 922-926
- (69) Piccone W. Cardiac surgery in the elderly: What have we learned? *Crit. Care Med* 1998; 26: 196-197
- (70) Picton TW, Hillyard SA. Human auditory evoked potentials. II: Effects of attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974; 36: 191-199
- (71) Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials. In: Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974; 36: 179-190
- (72) Pinsker MC. Anaesthesia: a pragmatic construct. *Anaesth Analg* 1986; 65: 819-827
- (73) Plomley F. Operation upon the eye. *Lancet* 1847; 1:134
- (74) Plourde G, Boylan JF. The long-latency auditory evoked potentials as a measure of the level of consciousness during sufentanil anaesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 1991; 5: 577-583
- (75) Plourde G, Picton TW. Long-latency auditory evoked potentials during general anaesthesia: N1 and P3 components. *Anaesth Analg* 1991; 72: 342-350
- (76) Plourde G, Picton TW. The human auditory steady state response during general anaesthesia. *Anaesth Analg* 1990; 71: 460-468
- (77) Prys-Roberts C. Anaesthesia: a practical or impractical construct? *Br J Anaesth* 1987; 11: 1341-1345
- (78) Puri GD. Paradoxical changes in bispectral index during nitrous oxide stimulation. *Br J Anaesth* 2001; 86: 141-142
- (79) Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anaesthesia. *Anaesthesiology* 1998; 89: 980-1002

- (80) Rampil IJ. Anaesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anaesthesiology* 1994; 80: 606-610
- (81) Ranta S, Jussila J, Hynynen M. Recall of awareness during cardiac anaesthesia: Influence of feedback information to the anaesthesiologists. *Acta Anaesth Scand* 1996; 40: 554-560
- (82) Ranta SO, Lauriloa R, Saario J, Ali-Melkkila T, Hynen M. Awareness with recall during general anaesthesia: incidence and risk factors. *Anaesth Analg* 1998; 86: 1084-1089
- (83) Ranta S, Ranta V, Aromaa U. The claims of compensation for awareness with recall during general anaesthesia in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 356-359
- (84) Rosow CE. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of cardiopulmonary bypass. In Gravlee GP, Davis RF, Utley JR (eds.): *Cardiopulmonary bypass: Principles and Practice*. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1993: 207-220
- (85) Russel JF. Comparison of wakefulness with two anaesthetic regimes. *Br J Anaesth* 1986; 58: 965-968
- (86) Russel IF. Auditory perception under anaesthesia. *Anaesthesia* 1979; 34: 211
- (87) Sachs L. *Angewandte Statistik*. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg 1989
- (88) Schneider G, Sebel PS. Monitoring depth of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14 (Suppl. 15): 21-28
- (89) Scholz J, Steinfath M. Ist Remifentanyl ein ideales Opioid für das anästhesiologische Management im 21. Jahrhundert? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996; 31: 592-607
- (90) Scholz J, Steinfath M, Schulz M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 275-292
- (91) Schmidt N, Bischoff P. Neuromonitoring für die Abschätzung der Narkosetiefe. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39: 33-63
- (92) Schuster SV, Bilotta JM, Lutz MW, James MK. Analgesic of the ultrashort acting opioid. GI87084B. *FASEB J* 1991; 5: A860

- (93) Schwender D. Awareness during general anaesthesia – incidence, clinical relevance and monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997; 111: 313-314
- (94) Schwender D, Dauderer M, Klasing S, Finsterer U, Peter K. Power spectral analysis of the electroencephalogram during increasing endexpiratory concentrations of isoflurane, desflurane and sevoflurane. *Anaesthesia* 1998; 53: 335-342
- (95) Schwender D, Dauderer M, Klasing S, Mulzer S, Finsterer U, Peter K. Monitoring intraoperativer Wachzustände. Vegetative Zeichen, isolierte Unterarmtechnik, Enzephalogramm und akustisch evozierte Potentiale. *Anästhesist* 1996; 45: 708-721
- (96) Schwender D, Kaiser A, Klasing S, Peter K, Pöppel E. Midlatency auditory evoked potentials and explicit memory in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesthesiology* 1994; 26: 17-24
- (97) Schwender D, Kaiser A, Peter K, Pöppel E. Midlatency auditory evoked potentials and explicit memory in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesthesiology* 1994; 80: 493-501
- (98) Schwilden H, Schuttler J, Stoeckel H. Closed-loop feedback control of methohexital anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Anaesthesiology* 1987; 67: 341-347
- (99) Sebel PS. Awareness during general anaesthesia. *Can J Anaesth* 1997; 44:5: R124-R127
- (100) Sebel PS. Are our patients listening? *American Society of Anaesthesiologists Newsletter* 1994; 58: 7-9
- (101) Singh H, Matsuki A. Movement response to skin incision: analgesia versus bispectral index and 95% spectral edge frequency. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 610-614
- (102) Skacel M, Knott C, Reynolds R, Aps C. Extracorporeal circuit sequestration of fentanyl and alfentanil. *Br J Anaesth* 1986; 58: 947-949
- (103) Sleight JW, Donovan J. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 659-662
- (104) Smeller B. EEG-basierte Indices zur Detektion von Wachheit während Narkose: Bispektral Index (BIS) und Patient State Index (PSI). Promotionsabdruck. Klinikum rechts der Isar . 2003

- (105) Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the performance of anaesthetic depth indicators. *Anaesthesiology* 1996; 84: 38-51
- (106) Struys M, Versichelen L, Byttebier G, Mortier E, Moerman A, Rolly G. Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. *Anaesthesia* 1998; 53: 4 - 12
- (107) Suzuki M, Edmonds HL, Tsueda K, Malkani AL, Roberts CS. Effect of ketamine on bispectral index and levels of sedation. *J Clin Monit* 1998; 14: 373
- (108) Tempe DK, Siddiquie AR. Awareness during Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 1999; 13/2: 214-219
- (109) Thornton C, Heneghan CP, James MF, Jones JG. Effects of halothane or enflurane with controlled ventilation on auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1984; 56: 315-323
- (110) Thornton C, Heneghan CP, Navaratnarajah M, Bateman PE, Jones JG. Effect of etomidate on the auditory evoked response in man. *Br J Anaesth* 1985; 57: 554-561
- (111) Thornton C, Konieczko KM, Knight AB, Kaul B, Jones JG, Dore CJ, White DC. Effect of propofol on the auditory evoked response and oesophageal contractility. *Br J Anaesth* 1989; 63: 411-417
- (112) Thornton C, Konieczko KM, Jones JG. Effects of surgical stimulation on the auditory evoked response. *Br J Anaesth* 1988; 60: 372-378
- (113) Thornton C. Evoked potentials in anaesthesia. *Eur J Anaesth* 1991; 8: 89-107
- (114) Tracy J. Awareness in the operating room: a patient's view. In: Sebel PS, Bonke B, Winogard E (Eds.). *Memory and Awareness in Anaesthesia*. Engelwood Cliffs: Prentice Hall, 1993: 349-353
- (115) Tunstall ME. Detecting wakefulness during general anaesthesia for cesarean section. *BMJ* 1977; 1: 1321
- (116) Utley JR: Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues. *J Cardiac Surg* 1990; 5: 177-189
- (117) Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S. *Überwachung der Narkosetiefe*. Deutscher Ärzte-Verlag Köln.

2005

- (118) Wilhelm W, Kreuer S. Das interpretierte EEG als Überwachungsverfahren in der Anästhesie. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2003; 44: 8-15
- (119) Weinberger NM, Gold PE, Sternberg DB. Epinephrine enables Pavlovian fear conditioning under anaesthesia. *Science* 1984; 223: 605-607
- (120) Woodbridge P. Changing concept concerning depth of anaesthesia. *Anaesthesiology* 1957; 18: 536-550

8 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

8.1 Tabellen

Tab. 1:	Häufigkeit verschiedener Wahrnehmungsinhalte und/ oder Folgen während/ nach intraoperativer Wachheit
Tab. 2:	Frequenzbereiche des EEG (modifiziert nach [79])
Tab. 3:	Interpretation des BIS (Version 3.0 und höher, modifiziert nach [44])
Tab. 4:	Anteil an intraoperativen Wachheitsphänomenen während kardiochirurgischer Interventionen
Tab. 5:	Messzeitpunkte vor der EKZ
Tab. 6:	Messzeitpunkte während der EKZ (T8 aufgliedert in E1 bis E30)
Tab. 7:	Zeitpunkte nach der EKZ
Tab. 8:	Verteilung Geschlecht
Tab. 9:	Koronargefäßbeteiligung
Tab. 10:	Demographische und allgemeine Daten präoperativ
Tab. 11:	Demographische und allgemeine Daten intraoperativ
Tab. 12:	HF in 1/min.
Tab. 13:	Systolischer RR in mmHg
Tab. 14:	Diastolischer RR in mmHg
Tab. 15:	MAD in mmHg
Tab. 16:	HI
Tab. 17:	HZV in l/min.
Tab. 18:	Temperatur (Nasopharyngealsonde) in °C
Tab. 19:	Temperatur (Blasenkatheter) in °C
Tab. 20:	Fluss der HLM in l/min.
Tab. 21:	MAD während EKZ
Tab. 22:	Temperatur (Nasopharyngealsonde) während EKZ
Tab. 23:	Temperatur HLM (venös)
Tab. 24:	Temperatur HLM (arteriell)
Tab. 25:	pH
Tab. 26:	paO ₂
Tab. 27:	paCO ₂
Tab. 28:	HCO ₃
Tab. 29:	Base excess
Tab. 30:	Hämoglobingehalt
Tab. 31:	Hämatokrit
Tab. 32:	EK-Substitution postop.

Tab. 33:	FFP-Substitution postop.
Tab. 34:	Eigen-FFP-Substitution
Tab. 35:	Intensivmedizinischer Verlauf
Tab. 36:	Postoperative Komplikationen

8.2 Abbildungen

Abb. 1:	Fluss der HLM in l/min.
Abb. 2:	MAD in mmHg während der EKZ
Abb. 3:	Temperaturverlauf (Temperatursonde nasopharyngeal)
Abb. 4:	Temperaturverlauf (venöser Schenkel an der HLM)
Abb. 5:	Temperaturverlauf (arterieller Schenkel an der HLM)
Abb. 6:	BIS-Verlauf (Kanal 1)
Abb. 7:	MF-Verlauf (Kanal 1)
Abb. 8:	SEF-Verlauf (Kanal 1)
Abb. 9:	BIS-Verlauf (Kanal 2)
Abb. 10:	MF-Verlauf (Kanal 2)
Abb. 11:	SEF-Verlauf (Kanal 2)
Abb. 12:	BIS-Verlauf (Kanal 1+2)
Abb. 13:	MF-Verlauf (Kanal 1+2)
Abb. 14:	SEF-Verlauf (Kanal 1+2)
Abb. 15:	BIS-Verlauf während der Aufwärmphase (Kanal 1)
Abb. 16:	MF-Verlauf während der Aufwärmphase (Kanal 1)
Abb. 17:	SEF-Verlauf während der Aufwärmphase (Kanal 1)
Abb. 18:	BIS-Verlauf während der Aufwärmphase (Kanal 2)
Abb. 19:	MF-Verlauf während der Aufwärmphase (Kanal 2)
Abb. 20:	SEF-Verlauf während der Aufwärmphase (Kanal 2)
Abb. 21:	BIS-Verlauf während der Aufwärmphase (Kanal 1+2)
Abb. 22:	MF-Verlauf während der Aufwärmphase (Kanal 1+2)
Abb. 23:	SEF-Verlauf während der Aufwärmphase (Kanal 1+2)
Abb. 24:	BIS-Verlauf während des Aklemmens und Wiederöffnens der Aorta (Kanal 1)
Abb. 25:	MF-Verlauf während des Aklemmens und Wiederöffnens der Aorta (Kanal 1)
Abb. 26:	SEF-Verlauf während des Aklemmens und Wiederöffnens der Aorta (Kanal 1)
Abb. 27:	BIS-Verlauf während des Aklemmens und Wiederöffnens der Aorta (Kanal 2)
Abb. 28:	MF-Verlauf während des Aklemmens und Wiederöffnens der Aorta (Kanal 2)
Abb. 29:	SEF-Verlauf während des Aklemmens und Wiederöffnens der Aorta (Kanal 2)
Abb. 30:	BIS-Verlauf während des Aklemmens und Wiederöffnens der Aorta (Kanal 1+2)
Abb. 31:	MF-Verlauf während des Aklemmens und Wiederöffnens der Aorta (Kanal 1+2)

Abb. 32: SEF-Verlauf während des Aklemmens und Wiederöffnens der Aorta (Kanal 1+2)

Danksagung

Ich danke herzlich allen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben, insbesondere bei

Herrn Prof. Dr. Dipl.-Physiker E. Kochs, Direktor des Instituts für Anaesthesiologie im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, für die Überlassung des Themas.

Herrn Prof. Dr. R. Lange, Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie im Deutschen Herzzentrum München, für die Möglichkeit in seiner Klinik diese Arbeit durchführen zu können.

Herrn Prof. P. Tassani-Prell, Direktor des Instituts für Anästhesiologie im Deutschen Herzzentrum München, für die hervorragende persönliche Betreuung der gesamten Arbeit. Er hat sich in besonderer Weise der Arbeit angenommen und durch seine große Erfahrung sowie freundschaftliche Beratung die Fertigstellung in dieser Form ermöglicht.

Herrn Dr. F. Zaccaria, Dr. A. Barankay, Oberärzte, Herrn Dr. R. Busley, Frau Dr. F. v. Canal, Assistenzärzte im Institut für Anästhesiologie im Deutschen Herzzentrum München, für die Anpassung ihrer alltäglichen Routine an die Studienbedingungen und für die freundschaftliche Mithilfe.

Herrn PD Dr. G. Schneider, Oberarzt im Institut für Anaesthesiologie im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, für die Möglichkeit zur Auswertung der Daten des Neuromonitorings.

Allen Kardiotechnikern des Deutschen Herzzentrums München.

Allen Pflegekräften der Anästhesie des Deutschen Herzzentrums München.

Frau Hollweg vom Statistischen Institut des Klinikums rechts der Isar.

Lebenslauf

Berufspraxis

- Seit Juli `06 Assistenzarzt in dem Institut für Anästhesiologie im Deutschen Herzzentrum München
- Jan. `06 bis Juli `06 Assistenzarzt in der Abt. für Anästhesie im Krankenhaus Agatharied
- Juli `04 bis Dez. `05 Assistenzarzt auf der Intensivstation im Zentrum für Internistische Akutmedizin am Städtischen Krankenhaus München-Harlaching
- April `03 bis März `04 PJ-Student: Anästhesie (Krankenhaus Traunstein), Chirurgie und Innere Medizin, Intensivstation (Krankenhaus München-Harlaching)

Weitere Berufsausbildung

- seit Jan. `06 Fachkundenachweis Rettungsdienst
- seit Jan. `05 Ausbilder als Bergwachtarzt in der Bergwachtbereitschaft München
- seit März `00 Bergwachtmann
- April `00 Luftrettungsassistent
- seit Juli `98 Rettungsassistent (seit Juni `96 Rettungssanitäter)

Studium

- Okt. `04 Approbation
- Mai `04 Drittes Staatsexamen
- April `03 Zweites Staatsexamen
- März `01 Erstes Staatsexamen
- Mai `00 bis Mai `04 Medizinstudium LMU München
- Okt. `96 bis Jan. `00 Medizinstudium an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck (Jan. `00 Physikum)

Schulbildung

- Juli `93 Abitur am Gymnasium in Marquartstein mit Mathematik und Physik als Leistungskurse