

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. N. Roewer  
Vergleichende Untersuchung zur Narkoseinduktion  
mit Propofol, Etomidat und Methohexital und deren Überwachung  
mittels CSM™**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Jana Schlembach**

**aus Münnerstadt**

**Würzburg, November 2013**

**Referent:** Priv.-Doz. Dr. Jens Broscheit

**Koreferent:** Prof. Dr. Arnd Hönig

**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung: 20.03.2015**

**Die Promovendin ist Ärztin.**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>- 1 -</b>
1.1 Definition Narkose .....	- 2 -
1.2 Narkosetiefe .....	- 3 -
1.3 Awareness.....	- 4 -
1.4 ASA-Kriterien.....	- 5 -
1.5 Studienziel.....	- 6 -
<b>2. Methoden, Material</b> .....	<b>- 7 -</b>
2.1 Patienten und Operation.....	- 7 -
2.2 Standardmonitoring .....	- 8 -
2.3 EEG.....	- 8 -
2.4 Cerebral state monitor™ .....	- 10 -
2.5 Propofol (Disoprivan®) .....	- 12 -
2.6 Etomidat (Etomidat-Lipuro®) .....	- 14 -
2.7 Methohexital (Brevimytal®) .....	- 15 -
2.8 Midazolam (Dormicum®).....	- 17 -
2.9 Fentanyl.....	- 18 -
2.10 Unterschiede in der Pharmakokinetik .....	- 18 -
2.11 Muskelrelaxierung .....	- 19 -
2.12 Studienprotokoll.....	- 21 -
2.13 Nachträglicher Ausschluss von Patienten .....	- 24 -
2.14 Statistik.....	- 24 -
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>- 25 -</b>
3.1 Allgemein.....	- 25 -
3.2 Aufteilung nach Geschlecht.....	- 32 -
3.3 Aufteilung nach Alter .....	- 35 -
3.4 Aufteilung nach BMI .....	- 40 -
3.5 Nachinjektion.....	- 43 -
3.6 Optimale Narkosetiefe: .....	- 45 -
3.7 Burst suppression.....	- 46 -

<b>4. Diskussion .....</b>	<b>- 47 -</b>
4.1 Limitationen .....	- 50 -
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>- 52 -</b>
<b>6. Tabellen.....</b>	<b>- 54 -</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>- 60 -</b>

Abkürzungen:

ACTH	=	Adrenocorticotropes Hormon
Ag	=	Chemisches Zeichen für Silber
ASA	=	American Society of Anesthesiologist
BMI	=	Body mass Index in $\text{kg}/\text{m}^2$ (20-24,9 $\text{kg}/\text{m}^2$ = Normalgewicht, 25-29,9 $\text{kg}/\text{m}^2$ = Übergewicht )
Cl	=	Chemisches Zeichen für Chlor
CSI	=	Cerebral state index
CSM	=	Cerebral State monitor™
E	=	Etomidat ( in Tabellen)
EEG	=	Elektro-Enzephalo-Gramm
EKG	=	Elektro-Kardio-Gramm
GABA	=	Gamma-Amino-Butyric-Acid, inhibitorischer Neurotransmitter
Hz	=	Hertz (SI-Einheit für die Frequenz)
KG	=	Körpergewicht
M	=	Methohexital (in Tabellen)
min	=	Minuten
mmHg	=	Millimeter Quecksilbersäule, Maßeinheit
ms	=	Millisekunden
MW	=	Mittelwert
MWU	=	Mann - Whitney - U - Test
NMDA	=	N - Methyl - D - Aspartate

NYHA= New York Heart Association

OAAS = Observers Assessment of Alertness / Sedation

P = Propofol (in Tabellen)

s = Sekunden

TIVA = Totale intravenöse Anästhesie

TOF = Train of Four

v.a. = vor allem

vs = versus

Anmerkung:

Der CSM™ ist ein geschütztes Warenzeichen der Firma *danmeter*. Zur besseren Übersicht wird im folgenden Text auf die Kennzeichnung als Warenzeichen verzichtet

## **1. Einleitung**

Ungefähr 8 Millionen Menschen bekommen in Deutschland jährlich eine Narkose. Hierbei wird meist eine balancierte Narkose angestrebt, die aus einer Kombination aus Prämedikation, intravenösem und inhalativem Anästhetikum, Opioid und einem Muskelrelaxanz besteht. Die Narkoseinduktion erfolgt mittels eines intravenös applizierten Anästhetikums, nach anschließender Maskenbeatmung, Relaxierung und Intubation wird die Narkose über Inhalationsnarkotika aufrechterhalten. Alternativ kann auch die gesamte Narkose durch intravenöse Narkotikagabe erfolgen (= TIVA) [1, 2].

Die Nüchternheit des Patienten vor einer Narkose hat den Zweck eine Regurgitation und Aspiration des sauren Mageninhalts zu vermeiden. Als nüchtern gilt ein erwachsener Patient, der innerhalb von 6 Stunden keine Mahlzeit, innerhalb von 2 Stunden keine klare Flüssigkeit zu sich genommen hat. Diese Nüchternheit kann jedoch nicht bei allen Patienten eingehalten werden, beispielsweise bei dringlichen Eingriffen. Neben anderen Risikofaktoren wie z.B. Adipositas permagna, akutem Abdomen, erhöhtem intraabdominellen Druck, gastroösophagealen Reflux, Störungen der Magenentleerung sowie Schluckstörungen, zählt der nicht nüchterne Patient zu einer Gruppe, bei denen ein rasches Vorgehen bei der Narkoseinduktion erforderlich ist. Um eine pulmonale Aspiration durch Erbrechen oder Regurgitation von Mageninhalt in den Mundraum zu verhindern, wird die sogenannte rapid sequence induction (RSI) durchgeführt. Bei der RSI wird das Mittel zur Schlafinduktion in unmittelbarer Folge zum Muskelrelaxans appliziert, ohne dass sich der Anästhesist versichert, dass der Patient tatsächlich einen ausreichenden Grad der Bewusstlosigkeit erreicht hat. Neben einem schnell wirkendem Muskelrelaxanz, vorzugsweise Succinylcholin, sind eine Oberkörperhochlagerung und eine ausreichende Präoxygenierung vor Narkoseeinleitung erforderlich. Die Maskenbeatmung bis zum Einsetzen der Wirkung entfällt, da hier die Gefahr einer Aufblähung des Magens mit Regurgitation besteht [2].

Dem Anästhesisten stehen heute verschiedene Hypnotika zur Auswahl, aber nicht alle werden den hohen Anforderungen einer RSI gerecht, denn das Medikament muss den Patienten schnell und ausreichend tief sedieren. Die drei gängigsten Narkotika Propofol, Etomidat und Methohexital sollen hier, hinsichtlich dieser Eigenschaften verglichen werden.

### **1.1 Definition Narkose**

Anästhetika führen durch reversible Ausschaltung von Erregungsbildung und Erregungsleitung zur Analgesie, Bewusstseinsverlust und Tonusabnahme der Muskulatur. Abhängig von der Konzentration kommt es zum Funktionsausfall des zentralen Nervensystems in folgender Reihenfolge: Hirnrinde – Mittelhirn – Stammhirn – Rückenmark, bei Überdosierung kann die Medulla oblongata, die die Vitalfunktion steuert, ausfallen. Man unterscheidet Mononarkosen, z.B. nur mit Opiod, von kombinierten Narkosen, die aus mehreren Komponenten bestehen [3, 4].

Für eine optimale Narkose, sollte eine balancierte Anästhesie angestrebt werden. Die verwendeten Pharmaka können in ihrer Dosis reduziert werden und damit auch die unerwünschten Wirkungen, aber dennoch werden die Ziele Analgesie (Opioid), Bewusstseinsverlust (Anästhetika i.v. und inhalativ), Muskelrelaxation und neurovegetative Dämpfung (Benzodiazepine zur Prämedikation) erreicht [5].

Zur Narkoseeinleitung werden Narkotika meist intravenös appliziert, Vorteil ist hier das rasche und exzitationsarme Einschlafen. Ihre Wirkdauer ist allerdings aufgrund der durchblutungsabhängigen Umverteilung auf einige Minuten begrenzt. Zu Beginn erhalten gut durchblutete Organe wie das Gehirn viel Substrat, anschließende Distribution in geringer perfundierte Muskulatur beendet die Wirkung.

Die zur Narkoseaufrechterhaltung genutzten Inhalationsnarkotika sind im Vergleich zu den i.v. applizierten besser steuerbar. Zur ausreichenden Narkosetiefe sind jedoch hohe Konzentrationen notwendig, die wiederum zu Nebenwirkungen führen können [2, 4].



## **1.2 Narkosetiefe**

Erstmals definiert wurde die Narkosetiefe 1847 von Plomley. Eine klinische Einteilung erfolgte dann 1937 nach Guedel in vier Phasen: Analgesie, Exzitation, Toleranz, Asphyxie. 1957 unterschied Woodbridge vier Komponenten: sensorische und motorische Blockade, vegetative Reflexdämpfung und Bewusstseinsausschaltung [6]. Diese Erkenntnisse trugen zum heutigen Verständnis der Narkose bei, die aus der Summe der Wirkungen einzelner Medikamente entsteht. Dennoch existiert bis heute keine allgemeingültige Definition [7, 8].

Die verschiedenen Narkosestadien werden oft in Sekunden durchlaufen, daher ist die Beurteilung der Narkosetiefe anhand klinischer Zeichen wenig geeignet. Die Einteilung nach Guedel erfolgte außerdem für die Ethernarkose, da heute jedoch verschiedene Medikamente, mit spezifischen Wirkungen eingesetzt werden, muss eine andere Methode zur Messung der Narkosetiefe genutzt werden [9]. Heute dient das EEG, neben hämodynamischen Parametern zur Überwachung der Narkose [10]. Deshalb werden immer neue Neuromonitore entwickelt, die durch Messparameter die Funktion des Gehirns, als Sitz des Bewusstseins, erfassen sollen [2, 11, 12].

Die Überwachung der Narkosetiefe gehört zu den Aufgaben der Anästhesie [13]. Bei zu flacher Narkose, können beispielsweise intraoperative Ereignisse wahrgenommen werden, der Patient kann auf Schmerz reagieren oder schlimmsten Falles sogar erwachen. Eine zu tiefe Sedierung, kann eine hämodynamische Instabilität mit Tachykardie und Blutdruckanstieg zur Folge haben. Die zu hohe Dosis an Narkotika führt zum postoperativen Überhang und verlängert dadurch die Liegedauer im Operationssaal und eventuell auch auf der Aufwachstation. Über eine adäquate Narkoseführung kann auch die Dosis der einzelnen Medikamente spezifisch an jeden Patienten angepasst werden. Über die individuelle Reduzierung der Medikamentendosis und die kürzeren Wechselzeiten nach Operationen, die durch die bedarfsgerechte Narkoseführung entstehen, können Kosten eingespart werden. Eine adäquate Überwachung der Narkosetiefe liegt also nicht nur im medizinischen Interesse, sondern auch im wirtschaftlichen [14-16].

### **1.3 Awareness**

Ziel der Anästhesie ist eine ausreichende Narkosetiefe und das Vermeiden intraoperativer Awareness.

Man unterscheidet vier Stufen intraoperativer Wachphänomene: Die niedrigste ist keine Wachheit, die nächste Stufe ist die unbewusste Wachheit mit Amnesie, danach die bewusste Wachheit mit Amnesie und schließlich die bewusste Wachheit ohne Amnesie mit / ohne Schmerzerleben. Gefahren einer zu flachen Narkose sind die Reaktion auf Schmerz und Wahrnehmung intraoperativer Ereignisse. Insbesondere akustische Reize können wahrgenommen werden und ins Kurzzeitgedächtnis eintreten. Bei längerem Einwirken (> 45 s) kann es zur Reizkonsolidierung kommen und damit zu einer Speicherung im Langzeitgedächtnis [17].

Die Inzidenz intraoperativer Wachheit wird je nach Studie auf 0,1 - 0,2 Prozent geschätzt. Sie tritt vor allem bei hypnotikafreien Techniken auf (z.B. Opioidmononarkose). Die Patienten berichten häufig von auditorischen Wahrnehmungen, Lähmungs- und Schmerzempfindungen, aber auch das Gefühl der Hilflosigkeit und Panik sind nicht selten. Einige Patienten entwickelten sogar posttraumatische Belastungsstörungen. Die Wachheit ist also eine sehr ernstzunehmende Komplikation in der Anästhesie. Bei geringstem Anzeichen für intraoperativer Reizwahrnehmung, muss umgehend eine Nachinjektion des Hypnotikums erfolgen, um zumindest die Speicherung im Langzeitgedächtnis und damit die postoperative Erinnerung zu verhindern [18, 19].

Präventiv sollten immer eine Prämedikation erfolgen, Hypnotika zum Einsatz kommen und die Muskelrelaxierung erst bei ausreichender Narkosetiefe vorgenommen werden, da von Patienten berichtet wurde, dass diese noch nicht tief genug schliefen, aber das Relaxanz schon wirkte [19].

Außerdem sollen Neuromonitore zur Überwachung verwendet werden, da diese rechtzeitig auf steigende Hirnaktivität hinweisen können und so der intraoperativen Wachheit vorbeugen [16].

#### **1.4 ASA-Kriterien**

Die Einteilung der Patienten, bei denen eine Narkose durchgeführt werden soll erfolgt durch die sogenannte ASA - Score. Die Klassifikation wurde von der American Society of Anesthesiologist 1963 eingeführt und teilt die Patienten, aufgrund ihres körperlichen Zustands, in Risikogruppen von 1 - 6 wie folgt ein:

ASA 1 = völlig gesunder Patient

ASA 2 = leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung z.B.  
leichtes Asthma oder gut eingestellter Hypertonus  
→ Keine Erhöhung des Narkose - oder Operationsrisikos zu erwarten

ASA 3 = schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung z.B.  
dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz NYHA II  
→ Erhöhung des Narkose-und Operationsrisikos wahrscheinlich

ASA 4 = schwere anhaltende lebensbedrohliche Allgemeinerkrankung oder Erkrankung, die eine intensive Behandlung erfordert, z.B. akuter Myokardinfarkt, wesentliche Einschränkung der täglichen Aktivitäten  
→ Erheblicher Risikofaktor für Narkose und Operation

ASA 5 = Moribund, Tod innerhalb von 24 Stunden mit oder ohne Operation zu erwarten

ASA6 = ein hirntoter Patient, dessen Organe für eine Organspende entnommen werden sollen

Nach einigen Voruntersuchung wie Anamnese, körperlicher Untersuchung, EKG und Labor legt der Anästhesist das Narkoserisiko fest, hier besteht ein relativ breiter subjektiver Ermessensspielraum [2, 20].

### **1.5 Studienziel**

Zur Narkoseinduktion stehen heute zwar verschiedene Anästhetika zur Verfügung, eine RSI stellt jedoch besondere Anforderungen an das Narkotikum, um den Patienten so wenig wie möglich zu gefährden. Zur Vermeidung der Aspiration sollte die Substanz möglichst schnell wirken, aber trotzdem für eine ausreichende Narkosetiefe sorgen, um Wachheitserlebnisse bei der Narkoseeinleitung zu verhindern. Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, bei welchem der gängigen Hypnotika die Wirkung am schnellsten eintritt und welches zum tiefsten Schlaf führt. Verglichen wurden Propofol, Etomidat und Methohexital in standardisierter Dosis, bei der Narkoseinduktion.

## **2. Methoden, Material**

### **2.1 Patienten und Operation**

Die Studie erfolgte mit Zustimmung der Ethikkommission der Universität Würzburg. Die Teilnehmerzahl wurde mit Hilfe einer Poweranalyse auf 60 Personen festgelegt, jeweils 20 Personen pro Hypnotikum. Bei allen Patienten wurde eine elektive Operation in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Würzburg durchgeführt. Am Präoperativen Tag erfolgte die Aufklärung über den Studienverlauf sowie die Narkose mündlich und schriftlich, alle Patienten haben der Teilnahme schriftlich zugestimmt. Die Operation selbst ist unerheblich, da die Datenerhebung schon zuvor beendet wurde und die Narkose nach Intubation frei an die jeweiligen Erfordernisse angepasst werden konnte. Einschlusskriterien waren Volljährigkeit, Durchführung einer elektiven Operation mit Durchführung einer Intubationsnarkose und Klassifikation in ASA - Gruppe 1 oder 2. Im Gesamten wurden 14 Patienten als ASA 1 und 46 als ASA 2 klassifiziert. Hier sollte man darauf hinweisen, dass alleiniger Nikotingenuss bereits zur Klassifizierung als ASA 2 führte. Ausschlusskriterien waren anamnestisch bekannter Reflux und ein Body-Mass-Index > 30 um die Gefahr einer intraoperativen Aspiration und Probleme bei der Intubation zu vermeiden [21]. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, mit zerebrovaskulären oder zentralnervösen Erkrankungen, die Veränderungen im EEG auslösen können, mit bekanntem Missbrauch zentralwirksamer Drogen oder mit bestehende Kontraindikationen gegen eines der drei Hypnotika. Die Zuordnung des Hypnotikums zum Patienten erfolgte randomisiert, die Patienten selbst wussten nicht welches Medikament sie verabreicht bekamen. Insgesamt nahmen 36 Männer und 24 Frauen im Alter von 20 - 69 (Mittelwert 47,92 +/- 14,24) Jahren an der Studie teil. Das durchschnittliche Gewicht der Patienten betrug 74,67 kg (+/- 11,44) bei einer mittleren Größe von 172,22 cm (+/- 7,33), daraus ergab sich ein durchschnittlicher BMI 24,98 kg/m<sup>2</sup> (+/- 2,67).

Die genaue Verteilung der Patienten auf die drei Hypnotika ist folgender Tabelle zu entnehmen.

**Tabelle 1: Stichprobenzusammensetzung**

	<b>Propofol</b>	<b>Etomidat</b>	<b>Methohexital</b>
<b>Geschlecht:</b>	m:13 w: 7	m:14 w: 6	m: 9 w:11
<b>Alter in Jahren:</b>	45 (+/- 13,75)	53,8 (+/- 14,34)	44,95 (+/- 13,41)
<b>Gewicht in kg:</b>	74,3 (+/- 10,56)	74,05 (+/- 13,09)	75,65 (+/- 11,04)
<b>Größe in cm:</b>	172, 75 (+/- 6,50)	172,15 (+/- 6,53)	171,75 (+/- 9,17)
<b>BMI kg/ m<sup>2</sup></b>	24,85 (+/- 2,20)	24,55 (+/- 3,35)	25,55 (+/- 2,33)
<b>ASA</b>	ASA1: 10x ASA2: 10x	ASA1: 2x ASA2: 18x	ASA1: 2x ASA2: 18x

Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Teilnehmern der verschiedenen Gruppen vor.

## **2.2 Standardmonitoring**

Während einer Narkose ist eine ständige Überwachung der Vitalparameter obligat, neben einem Drei - Elektroden - EKG, kommen indirekte Blutdruckmessung und Pulsoxymeter zum Einsatz. Über die Beatmungsmaschine wird der CO<sub>2</sub> - Gehalt der Ausatemluft gemessen, um so eine optimale Lungenventilation sicher zu stellen. Veränderungen der Parameter können auf Komplikationen während der Narkose hindeuten [2].

## **2.3 EEG**

Das EEG dient zur Messung der Summenaktionspotentiale kortikaler Neurone, die von tiefer liegenden Strukturen, wie thalamischen Neuronen, modifiziert werden. Die Potentialänderungen können von der Schädeloberfläche, mittels Elektroden abgeleitet werden [22].

Das Zielorgan der Allgemeinanästhesie ist das Gehirn, daher liegt es nahe das EEG als Überwachungsverfahren für die Aktivität des Kortex einzusetzen. 1937 wurden erstmals die Auswirkungen der Narkose auf das EEG beschrieben.

Faulcauer konnte 1952 nachweisen, dass das EEG - Muster mit der Ätherkonzentration korreliert [23].

In Ruhe bei geschlossenen Augen dominiert ein  $\alpha$ -Rhythmus (8 - 13 Hz, Spannung 10 - 50  $\mu$ V), bei Einleitung der Narkose kommt es zur Desynchronisation und einem höher frequenten  $\beta$  - Rhythmus (13 - 30 Hz). Mit zunehmender Narkosetiefe nimmt dann die EEG - Aktivität ab und es kommt zur Synchronisation (v.a.  $\delta$  - Wellen hoher Amplitude mit 0,5 - 4 Hz). Eine weitere Vertiefung führt zur sogenannten „burst suppression“, bei der kurze Phasen elektrischer Stille gefolgt von kurzen Phasen mit niedriger Frequenz und hoher Amplitude auftreten. Im tiefsten Stadium zeigt sich ein isoelektrisches EEG (Nulllinie) [11, 24].

Für die intraoperative Überwachung wurden Monitore entwickelt, die das Roh - EEG prozessieren und so Aufschluss über die Narkosetiefe geben können [25]. Die computergestützte Verarbeitung und Aufzeichnung auf einen Bildschirm ermöglichen es zerebrale Störungen rasch zu erkennen. Kumulative Effekte der Narkotika, die zu unbeabsichtigter Narkosevertiefung führen, sind ebenfalls erkennbar und somit vermeidbar [26].

Ein Wechsel der EEG - Bilder geschieht nicht abrupt, sondern sie laufen zeitweise nebeneinander. Stresssituationen führen zu Abweichungen der Grundaktivität im EEG. Intraoperative zerebralschädigende Einflüsse zeigen sich im steady state als abrupte Frequenzverlangsamung. Die Zunahme der Frequenzreduzierung entspricht dem Ausmaß der Schädigung. Sind die Störfaktoren besonders ausgeprägt, tritt eine Amplitudenreaktion hinzu [27].

Auch kurzfristige hypoxämische Einflüsse auf das Gehirn werden eher und deutlicher angezeigt, als durch klinische Parameter oder durch Herz-Kreislaufmonitore [28].

Die EEG-Veränderungen durch Medikamente hängen vom Ausgangs - EEG des Patienten ab. Zentral wirksame Benzodiazepine führen zu typischen EEG - Veränderungen, wie Aktivitätssteigerung im  $\beta$  - Bereich und Reduktion im  $\alpha$  - Bereich [11].

Die sedierenden, gelegentlich euphorisierenden oder dysphorisierenden Eigenschaften der Analgetika, lassen sich zwar im EEG nachweisen, aber ein Ausschluss oder Vorhandensein der Analgesie ist nicht ersichtlich [11,28].

Barbiturate führen während der Substanzanflutung zur Aktivierung der  $\beta$  - Wellen und zum raschen Abbau der  $\alpha$  - Ruheaktivität. Die Narkosevertiefung zeigt sich durch Zunahme der hohen langsamen  $\delta$  - und  $\theta$  - Wellen. Bei Überdosierung kommt es zur burst suppression.

Etomidat führt zu ähnlichen Veränderungen, mit Verlagerung zu niedrigen Frequenzbereichen [11, 28].

Sowohl depolarisierende als auch nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien zeigen keine sichtbaren Veränderungen im EEG, da sie nicht zentral wirksam sind. Sie unterdrücken jedoch bewegungsbedingte Artefakte im EEG - Bild [11, 29].

#### 2.4 Cerebral state monitor™



**Abb. 1: Der CSM™**

Der CSM (Abb. 1) ist ein Neuromonitor, der das Roh-EEG über drei Elektroden (Abb. 2) an Stirn (weiß), Schläfe (grün) und Mastoid (schwarz) mit einem Verstärker aufnimmt, dieser gewährleistet ein Signal mit sehr geringer Störung. Artefakte fließen nicht in die CSI (cerebral state index)-Berechnungen mit ein, da sie von speziellen Artefakt-Algorithmen erkannt werden.





**Abb. 2: Platzierung der Elektroden am Kopf eines Probanden**

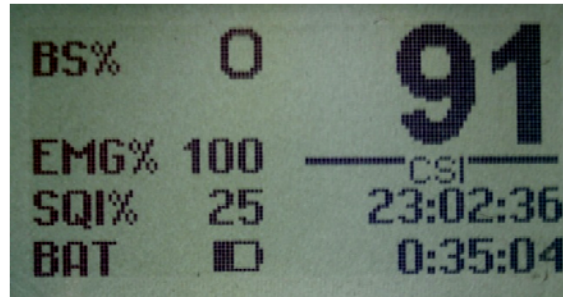
Der CSM analysiert den Frequenzgehalt des EEG-Signals. Die Energieverhältnisse  $\alpha$  und  $\beta$  zeigen während der Anästhesie eine Verlagerung zu tieferen Frequenzen. Ein separater Parameter ( $\beta - \alpha$ ) analysiert das Verhältnis der beiden Größen. Zusätzlich wird die Anzahl der „burst suppression“ innerhalb von je 30 Sekunden gemessen. Alle vier Parameter werden innerhalb weniger Sekunden über einen Neuro - Fuzzy - Logic - Prozessor zum CSI umgerechnet. Dieser Parameter ändert sich proportional zur Narkosetiefe [30, 31]. Der CSI aktualisiert sich jede Sekunde. Er bewegt sich auf einer Skala von 0 - 100, eine Einheit gibt es nicht.

CSI von 90 - 100 entspricht einem wachen Patienten, bei 80 - 90 wird er schläfrig. 60 - 80 spiegelt eine leichte Anästhesie wieder, während Werte von 40 - 60 einer adäquaten Narkose zugeordnet werden. Zwischen 10 und 40 treten vermehrt burst suppression auf, 0 - 10 bedeuten ein annäherndes Koma, unter 3 ist das EEG isoelektrisch. Der CSM berücksichtigt keine Frequenzen unter 6 Hz [30]. Der CSM eignet sich im Vergleich mit anderen Neuromonitoren besonders zur Darstellung tieferer Narkoselevel und stellt eine preislich günstigere Alternative dar [32, 33].

Neben dem EEG werden auch EMG (Elektromyogramm), burst suppression (BS), SQI (Signalqualitätsindex) und Elektronenimpedanz ermittelt. Für eine zuverlässige Messung sind geringe Sensorimpedanzwerte  $< 3 \text{ k}\Omega$  Voraussetzung, optimal wäre  $< 1 \text{ k}\Omega$ . Der Monitor verfügt über eine Spitzenwert-

unterdrückungsanzeige, die den Prozentsatz der BS während der letzten 30 Sekunden des EEG - Signals zeigt [34].

In der Studie wurde das Modell CSM 2 verwendet, die Displayanzeige ist in nachfolgender Abbildung zu sehen.



**Abb. 3: Display des CSM**

Die Seite auf der die Elektroden aufgebracht werden, ist für die Messung nicht relevant, da zwischen beiden Seiten eine hohe Korrelation besteht [35].

Die Sensoren sollten an die Stirnmitte, Schläfe und Mastoid platziert werden und nicht mehr als 2 cm vom vorgegebenen Bereich abweichen, am besten jedoch so weit wie möglich vom Operationsgebiet entfernt. Um Kosten zu sparen, wäre auch eine Messung mit herkömmlichen EKG-Elektroden möglich [36, 37].

Die CSI-Werte geben, entsprechend dem OAAS-Score die Stadien der Narkosetiefe gut wieder [38]. Der CSM ist auch für Narkosen in der Pädiatrie ein gutes Instrument zur Messung der Schlafentiefe z.B. bei Untersuchungen, um rechtzeitig auf eventuelle Komplikationen reagieren zu können [39, 40].

### **2.5 Propofol (Disoprivan®)**

Propofol ist ein rasch und kurz wirksames Hypnotikum, ohne analgetische Komponente. Es ist heute das meist genutzte Mittel zur Narkoseinduktion, ist aber auch zur Narkoseaufrechterhaltung bei einer TIVA geeignet. Als Vorteil gilt ein angenehmes Einschlafen und das Ausbleiben postanästhetischer Übelkeit und Erbrechen.

In den handelsüblichen Präparaten ist Propofol in einer Lipidemulsion (Sojaöl) gelöst und besitzt daher ein milchig-weißes Aussehen. Die zur Induktion empfohlene Bolusdosierung von 1,5 - 3 mg/kg Körpergewicht bewirkt einen Bewusstseinsverlust nach 25 - 40 s, die Wirkdauer beträgt 5 - 8 min [2].

### Erwünschte und unerwünschte Wirkungen:

Die hypnotische Wirkung entsteht durch die Bindung an die  $\beta$  - Untereinheit des GABA<sub>A</sub> - Rezeptors und den dadurch verstärkten Cl<sup>-</sup> - Ioneneinstrom sowie die Hemmung des NMDA - Rezeptors.

Propofol vermindert die globale Hirndurchblutung und den zerebralen Sauerstoffverbrauch und führt zur Hirndrucksenkung sowohl bei normalem, als auch bei erhöhtem Hirndruck.

Die Herzfrequenz steigt meist leicht an, bei geriatrischen Patienten und unter kontinuierlicher Infusion kann es jedoch zu Bradykardie kommen. Der systolische Blutdruck fällt im Mittel um 10-20 mmHg, der diastolische um 5-15 mmHg, verursacht durch die negativ inotropische Wirkung. Das Herzzeitvolumen sinkt v.a. bei geriatrischen Patienten und bei bestehenden Herzerkrankungen, hier sollte deshalb die Dosis reduziert werden.

Intravenös appliziert führt Propofol meist zu einer vorübergehenden Apnoe von etwa einer Minute [2, 42]:.

### Pharmakokinetik:

98 % sind im Plasma an Proteine gebunden, die Verteilungshalbwertszeit beträgt 1 - 8 min, das Verteilungsvolumen 3 - 10 l/kg. Das Narkotikum wird zum größten Teil in der Leber konjugiert und die Metaboliten über die Niere ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 1,5 - 12,4 Stunden, die Clearance 20 - 30 ml/kg/min [2,42].

### Nebenwirkungen:

Ein lokaler Schmerz tritt v.a. bei Injektion am Handrücken (30 %), weniger in der Ellenbeuge (6 %) auf. Dieser kann durch Verwendung der Propofol – Fett - Emulsion vermindert werden.

Nicht selten werden lebhaftere Träume beschrieben, teils mit sexuellen Phantasien bei Abklingen der Wirkung.

Exzitatorische Phänomene werden in bei 14 % beschrieben, selten kommt es zu Krampfanfällen.

Sehr selten kommt es zum Propofol - Infusions-Syndrom durch Akkumulation bei Dauerinfusion, v.a. bei Kindern unter 16 Jahren [2,42].

#### Kontraindikationen:

Bei Kardiovaskulärer Insuffizienz, Hypovolämie und in der Schwangerschaft und Stillzeit sollte auf Propofol verzichtet werden. Ebenfalls ist eine längere Sedierung im Rahmen einer Intensivbehandlung mit Propofol bei Kindern unter 16 Jahren nicht geeignet [2, 41].

#### **2.6 Etomidat (Etomidat-Lipuro®)**

Etomidat ist ein potentes rasch wirksames Anästhetikum, ohne analgetische Eigenschaften. Es wird zur Narkoseeinleitung verwendet, mit der empfohlenen Dosis von 0,15 - 0,3 mg/kg Körpergewicht [2].

#### Erwünschte und unerwünschte Wirkungen:

Der hypnotische Effekt wird durch Dämpfung der Formatio reticularis, durch GABA - mimetischen Effekt erzielt. Die Wirkung kann durch einen GABA - Antagonisten aufgehoben werden. Nach circa einer Minute ist der maximale Blutspiegel erreicht und der Schlaf tritt ein, nach zwei bis drei Minuten ist der Patient wieder ansprechbar.

Etomidat ist das Narkotikum mit der geringsten Herzkreislaufwirkung. Bei gesunden Patienten kommt es zu keiner wesentlichen Änderung der Herzfrequenz und des Schlagvolumens. Die Koronardurchblutung steigt um 20 % an. Bei Herzerkrankungen muss aber auch hier mit einer Beeinträchtigung der Herzfunktion und einem Blutdruckabfall gerechnet werden.

Atemzeitvolumen und Atemminutenvolumen sinken um 20 %, die Atemfrequenz steigt, es kann zu einem Atemstillstand für 15 - 30 Sekunden kommen [2,42].

#### Pharmakokinetik:

75 % sind im Plasma an Eiweiß gebunden, die Verteilungshalbwertszeit beträgt 2 - 4 min, bei einem Verteilungsvolumen von 2,5 - 4,5 l/kg. Ein Gleichgewicht zwischen Blut und Gehirn stellt sich rasch ein, aber auch zwischen Blut und

anderen gut durchbluteten Organen. Durch die rasche Umverteilung sinkt der Plasmaspiegel bereits in der ersten Minute nach der Injektion wieder ab.

Die Metabolisierung erfolgt hepatisch, die Ausscheidung zu 75 % renal und 13 % über den Fäces. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2,6 - 3,5 Stunden, die Clearance von 18 - 25 ml/kg/min kann durch Fentanylgabe gesenkt werden [2,42].

#### Nebenwirkungen:

Etomidat mindert die endogene Cortisolsynthese. Bereits bei der Einleitung kommt es zur Abnahme der Plasmacortisol - und Aldosteronkonzentration, auch nach einer Stunde reagiert die Nebenniere nicht auf einen ACTH - Stimulus. Deshalb ist Etomidat nicht zur Langzeitanwendung geeignet.

Injektionsschmerz tritt mit 30 – 80 % häufig auf, kann aber durch das Emulgieren der Substanz in Fett umgangen werden (Etomidat-Lipuro®). Myoklonien und Dyskinesien, die die Maskenbeatmung erschweren können, werden durch vorherige Gabe von Opioiden oder Benzodiazepinen reduziert. Bei 10 % werden Husten und Schluckauf beobachtet [2,42].

#### Kontraindikationen:

Eine spezifische Kontraindikation gibt es nicht, in der Schwangerschaft sollte auf eine strenge Indikationsstellung geachtet werden. Bei Kindern unter 6 Jahren ist es wegen lokaler Reizung kontraindiziert [2].

### **2.7 Methohexital (Brevimytal®)**

Methohexital ist ein kurzwirksames Barbiturat, ebenfalls ohne analgetische Wirkung. Auch hier ist der anästhetische Effekt auf die Hemmung der Formatio reticularis im Hirnstamm zurückzuführen.

Die Wirkung tritt bei empfohlener Dosis von 1 - 1,5 mg/kg Körpergewicht nach 20 - 30 s ein, nach 40 s nimmt die Tiefe der Narkose noch einmal zu und flacht dann rasch ab. Die Wirkdauer beträgt 5 - 6 min [2].

### Erwünschte und unerwünschte Wirkungen:

Die Herzkreislauffunktion wird dosisabhängig beeinträchtigt, ein Blutdruckabfall, der durch langsame Injektion abgeschwächt werden kann, ist bei gesunden Patienten meist ohne klinische Bedeutung, bei Herzerkrankungen, Hypovolämie, Hypertonie ist er ausgeprägter. Kompensatorisch kommt es zu einem reflektorischen Herzfrequenzanstieg, der wiederum einen erhöhten Energiebedarf des Myokards bewirkt. Durch die negativ inotrope Wirkung sinkt das Schlagvolumen. Das Herzzeitvolumen wird aufgrund der negativen Inotropie, der venösen Dilatation (venöses Pooling) und der Sympathikotonussenkung vermindert. Herzrhythmusstörungen werden vermutlich durch eine Atemdepression mit nachfolgender Hyperkapnie ausgelöst.

Erhöhter Vagotonus löst vor allem bei flacher Anästhesie Husten, Laryngo- und Bronchospasmus aus. Letzterer kann durch Gabe eines Inhalationsnarkotikums beseitigt werden.

Methohexital beschleunigt den Metabolismus zahlreicher Pharmaka und endogener Substanzen, wie Steroidhormone, Cholesterin etc. durch Induktion mikrosomaler Enzyme in der Leber. Diese Induktion führt unter anderem zur gesteigerten Synthese von Porphyrinen und kann so bei akuter intermittierender Porphyrie einen tödlichen Anfall auslösen [2, 42].

### Pharmakokinetik:

Durch seine hohe Lipidlöslichkeit überwindet Methohexital die Blut – Hirn - Schranke rasch und führt innerhalb einer Kreislaufzeit zum Schlaf. Durch die hohe Lipidlöslichkeit und den geringen Ionisationsgrad, stellt sich innerhalb einer Minute ein Gleichgewicht zwischen Plasma und Gehirn ein. Die Substanz ist zu 65 – 75 % an Plasmaprotein gebunden und verteilt sich in zwei gleichzeitig beginnenden Phasen mit einem Verteilungsvolumen von 2,2 l/kg. Zum einen eine rasche Verteilung in stark durchblutete Gewebe wie Gehirn, Herz, Leber und Niere mit einer Verteilungshalbwertszeit von 5,6 Minuten. Zum anderen eine langsame Distribution (HWZ 58,3 min) in Muskel, Fett- und Bindegewebe, Knochen, Lunge und Haut. Bei adipösen Patienten ist die

Verteilungshalbwertszeit aufgrund der erheblichen Speicherung im Fettgewebe verlängert. Je rascher injiziert wird, desto geringer ist der Anteil, der in der Zwischenzeit aus dem zentralen Kompartiment in andere umverteilt wurde, aber desto stärker sind auch die kardiovaskulären Nebenwirkungen und das Risiko für eine Histaminfreisetzung steigt. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 3,9 Stunden, die Clearance 10,9 ml/kg/min [2,42].

Nebenwirkung:

Eine arterielle Injektion führt zu Gefäßspasmen mit heftigem Schmerz und kann Gewebnekrosen verursachen. Es sollte eine sofortige Injektion von 0,9 % NaCl-Lösung zur Verdünnung und Lidocain zur Vasodilatation erfolgen. Nach rascher Injektion treten gelegentlich exzitatorische Phänomene auf. Selten werden allergische Reaktionen ausgelöst [2,42].

Kontraindikationen:

Methohexital darf nicht angewendet werden, bei akuter, intermittierender Porphyrie und Porphyria variegata, bei Hypovolämie, dekompensierter Herzinsuffizienz, akutem Myokardinfarkt und Status asthmaticus [2].

***Tabelle 2: Pharmakokinetik der verwendeten Hypnotika***

	<b>Propofol</b>	<b>Etomidat</b>	<b>Methohexital</b>
Plasmaeiweißbindung:	98%	75%	65-75%
Verteilungshalbwertszeit:	1-8 min	2-4 min	rasch: 5,6 min langsam: 58,3 min
Verteilungsvolumen:	3-10 l/kg	2,5-4,5 l/kg	2,2 l/kg
Eliminationshalbwertszeit:	1,5-12,4 h	2,6-3,5 h	3,9 h
Clearance:	20-30 ml/kg/min	18-25 ml/kg/min	10,4 ml/kg/min

[2, 42]

**2.8 Midazolam (Dormicum®)**

Midazolam ist ein kurzwirksames Benzodiazepin, das auf Grund seiner amnestischen, sedativen und hypnotischen Wirkung gerne als Kurzhypnotikum in der Anästhesie eingesetzt wird. Durch die zusätzlich anxiolytische

Komponente, die für Entspanntheit und Gleichgültigkeit vor der Operation sorgt, eignet sich das Medikament sehr gut zur Prämedikation. Über die Bindung am GABA - Rezeptor im ZNS, wird die Öffnung der Chlorid - Kanäle verlängert und die inhibitorische Wirkung des Transmitters GABA verlängert. Die Wirkung ist selbstlimitierend. Das Arzneimittel besitzt eine große therapeutische Breite und eine relativ geringe Toxizität. Die Metabolisierung erfolgt hepatisch und ist im höheren Alter und bei Lebererkrankungen verzögert. Nach einer Hydroxylierung in der Leber zu inaktiven Metaboliten, erfolgt die Ausscheidung über die Niere. Die lipophile Substanz wird gut resorbiert und führt durch die schnelle Anflutung im Gehirn zu einer anterograden Amnesie.

Die Prämedikation sollte 20 - 45 Minuten vor der Operation erfolgen, mit einer Dosis von 3,75 - 7,5 mg per os [42].

## **2.9 Fentanyl**

Fentanyl zählt zu der Gruppe der Opioidanalgetika und besitzt eine ~ 125fach höhere analgetische Potenz als Morphin. Als reiner Agonist besitzt es eine niedrige Affinität zum  $\kappa$  - Rezeptor und eine hohe Affinität zum  $\mu$  - Rezeptor. Erstes führt zur Sedierung und zweites zur Analgesie, aber auch zur Atemdepression. Das Medikament ist gut lipidlöslich und führt daher zu einer raschen Anflutung im ZNS, die Wirkdauer beträgt 20 - 30 Minuten. Auf Grund der Umverteilung in weniger gut durchblutete Gewebe, wie Muskulatur und Fettgewebe, führt eine Nachinjektion oder kontinuierliche Gabe zur Kumulation und damit erheblich verlängerten Wirkung.

Neben Atemdepression zählen Muskelrigidität, Bradykardie und Hypotonie zu den Nebenwirkungen.

Anwendung findet das Opioid vor allem in der Narkoseeinleitung, da hier die Bereitschaft zur Beatmung besteht und die Muskelrigidität mit einem Muskelrelaxanz durchbrochen werden kann. Die empfohlene Dosis beträgt hier 3  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ . Intraoperativ wird es, auf Grund der Überhangproduktion, durch kurzwirksamere Opioide ersetzt [42].

## **2.10 Unterschiede in der Pharmakokinetik**

Bezüglich Pharmakokinetik und Metabolismus bestehen einige geschlechtsspezifische Unterschiede [43, 44]. Männer sind in der Regel größer



als Frauen, daraus resultiert ein größeres Verteilungsvolumen für hydrophile Substanzen [45]. Da Frauen einen höheren Körperfettanteil haben, bei geringerem Wasseranteil, ist ihr Verteilungsvolumen für lipophile Stoffe größer. Die glomeruläre Filtrationsrate ist geringer und damit die renale Clearance größer. Die Biotransformation in der Leber unterscheidet sich in beiden Phasen, Enzyme werden geschlechtsspezifisch exprimiert, wobei z.B. bei Männern eine größere Aktivität des Cytochrom P450 1A, 2D6 und 2E1 vorliegt [46-48]. Außerdem gibt es Unterschiede im Plasmavolumen, Plasma – Protein - Spiegel und bei der Sensitivität der Arzneimitteltransporter [49, 50]. Bei Männern ist die gastrointestinale Motilität geringer, der intestinale Transport somit länger, dies führt zu einer vermehrten Absorption im gastrointestinalen Trakt und dadurch zu einem längeren und höheren Peak in der Plasmakonzentration bei Männern [51]. Auch die Sexualhormone und der Menstruationszyklus sollen Einfluss auf den Medikamentenmetabolismus haben [52, 53].

Midazolam hat bei Frauen eine höhere orale Bioverfügbarkeit [54]. Dies gilt für Medikamente, die über CYP3A als Substrat metabolisiert werden [45].

Opioide haben aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften ein größeres Verteilungsvolumen bei Frauen, daraus resultiert eine niedrigere Plasmakonzentration im Vergleich zu Männern [55].

Auch das Alter der Patienten hat Einfluss auf die Pharmakokinetik, da der Albumingehalt im Alter sinkt und dadurch weniger Protein als Bindestelle für einige Medikamente zur Verfügung steht. Außerdem verlangsamen sich der Stoffwechsel und die Blutzirkulation [56, 57].

Desweiteren wurde für das Körpergewicht bzw. den BMI ein Einfluss auf die Pharmakokinetik beschrieben. Durch den vermehrten Fettanteil bei adipösen Menschen ändert sich ebenfalls das Verteilungsvolumen für lipophile Substanzen [58].

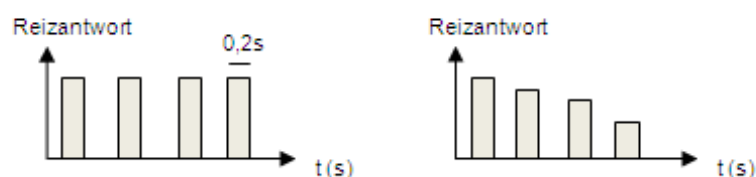
## **2.11 Muskelrelaxierung**

Die Muskelrelaxierung erfolgt durch depolarisierende oder vorzugsweise nicht depolarisierende Muskelrelaxantien. Diese lähmen die Skelettmuskulatur durch Hemmung der neuromuskulären Übertragung an der motorischen Endplatte und dürfen nur bei Beatmungsmöglichkeit eingesetzt werden.

Nichtdepolarisierende Relaxantien blockieren kompetitiv die n - Acetylcholinrezeptoren ohne ein Aktionspotential auszulösen, während depolarisierende eine langhaltende Depolarisation verursachen. Die Wirkung letzterer ist nicht antagonisierbar [42].

Eine Überwachung mit Nervenstimulatoren, die sogenannte Relaxometrie, ermöglicht die objektive Erfassung der neuromuskulären Blockade und vermindert das Risiko von Restblockaden und respiratorischen Zwischenfällen im Aufwachraum. Hierbei wird ein peripherer Nerv, meist der Nervus ulnaris, stimuliert und seine Reaktion optisch erfasst. Nachdem Elektroden auf die Haut geklebt wurden, aktivieren supramaximale Reize von 60 - 80 mA die Nervenfasern für eine Dauer von 0,2 ms, nicht länger da der Muskel nicht direkt gereizt werden soll. Gebräuchliche Stimulationsmuster sind z.B. Einzelreiz, Train of Four und Tetanus [2].

Beim Train of Four (TOF) werden vier Einzelreize innerhalb von zwei Sekunden dargeboten. Ohne neuromuskuläre Blockade sind alle vier Zuckungen gleich hoch, bei Einwirkung von Muskelrelaxantien nimmt die Amplitude ab – je nach Ausmaß der Blockade. Bevor sich die Zuckungsamplitude allerdings ändert, müssen 70 % der Rezeptoren blockiert sein. Für die meisten Eingriffe reicht eine neuromuskuläre Blockade von 90 - 95 % aus, dies entspricht ein bis zwei Zuckungen auf vier Einzelreize.



**Skizze: links Reizantwort ohne neuromuskuläre Blockade, rechts Reizantwort mit neuromuskulärer Blockade modifiziert nach [3].**

Um eine Ermüdung der ersten Reizantwort, mit nachfolgender Überschätzung des Relaxationsgrades zu vermeiden, sollte beim wiederholten Anwenden, ein Abstand von 12 Sekunden zwischen zwei TOF - Serien eingehalten werden. Der TOF - Quotient, berechnet aus dem Verhältnis der vierten Reizantwort zur ersten, dient als Basis für die Intensität der neuromuskulären Blockade. Der

Kontrollwert ist idealerweise 1. Der Wert sinkt bei nichtdepolarisierender Blockade, da die evozierte Muskelantwort hier ermüdet. Der TOF - Quotient verhält sich also umgekehrt proportional zur Intensität der neuromuskulären Blockade [2, 4].

## **2.12 Studienprotokoll**

Nach schriftlichem Einverständnis der Probanden am präoperativen Tag, erfolgte am Tag der Operation auf Station die Prämedikation (präoperative Medikation) mit einem Benzodiazepin (Midazolam 7,5 mg), der genaue Zeitpunkt wurde notiert. Der Patient wurde im Operationsbereich an das übliche Standardmonitoring (EKG, nicht invasive Blutdruckmessung, periphere Sauerstoffsättigung), zusätzlich an den Cerebral state monitor und das Relaxometer angeschlossen. Mit dem CSM wurde der Cerebral State Index (CSI) mittels einer Fast – Fourier - Analyse generiert. Bevor die Sensoren auf die Haut aufgebracht werden konnten, musste diese zuerst gereinigt werden, um die oberste nicht leitende Hautschicht zu entfernen. Hier wurden die vorgesehenen Stellen (siehe Abb:2), mit dem vom Hersteller empfohlenem Abrasiv - Papier (Sandpapier), leicht abgerieben. Anschließend wurden die originalen CSM - Neurosensoren (danmeter) aufgebracht, die selbstklebend und mit einem Nassgel aus Ag/AgCl versehen sind. Sowohl die Vorbereitung der Haut, als auch die Neurosensoren sorgen für eine optimale Impedanz und damit zur störfreien Messung (Sensor - Impedanzwerte  $< 3 \text{ k}\Omega$ ). Die Messung beginnt erst, wenn der zulässige maximale Elektrodenimpedanzwert unterschritten wird.

Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden die CSI - Werte abgelesen. Angefangen mit CSI nach alleiniger Gabe von Midazolam, gefolgt vom zweiten Messwert 2 min nach Verabreichung des Analgetikums Fentanyl in standardisierter Dosis von ca. 0,003 mg/kg KG. Anschließend wurde das Hypnotikum mit einer Applikationsdauer von einer Minute injiziert, der CSI am Ende der Injektion und eine Minute nach Applikationsende notiert. Die Bolusmenge zur Narkoseinduktion der verwendeten Hypnotika wurde nach klinischer Erfahrung wie folgt festgelegt:

- Propofol 3 mg/kg KG
- Etomidat 0,3 mg/kg KG
- Methohexital 1 mg/kg KG

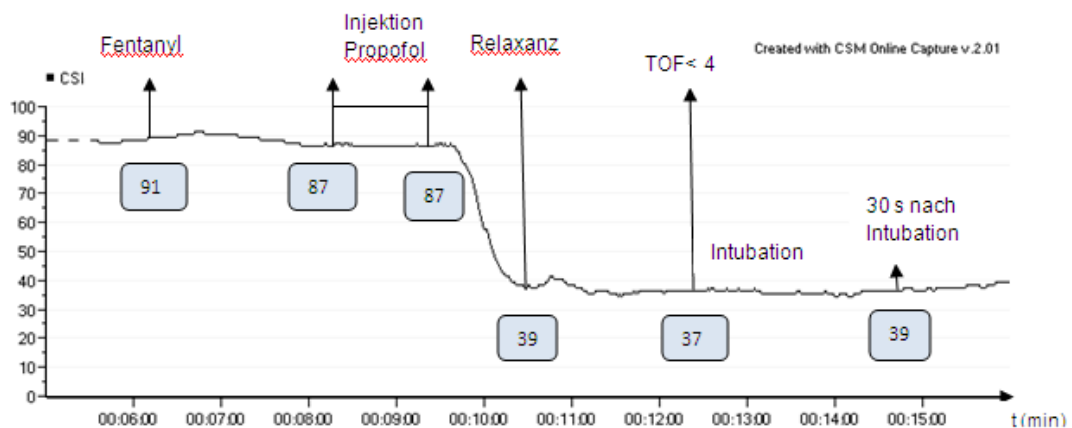
War der CSI nach der Wirkdauer von einer Minute  $> 50$  oder der Anästhesist sah die Narkosetiefe für nicht ausreichend an, musste eine Nachinjektion erfolgen (circa  $1/3$  der Ausgangsdosis). Der CSI wurde wieder nach einer Minute notiert. Eine nicht ausreichende Narkosetiefe wurde mit Reaktion (blinzeln, erschwerte Maskenbeatmung durch Gegenatmung, Singultus) des Patienten auf einen Reiz (ansprechen, anfassen, Beatmungsmaske fester aufsetzen Esmarch -Handgriff, Vagusreiz) definiert. Das Relaxans wurde verabreicht, sobald der CSI eine ausreichende Narkosetiefe dokumentierte und auch das klinische Bild dies bestätigte, auch hier in standardisierte Menge Rocuronium 0,3 mg/kg KG. Anschließend wurde der TOF gemessen, sobald  $TOF < 4$  anzeigte, wurde der CSI notiert und die Intubation konnte durchgeführt werden. 30 Sekunden nach erfolgter Intubation wurde der letzte CSI abgelesen. Um die Zeitabstände möglichst genau einzuhalten, wurde die Zeit mittels einer Stoppuhr gemessen.

Das Gerät speichert automatisch die letzten 10 Fälle, mittels einem zusätzlichen CSM - Link und mit Danmeter A/S CSM - Capture v 2.01 können die Daten auf einen Computer übertragen und dort gespeichert werden. Mittels des Programmes CSM - Capture können die Daten jederzeit aufgerufen werden und stellen sich wie folgt dar:



**Abb. 4: Screenshot des CSM - Capture v 2.01 (CSI = gelbe Linie)**

Über die Funktion „Save copy“ kann eine Kopie des Kurvenverlaufs wahlweise des CSI, EMG, SQI und BS gespeichert werden. In Word kopiert und beschriftet ist der Narkoseinduktionsverlauf komplett dokumentiert und für jeden gut nachvollziehbar. Folgende Abbildung zeigt beispielhaft einen Induktionsablauf.



**Abb. 5: Beispiel einer Induktion mit Propofol**

Die Werte zum Zeitpunkt der eingetretenen Relaxierung und 30 Sekunden nach erfolgter Intubation sind nicht vergleichbar, da vermutlich bei jedem Medikament, bei unterschiedlicher Probandenzahl eine Nachinjektion erfolgen

muss und auch die Dosis der erneuten Hypnotikagabe nicht standardisiert erfolgen kann. Es wurde zwar eine Standarddosis von einem Drittel der Ausgangsdosis zur Nachinjektion veranschlagt, aber auch diese kann in einigen Fällen nicht ausreichend sein.

### **2.13 Nachträglicher Ausschluss von Patienten**

Drei Patienten konnten nicht an der Studie teilnehmen, obwohl sie ihr Einverständnis gegeben hatten, da die Impedanz der Klebeelektroden nicht in den, zum messen nötigen Bereich, gebracht werden konnte. Trotz Hautreinigung und Abrasivpapier zeigte das Gerät Impedanzen von  $> 7 \text{ k}\Omega$ , ohne das eine erklärbare Ursache gefunden wurde, selbst erfahrenen Mitarbeiter konnten die erforderliche Impedanzsenkung nicht erreichen.

Bei drei Methohexitalnarkosen zeigte der CSI eine ausreichende Narkosetiefe an, aber der Patient reagierte noch auf Reize oder presste gegen die Maskenbeatmung an, bei Etomidat bei acht Patienten, Propofol führte in keinem Fall zu dieser Diskrepanz zwischen CSI - Wert und klinischem Bild der Narkosetiefe. Das gegenteilige Phänomen konnte bei einem Patienten in Etomidatnarkose beobachtet werden, der Patient schläft tief und reagiert auf keinerlei Reize von außen, aber der CSI zeigt einen Wert von 73 an.

### **2.14 Statistik:**

Die Größe der Stichprobe wurde mit Hilfe einer Poweranalyse auf 20 Probanden pro Medikament festgelegt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der STATISTICA Version 9.1 von StatSoft, eine Statistiksoftware für statistische und grafische Datenanalysen.

Der Shapiro – Wilk - Test ist ein statistischer Signifikanztest, mit dem überprüft wird, ob die Grundgesamtheit der Stichprobe normalverteilt ist. Liegt der p - Wert über dem festgelegten Signifikanzniveau 0,05 liegt eine Normalverteilung vor. Er wurde 1965 von dem Amerikaner Samuel Shapiro und dem Kanadier Martin Wilk veröffentlicht. Der Shapiro – Wilk - Test wurde bei allen erhobenen Daten, die verglichen wurden, durchgeführt [59, 60].

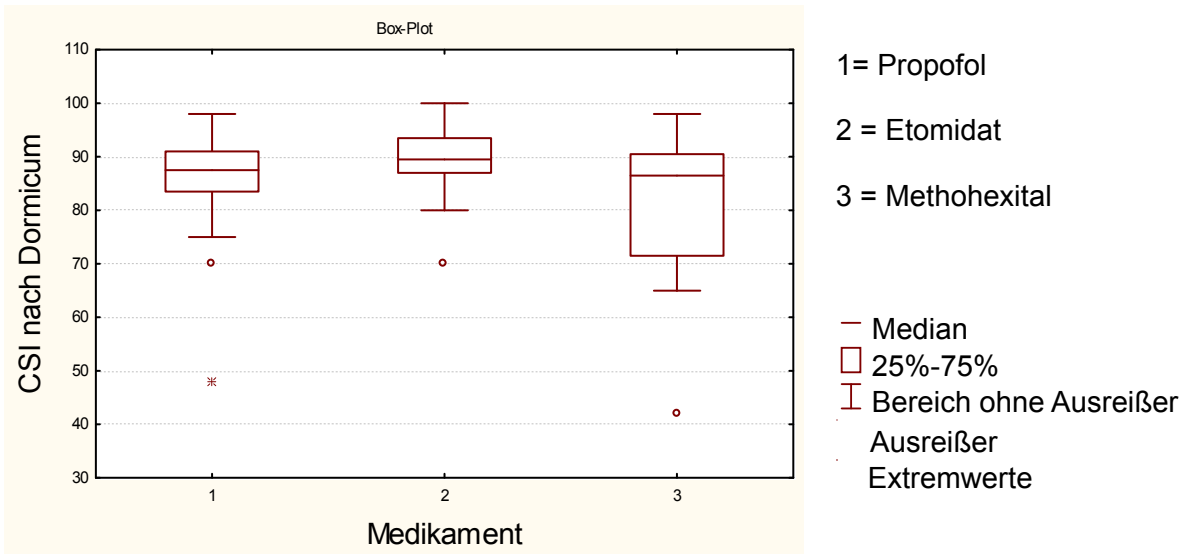
Zum Vergleich der nicht normalverteilten Daten wurde der Mann - Whitney - U - Test oder Wilcoxon - Rangsummentest, für unabhängige, ordinal skalierte Daten durchgeführt. Der Wilcoxon - Mann - Whitney - U - Test ist ein parameterfreier statistischer Test, er dient zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen, also ob zwei unabhängige Verteilungen derselben Grundgesamtheit angehören. Der U-Test wurde von Henry Mann, Donald Whitney und Frank Wilcoxon entwickelt. Unterschiede zwischen den ermittelten Messwerten wurden als signifikant eingestuft, wenn  $p < 0,05$  war [59, 60].

Zum Vergleich der normalverteilten Daten wurde der t - Test für unabhängige Gruppen durchgeführt. Dieser prüft anhand der Mittelwerte zweier Stichproben, ob die Erwartungswerte zweier Grundgesamtheiten gleich sind oder ob einer der Mittelwerte kleiner als der Andere ist. Auch hier galt ein Unterschied als signifikant, wenn  $p < 0,05$  [59, 60].

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Allgemein**

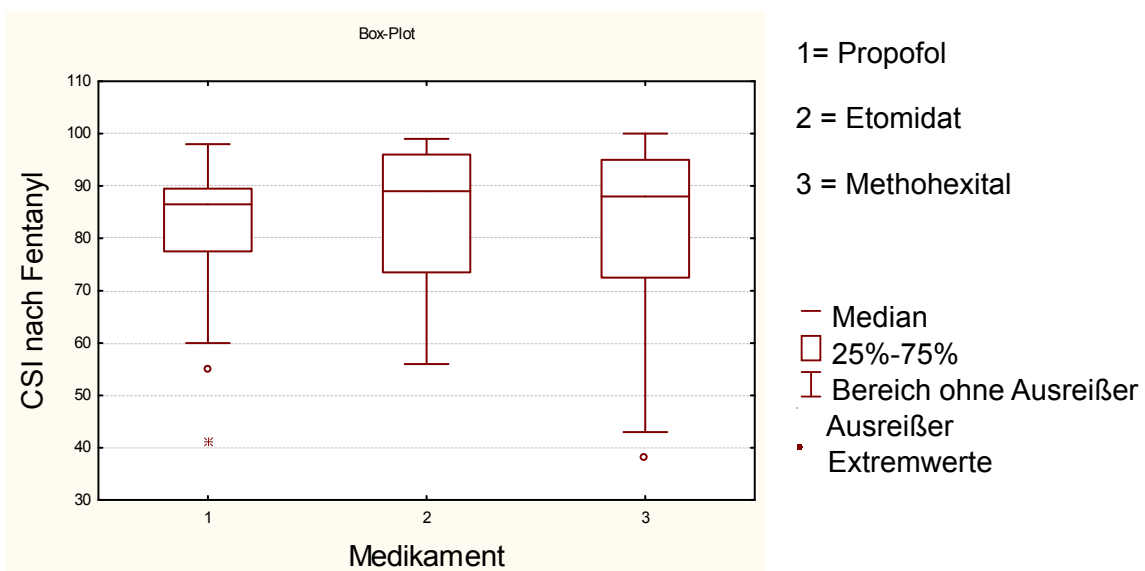
Die Patienten haben im Schnitt die Prämedikation 51,33 min (+/- 19,98) vor Beginn der einleitenden Maßnahmen erhalten, bei Propofol 50,25 (+/- 12,51) min, bei Etomidat 49,75 (+/- 17,81) min und bei Methohexital 54 (+/- 27,46) min vorher. Der Mittelwert des CSI bei Beginn der Maßnahmen, lag bei 85,08 (+/- 11,09), im Einzelnen bei Propofolpatienten 84,8 (+/- 10,92), bei Etomidatpatienten 89,3 (+/- 7,03), bei Methohexitalpatienten 81,15 (+/- 13,33). Der Mann - Whitney - U - Test ergab hier für Propofol versus Etomidat  $p = 0,252$ , für Propofol versus Methohexital  $p = 0,515$  und für Etomidat versus Methohexital  $p = 0,0272$ , bei letzterem somit einen signifikanten Unterschied, der jedoch klinisch nicht ersichtlich war.



**Abb. 6: Box-Plot für CSI nach Dormicum, gruppiert nach Medikament**

Zwei Minuten nach der intravenösen Applikation des Opioids ist der Wert im Gesamten um 2,87 (+/- 13,82) gefallen, bei Propofol um 3,65 (+/- 12,03), bei Etomidat um 4,65 (+/- 11,31), bei Methohexital um 0,3 (+/- 17,61) und betrug im Gesamtbild dann 82,22 (+/- 15,78), bei Propofol 81,15 (+/- 14,85), bei Etomidat 84,65 (+/- 13,55) und bei Methohexital 80,85 (+/- 19,8).

Der Mann - Whitney - U - Test ergab hier mit  $p$  (Propofol vs Etomidat) = 0,244,  $p$  (Propofol vs Methohexital) = 0,766 und  $p$  (Etomidat vs Methohexital) = 0,533 keine signifikante Unterschiede.

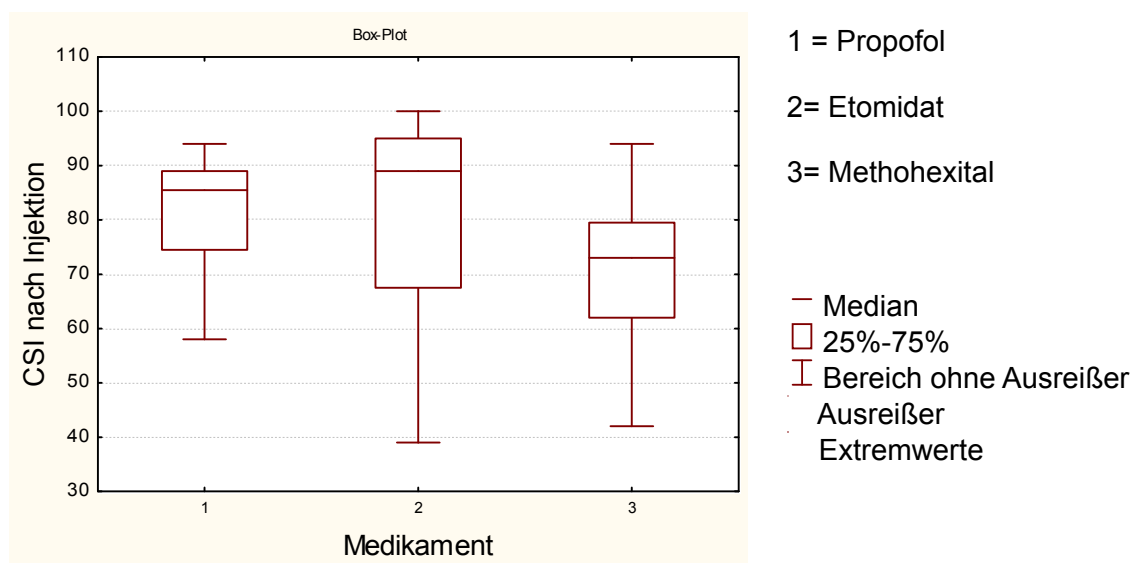


**Abb. 7: Box-Plot für CSI nach Fentanyl, gruppiert nach Medikament**

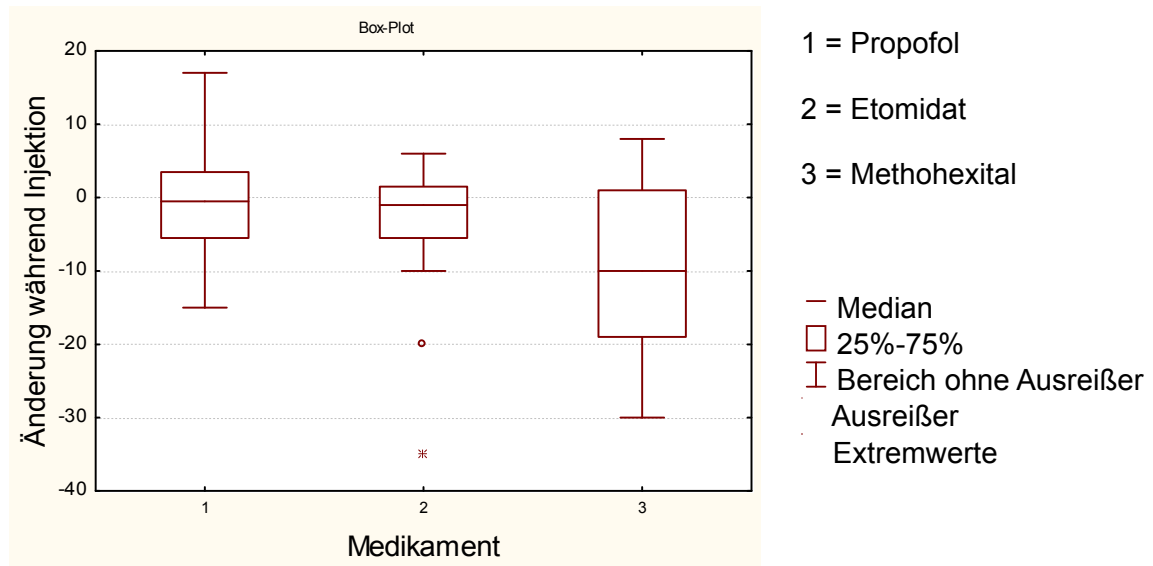


Das Hypnotikum wurde dann langsam, jeweils über die Dauer einer Minute injiziert. Der CSI nach erfolgter Injektion betrug bei Propofol im Mittel 81,05 (+/- 10,82), ist somit um 0,1 (+/- 8,31) gesunken. Bei Etomidat lag der Mittelwert des CSI bei 81,45 (+/- 17,04), mit einer Abnahme während der Injektion von 3,65 (+/- 9,38), Methohexital verursachte eine CSI Senkung um 9,6 (+/- 12,14) und lag nach der Applikation bei 70,80 (+/- 13,93).

Der Mann - Whitney - U - Test zeigt beim CSI nach Injektion einen signifikanten Unterschied zwischen Propofol und Methohexital mit  $p = 0,024$  und zwischen Methohexital und Etomidat mit  $p = 0,026$ . Der Unterschied der Änderung zwischen Propofol und Etomidat ist laut Mann – Whitney - U mit  $p = 0,560$  nicht signifikant, ebenso zwischen Etomidat und Methohexital mit  $p = 0,125$ . Zwischen Propofol und Methohexital zeigt sich im t - Test mit  $p = 0,0064$  ein signifikanter Unterschied der Änderung des CSI während der Injektion.

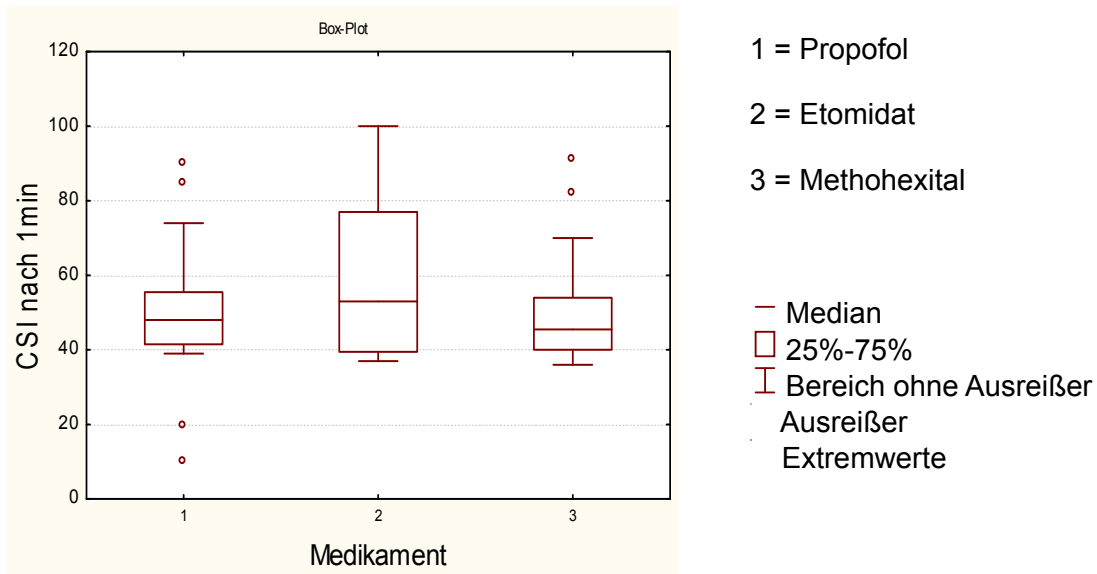


**Abb. 8: Box-Plot für CSI nach Injektion, gruppiert nach Medikament**

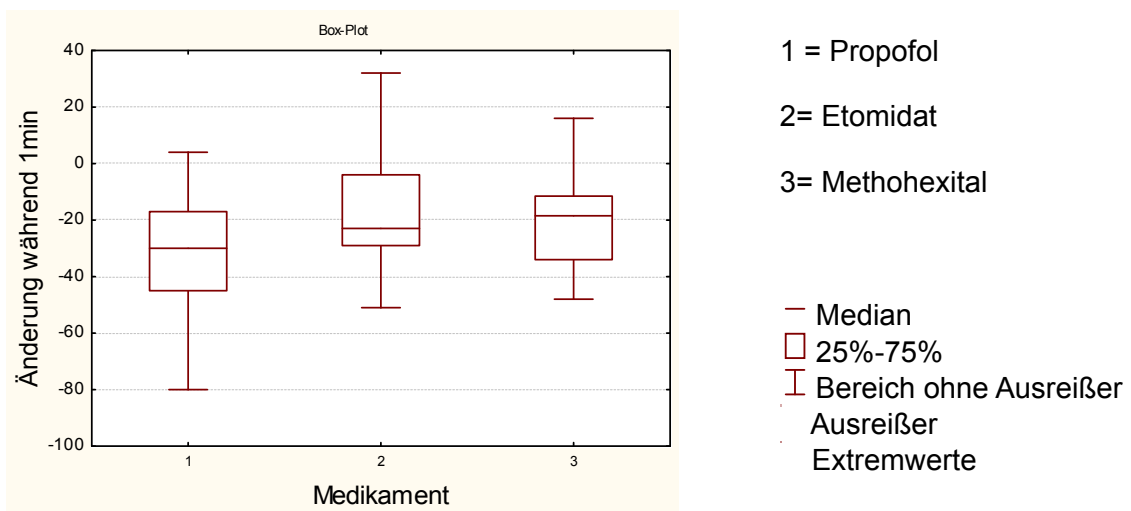


**Abb. 9: Box-Plot Änderung CSI während Injektion, gruppiert nach Medikament**

Nach einer Wirkdauer von einer Minute des jeweiligen Anästhetikums wurde der CSI erneut notiert. Bei Propofol ergab sich im Mittel ein CSI von 49,55 (+/- 18,9) und somit einer Abnahme um 31,50 (+/- 20,50), bei Etomidat ist der CSI um 22,05 (+/- 16,23) auf einen Wert von 59,4 (+/- 21,70) gesunken. Methohexital reduzierte den CSI um 20,45 (+/- 15,96) auf 50,35 (+/- 15,19). Der CSI nach der angegebenen Wirkdauer zeigt im Mann – Whitney - U - Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Narkotika. Der Unterschied der CSI-Abnahme ist hier zwischen Propofol und Etomidat laut MWU mit  $p = 0,065$  nicht signifikant, zwischen Propofol und Methohexital laut t - Test mit  $p = 0,063$  und zwischen Etomidat und Methohexital nach MWU mit  $p = 0,807$  ebenfalls nicht signifikant.



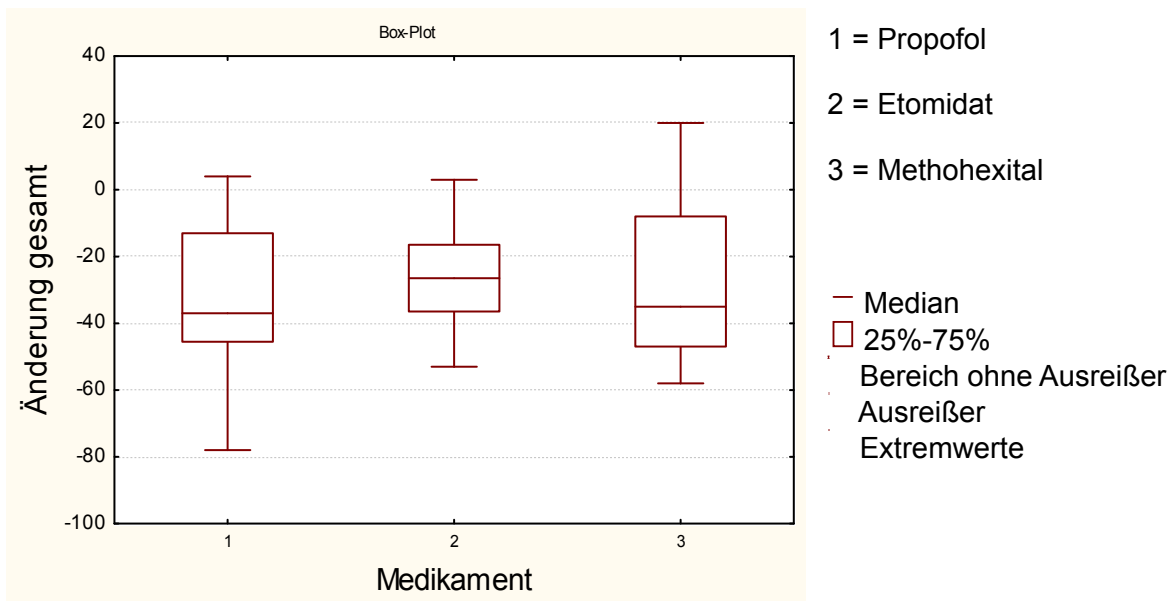
**Abb. 10: Box-Plot für CSI nach einer Minute Wirkdauer, gruppiert nach Medikament**



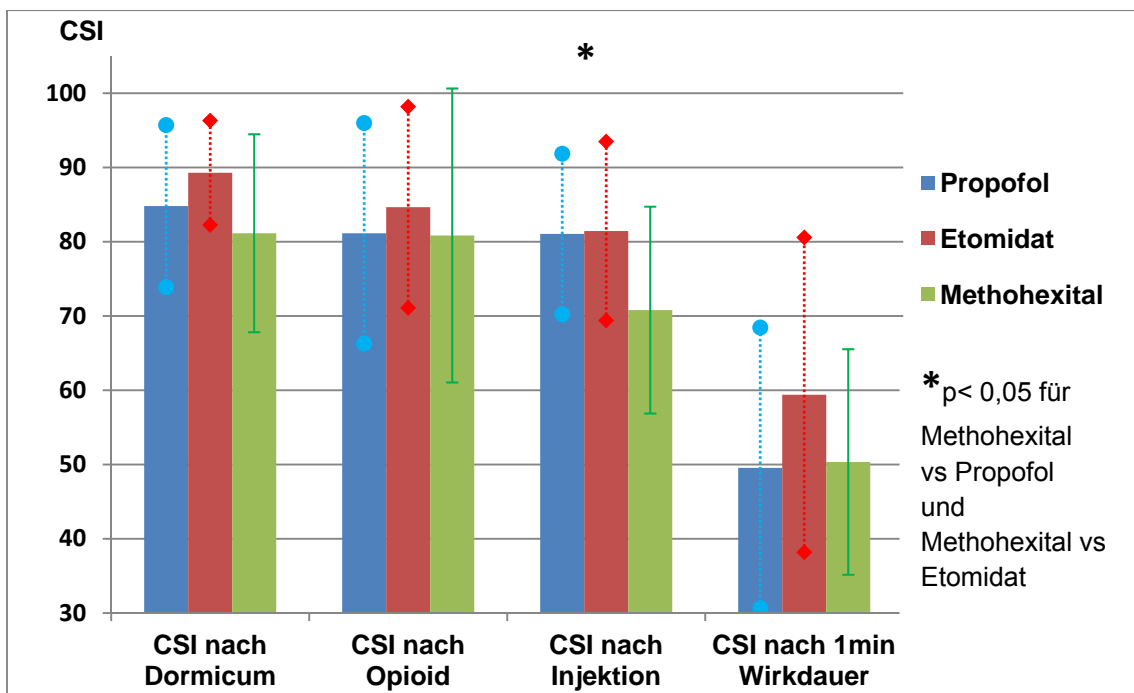
**Abb. 11: Box-Plot Änderung CSI während einer Minute, gruppiert nach Medikament**

Es ergab sich also eine Gesamtänderung des CSI innerhalb der zwei Minuten nach Beginn der Injektion von - 31,6 (+/- 21,9) bei Propofol, - 25,7 (+/- 16,96) bei Etomidat und - 30,03 (+/- 22,32) bei Methohexital. Die Signifikanzberechnung zeigt hier zwischen Propofol und Etomidat mit dem Mann - Whitney - U - Test ein  $p = 0,344$ , zwischen Propofol und Methohexital ein  $p = 0,968$  und zwischen Etomidat und Methohexital mit dem t - Test ein

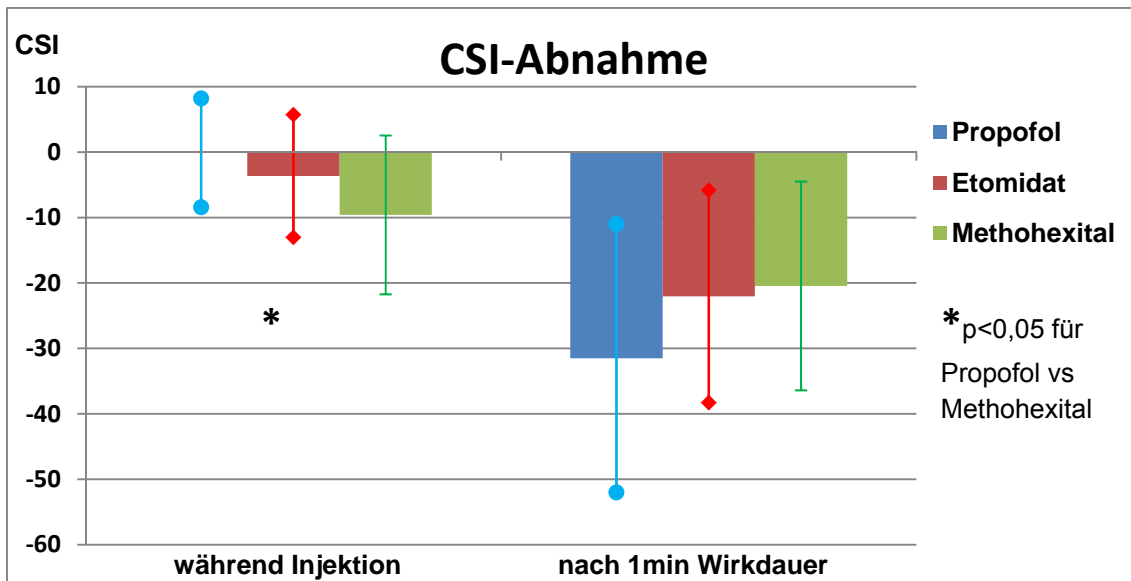
$p = 0,49$ . Somit sind auch die Gesamtunterschiede nicht signifikant.



**Abb. 12: Box-Plot für Gesamtänderung CSI, gruppiert nach Medikament**



**Abb. 13: Graphische Darstellung CSI-Änderung (Mittelwerte mit Standardabweichung) der einzelnen Hypnotika im Vergleich**



**Abb. 14: Vergleich der CSI-Abnahme der drei Hypnotika (Mittelwert und Standardabweichung)**

Die nachfolgenden CSI - Werte nach Relaxans und Intubation sind, wie bereits erwartet, nicht vergleichbar, da unterschiedlich oft und viel nachinjiziert werden musste. Nur bei Propofol reichte die vorgegebene standardisierte Dosis der Nachinjektion von 1 mg/kg KG aus. Bei Etomidat musste bei insgesamt 19 Patienten eine zweite oder auch dritte Injektion erfolgen, nur in 4 Fällen gewährleistete die standardisierte Menge von 0,1 mg/kg KG eine ausreichende Narkosetiefe. Viermal musste eine erneute Dosis von 0,2 mg/kg KG, dreimal 0,3 mg/kg KG und viermal 0,4 mg/kg KG verabreicht werden, einmal sogar die doppelte Menge der Initialdosis, also 0,6 mg/kg KG. Bei Methohexital war die genormte Dosis von 0,3 mg/kg KG bei 10 Patienten ausreichend, zwei benötigten 0,6 mg/kg KG und einer 0,8 mg/kg KG.

Der Einfluss des Relaxans durch neuromuskuläre Blockade kann zusätzlich zum Abfall des CSI führen [61].

Trotz fehlender Vergleichbarkeit, lässt sich bei den letzten beiden CSI - Werten erkennen, dass der CSI bei Methohexital wieder ansteigt, je länger die Injektion zurück liegt. Während bei Propofol der CSI auch erst mal niedrig bleibt sobald er einmal abgefallen ist, steigt er bei Methohexital schon im Verlauf der Narkoseeinleitung fünfmal wieder an, bei Etomidat nur zweimal.

Bei Etomidat dauert es länger bis der CSI abgefallen ist, er fällt also langsamer aber stetiger und auch noch während auf den Wirkungseintritt des Relaxanz gewartet wird. Hier steigt der Wert bei Methohexital wiederum einige Male an.

Der Zielwert der Studie CSI < 50 konnte direkt nach der Injektion einmal bei Etomidat und zweimal bei Methohexital gemessen werden. Propofol erlangte erst nach eingehaltener Wirkminute sechzehnmal Werte < 50, Etomidat zehnmal und Methohexital fünfzehnmal.

Um die möglichen Einflussfaktoren Geschlecht, Alter und BMI auf die Narkosetiefe vergleichen zu können, wurde die Stichprobe nochmals untergliedert.

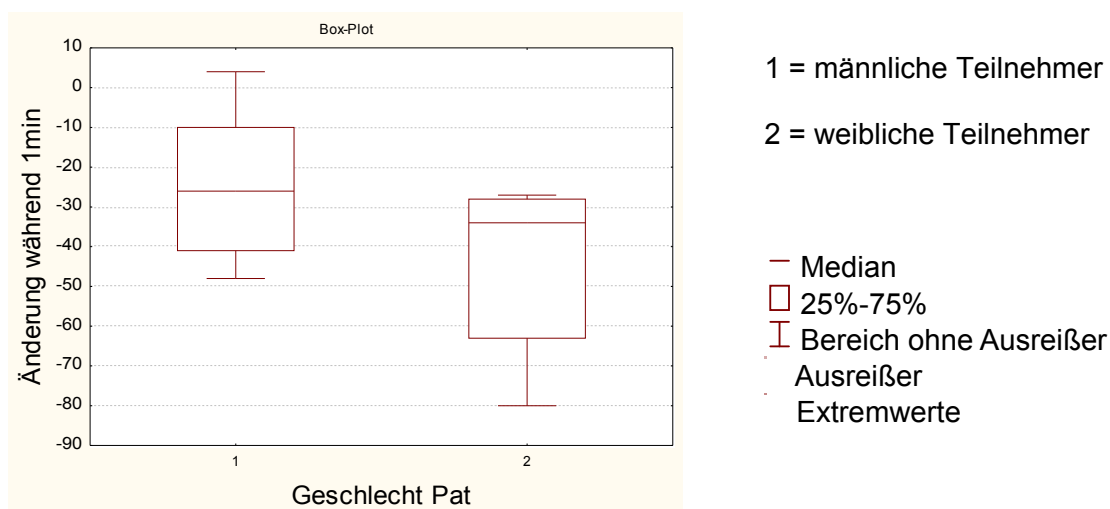
**Tabelle 3: Stichprobenaufteilung**

	<b>Propofol</b>	<b>Etomidat</b>	<b>Methohexital</b>
<b>Geschlecht:</b>	m:13x	m:14x	m: 9x
	w: 7x	w: 6x	w:11x
<b>Alter &lt; 50 Jahre:</b>	12x	5x	11x
<b>≥ 50 Jahre:</b>	8x	15x	9x
<b>BMI &lt; 25 kg/m<sup>2</sup>:</b>	9x	11x	8x
<b>≥ 25 kg/m<sup>2</sup>:</b>	11x	9x	12x

### 3.2 Aufteilung nach Geschlecht

Bei den gesamten Studienteilnehmern wurde beim CSI nach Dormicumgabe kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt, der Wert nach Fentanylgabe ergab jedoch mit  $p = 0,0363$  einen signifikant geringeren Mittelwert bei Männern von 79,14 (+/- 16,36) im Vergleich zu 86,83 (+/- 19,96) bei Frauen. Ebenso die Änderung des CSI durch Fentanyl, die mit  $p = 0,0177$  bei Männern signifikant größer ausfällt, und zwar um 5,22 (+/- 15,94) sinkt und bei Frauen um 0,67 (+/- 9,04) im Mittel zunimmt. Auf die einzelnen Medikamentengruppen aufgeteilt lässt sich jedoch kein relevanter Unterschied mehr feststellen. Zur besseren Übersicht sind die Werte des Geschlechtervergleichs der einzelnen Medikamente in Tabelle 11 im Anhang zusammengefasst.

Der CSI nach erfolgter Injektion lag bei männlichen Propofolpatienten 78,77 (+/- 12,65), bei weiblichen 85,29 (+/- 4,27). Die Änderung des CSI durch das Hypnotikum betrug hier bei Männern - 0,08 (+/- 8,65), bei Frauen - 0,14 (+/- 8,32). Es ergaben sich mit  $p = 0,207$  für den CSI nach Injektion und mit  $p = 0,578$  für die Änderung während der Injektion keine signifikanten Unterschiede. Die Messung nach eingehaltener Wirkdauer von einer Minute ergab bei Männern einen CSI von 53,92 (+/- 17,33), somit eine CSI-Abnahme um 24,85 (+/- 17,96). Bei Frauen lag der Wert nach einer Minute bei 41,43 (+/- 19,37), mit einer CSI-Senkung um 43,86 (+/- 20,29). Der Unterschied bei den CSI-Werten nach einer Minute ist mit  $p = 0,988$  nicht signifikant. Bei den weiblichen Teilnehmern ergab sich laut t-Test eine signifikante Mehrabnahme des CSI bei Propofol mit  $p = 0,045$ . Bei der Gesamtänderung ergibt sich zwischen Männer mit - 24,92 (+/- 20,34) und Frauen mit - 44 (+/- 20,36) kein Unterschied (t-Test:  $p = 0,608$ ).



**Abb. 15: Box-Plot für Änderung CSI während einer min Wirkdauer bei Propofolgabe, gruppiert nach Geschlecht**

Männliche Patienten der Etomidatgruppe zeigten eine CSI nach Hypnotikuminjektion von 78,14 (+/- 18,11), weibliche 89,17 (+/- 12,11), mit einer Abnahme während der Arzneimittelgabe von 3,14 (+/- 9,92) bei Männern und 4,83 (+/- 8,70) bei Frauen. Die Signifikanzberechnung ergab hier für den CSI nach Injektion ein  $p = 0,192$  und für die Änderung nach Injektion  $p = 0,247$ ,

somit beide nicht signifikant. Nach einer Minute sank der CSI bei Männern um 17,93 (+/- 21,02) auf 55,64 (+/- 21,25) bzw. bei Frauen um 21 (+/- 19,19) auf 68,17 (+/- 21,99). Für beide konnte mit  $p = 0,722$  bzw.  $p = 0,763$  kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Gleiches gilt für die Gesamtänderung des CSI bei Männern um  $- 25,64$  (+/- 16,06) und bei Frauen um  $- 28,53$  (+/- 19,69) mit  $p = 0,982$ .

Bei den Methohexitalteilnehmer erreichten die Männer einen CSI, nach abgeschlossener Injektion von 69,11(+/- 14,91), mit einer Abnahme von 7,11 (+/- 10,35) und nach eingehaltener Wirkminute von 48 (+/- 14,04) mit Reduktion um 21,11 (+/- 13,36). Die Messungen bei den Frauen ergaben einen CSI nach Injektion von 72,18 (+/- 13,46), nach einer Minute von 52,27 (+/- 16,48), somit einen Rückgang des Messwertes während der Applikation um 11,64 (+/- 13,57) und nach einer Minute um 19,91 (+/- 18,01). Auch hier sind keine relevanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern festzustellen,  $p = 0,637$  für den CSI nach Injektion,  $p = 0,619$  für die Abnahme des CSI während der Injektion,  $p = 0,422$  für den CSI nach eingehaltener Wirkminute,  $p = 0,87$  für die Änderung in dieser Minute und  $p = 0,595$  für die Gesamtänderung des CSI.

Beim Vergleich der Geschlechtsunterschiede zwischen den drei verwendeten Hypnotika ergaben sich folgende p-Werte:

***Tabelle 4: Vergleich bei männlichen Probanden***

	<b>P vs M</b>	<b>P vs E</b>	<b>E vs M</b>
<b>CSI nach Injektion</b>	$p = 0,117$	$p = 0,92$	$p = 0,23$
<b>Änderung CSI durch Injektion</b>	$p = 0,097$	$p = 0,807$	$p = 0,26$
<b>CSI nach 1min</b>	$p = 0,483$	$p = 0,59$	$p = 0,78$
<b>Änderung CSI während 1 min</b>	$p = 0,603$	$p = 0,37$	$p = 0,69$
<b>Änderung gesamt</b>	$p = 0,704$	$p = 0,92$	$p = 0,73$



Bei männlichen Studienteilnehmern ergaben sich somit keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Anästhetika.

**Tabelle 5: Vergleich bei weiblichen Probanden**

	<b>P vs M</b>	<b>P vs E</b>	<b>E vs M</b>
<b>CSI nach Injektion</b>	p = 0,027*	p = 0,44	p = 0,023*
<b>Änderung CSI durch Injektion</b>	p = 0,06	p = 0,34	p = 0,288
<b>CSI nach 1min</b>	p = 0,65	p = 0,04*	p = 0,096
<b>Änderung CSI während 1 min</b>	p = 0,019*	p = 0,06	p = 0,909
<b>Änderung gesamt</b>	p = 0,68	p = 0,13	p = 0,51

\*signifikant niedriger bei Methohexital

\*signifikante Mehrabnahme bei Propofol

\*signifikant niedriger bei Propofol

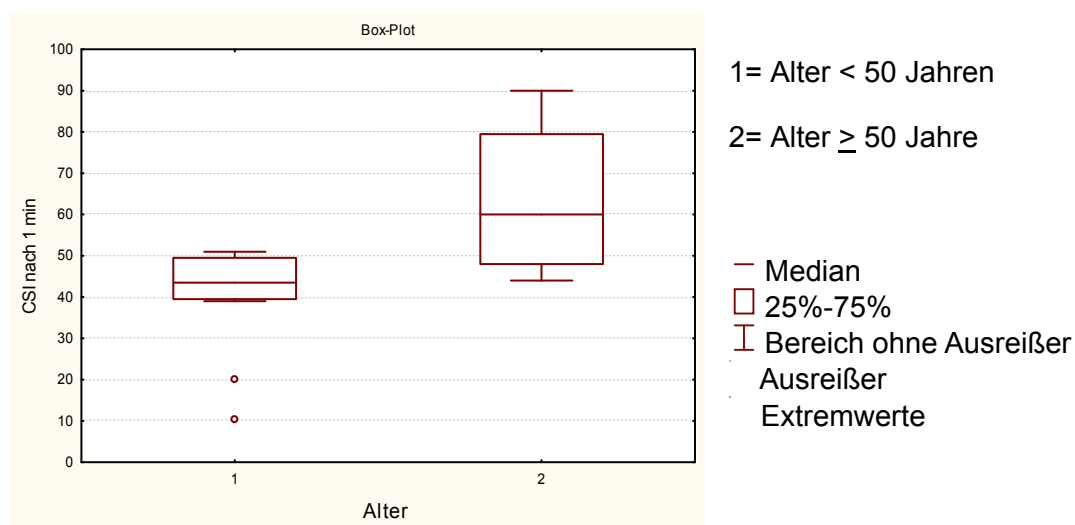
\*signifikant niedriger bei Methohexital

Bei den weiblichen Teilnehmern zeigten sich somit relevante Messunterschiede. Der CSI nach einer Minute lag bei Propofol mit 41,43 (+/- 19,37) signifikant niedriger als bei Etomidat mit 68,17 (+/- 21,99). Propofol verglichen mit Methohexital ergab beim CSI nach Injektion einen Wert von 85,29 (+/- 4,27) bzw. 72,18 (+/- 13,64), damit bei Methohexital signifikant niedriger. Die Änderung nach einer Minute Wirkdauer war jedoch bei Propofol ausgeprägter mit - 43,86 (+/- 20,29) als bei Methohexital mit - 19,91 (+/- 18,01). Der CSI nach Injektion lag bei Methohexital mit 72,18 (+/- 13,64) niedriger als bei Etomidat 89,17 (+/- 12,11).

### **3.3 Aufteilung nach Alter**

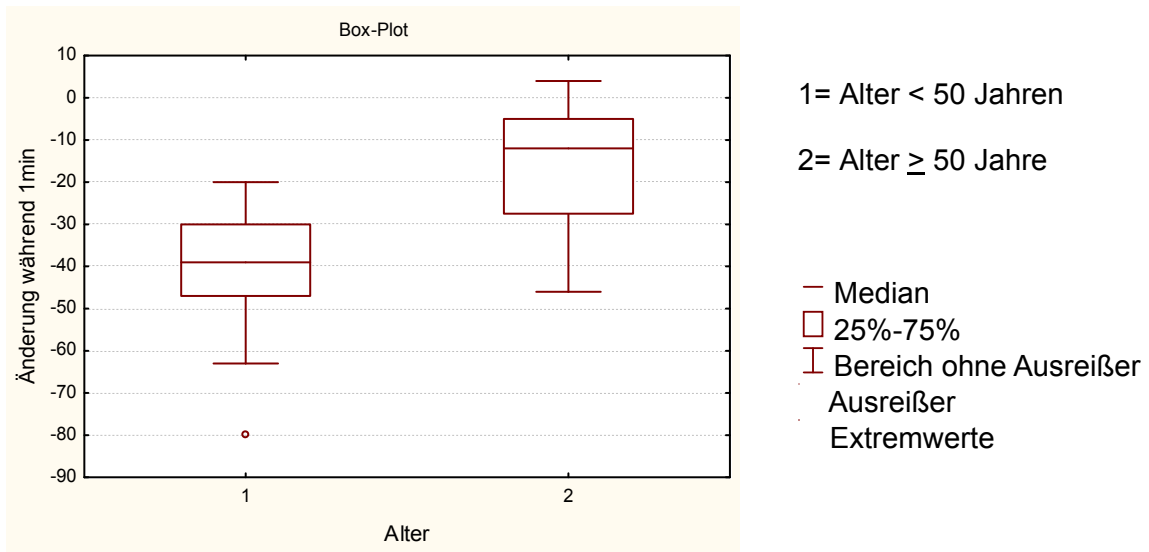
Die einzelnen Medikamentengruppen aufgeteilt nach dem Alter, Gruppe eins < 50 Jahre und Gruppe zwei  $\geq$  50 Jahre ergaben folgende Ergebnisse: (siehe auch Tabelle 12 im Anhang)

Der CSI nach Injektion von Propofol betrug bei Gruppe eins 81,75 (+/- 6,84), bei Gruppe zwei 80 (+/- 15,56), mit  $p = 0,588$  kein signifikanter Unterschied. Die Änderung des CSI während der Injektion um -1,75 (+/- 7,4) bei den jüngeren bzw. um - 2,38 (+/- 9,47) bei den älteren ergab ebenfalls mit  $p = 0,289$  keinen signifikanten Unterschied. Der CSI nach einer Minute lag bei den jüngeren Patienten bei 40,17 (+/- 12,66) und somit mit  $p = 0,009$  signifikant niedriger als bei den älteren 63,63 (+/- 17,57).

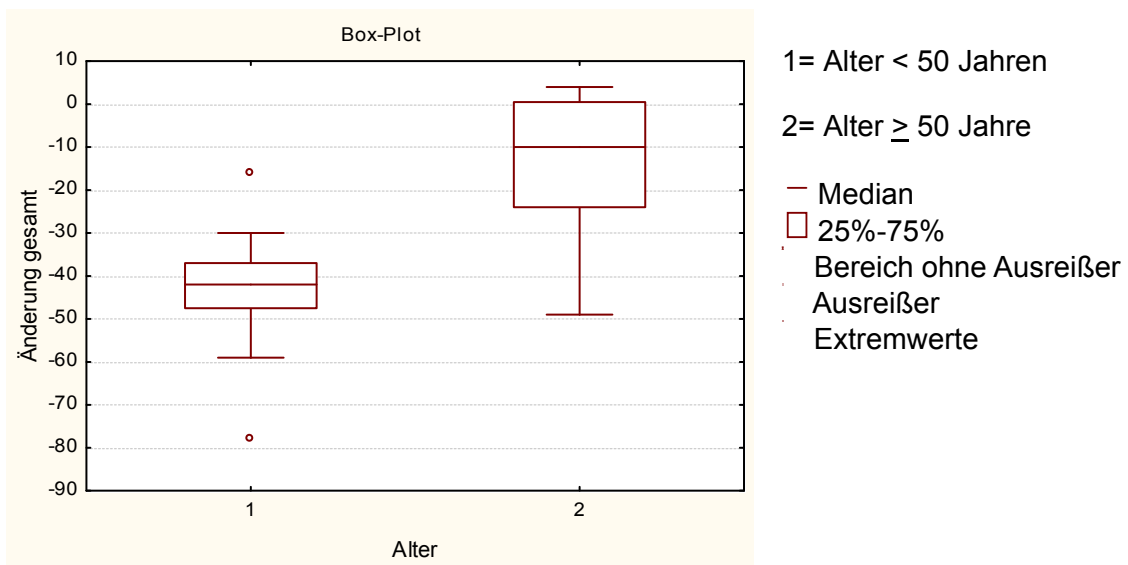


**Abb. 16: CSI 1 min nach Injektion von Propofol, gruppiert nach Alter**

Die Unterschiede bei den jeweiligen Änderung des CSI nach einer Minute um - 41,58 (+/- 16,68) bzw. um - 16,38 (+/- 16,38) sind mit  $p = 0,004$  signifikant. Gleiches gilt für die Gesamtänderung des CSI mit  $p = 0,001$ , bei den jüngeren um - 43, 33 (+/- 15,1) und bei den älteren um - 14 (+/- 18,8).



**Abb. 17: Änderung CSI nach 1 min Wirkdauer, nach Injektion von Propofol, gruppiert nach Alter**

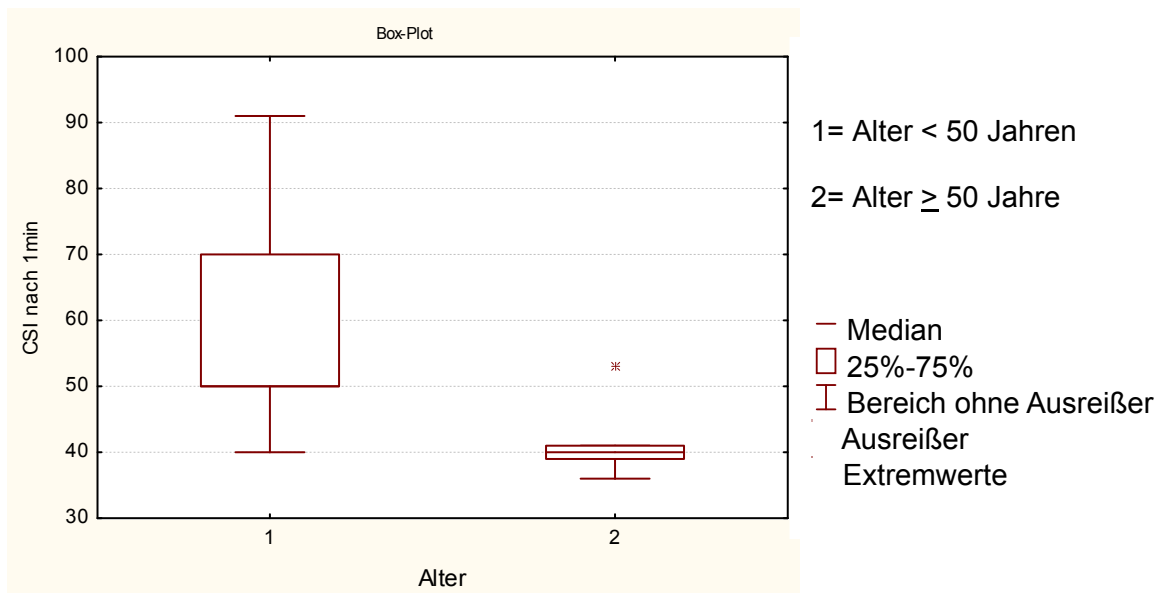


**Abb. 18: Änderung CSI gesamt, gruppiert nach Alter, bei Propofolgabe**

Bei Etomidat hingegen zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen. Der CSI nach der Injektion lag in Gruppe eins bei 78 (+/- 13,77) in Gruppe zwei bei 82,6 (+/- 18,28), ist somit um 4,8 (+/- 3,96) bzw. 3,27 (+/- 10,69) gesunken. Die Signifikanzberechnung ergab für den CSI nach Injektion  $p = 0,45$  und für die Änderung während der Injektion  $p = 0,08$ . Nach einer Minute Wirkdauer ist der CSI bei den jüngeren um 15,2 (+/- 29,01) auf 50

(+/- 16,93) gesunken, bei den älteren um 20,07 (+/- 17,26) auf 62,53 (+/- 22,7). Der Unterschied beim CSI nach der Wirkdauer von einer Minute ist mit  $p = 0,278$  nicht signifikant, gleiches gilt für die Änderung in dieser Minute mit  $p = 0,65$ . Die Gesamtabnahme bei den jüngeren Patienten beläuft sich auf 32,8 (+/- 10,66) und bei den älteren auf - 23,33 (+/- 17,93), mit  $p = 0,284$ .

Der CSI nach Injektion von Methohexital betrug bei den jüngeren Patienten 73,36 (+/- 10,91) und bei den älteren 67,67 (+/- 17,09), mit  $p = 0,377$  ist der Unterschied nicht signifikant. Die Änderung während der Injektion bei den unter 50 jährigen belief sich auf - 10,45 (+/- 13,62), bei den älteren - 8,56 (+/- 10,76), auch hier mit  $p = 0,738$  ohne relevanten Unterschied. Der CSI nach einer Minute war mit  $p = 0,003$  bei den älteren Patienten signifikant niedriger bei 40,78 (+/- 4,84) als bei den jüngeren mit 58,18 (+/- 1642). Die Abnahme des CSI während der Wirkdauer von einer Minute betrug bei den jüngeren - 15,18 (+/- 14,55), bei den älteren - 26,89 (+/- 15,34), laut t-Test ergab sich hier kein signifikanter Unterschied mit  $p = 0,098$ . Gleiches gilt für die Gesamtänderung bei den Jüngeren - 25,64 (+/- 22,65), bei den Älteren - 35,44 (+/- 21,97) und  $p = 0,342$ .



**Abb. 19: CSI 1 min nach Injektion von Methohexital, gruppiert nach Alter**

Beim Vergleich der Altersunterschiede bei den drei verwendeten Hypnotika ergaben sich folgende p-Werte:

**Tabelle 6: Vergleich bei Probanden < 50Jahren**

	<b>P vs M</b>	<b>P vs E</b>	<b>E vs M</b>
<b>CSI nach Injektion</b>	p = 0,037*	p = 0,456	p = 0,478
<b>Änderung CSI durch Injektion</b>	p = 0,068	p = 0,403	p = 0,185
<b>CSI nach 1min</b>	p = 0,008*	p = 0,672	p = 0,375
<b>Änderung CSI während 1 min</b>	p = 0,0006*	p = 0,03**	p = 0,999
<b>Änderung gesamt</b>	p = 0,037*	p = 0,179	p = 0,517

\*signifikant niedriger bei Methohexital

\*signifikant niedriger bei Propofol

\*signifikante Mehrabnahme CSI bei Propofol

\*signifikante Mehrabnahme CSI bei Propofol

\*\*signifikante Mehrabnahme CSI bei Propofol

Der CSI nach Injektion lag bei Methohexital bei 73,36 (+/- 10,91), somit niedriger als bei Propofolpatienten mit 81,75 (+/- 6,84). Der CSI nach einer Minute Wirkdauer lag jedoch bei Propofol niedriger 40,17 (+/- 12,66) als bei Methohexital 58,18 (+/- 16,42). Die Änderung während dieser Minute ergab für Propofol - 41,58 (+/- 16,68) und für Methohexital - 15,18 (+/- 14,55), somit eine Mehrabnahme des CSI bei Propofol, ebenso bei der Änderung des CSI gesamt, mit Propofol - 43,33 (+/- 15,1) und Methohexital mit - 25,64 (+/- 22,65). Propofol verglichen mit Etomidat bei den < 50 jährigen ergab bei Propofol eine größere Abnahme des CSI nach der Wirkminute, um 41,58 (+/- 16,68) und bei Etomidat - 15,2 (+/- 29,01).

**Tabelle 7: Vergleich bei Probanden  $\geq 50$  Jahre**

	<b>P vs M</b>	<b>P vs E</b>	<b>E vs M</b>
<b>CSI nach Injektion</b>	p = 0,111	p = 0,4	p = 0,039
<b>Änderung CSI durch Injektion</b>	p = 0,043*	p = 0,225	p = 0,152
<b>CSI nach 1min</b>	p = 0,002*	p = 0,583	p = 0,036*
<b>Änderung CSI während 1 min</b>	p = 0,192	p = 0,624	p = 0,34
<b>Änderung gesamt</b>	p = 0,049*	p = 0,255	p = 0,155

\*signifikante Mehrabnahme CSI bei Methohexital

\*signifikant niedriger bei Methohexital

\*signifikante Mehrabnahme CSI bei Methohexital

\*signifikant niedriger bei Methohexital

Der CSI nahm während der Injektion von Methohexital um 8,56 (+/- 10,76) und bei Propofol um 2,38 (+/- 9,47), damit ergibt sich eine signifikante Mehrabnahme bei Methohexital. Der CSI nach einer Minute Wirkdauer lag bei Methohexital mit 40,78 (+/- 4,84) deutlich niedriger als bei Propofol mit 63,63 (+/- 17,57) und bei Etomidat mit 62,53 (+/- 22,7). Die Gesamtabnahme des CSI bei den  $\geq 50$  jährigen fiel bei Methohexital mit - 35,44 (+/- 21,97) größer aus, als bei Propofol mit - 14 (+/- 18,8).

### **3.4 Aufteilung nach BMI**

Die Aufteilung nach dem BMI < bzw.  $\geq 25$  ergab für Propofol folgende Messwerte. CSI nach Injektion 79,9 (+/- 7,65) für BMI < 25, 82,2 (+/- 13,62) für BMI  $\geq 25$  mit p = 0,23 kein signifikanter Unterschied. Gleiches gilt mit p = 0,11 für die Abnahme des CSI während der Injektion um - 3,1 (+/- 8,47) bzw. - 2,9 (+/- 7,36). Der CSI nach der Wirkminute lag bei den Normalgewichtigen bei 52,8 (+/- 18,86), mit einer Abnahme von 27,1 (+/- 19,27), bei den Übergewichtigen bei 46,3 (+/- 18,72) mit einer Abnahme um 35,9 (+/- 21,75). Beide Unterschiede sind mit p = 0,45 für den CSI nach einer Minute bzw. p = 0,35 für die Abnahme des CSI nicht signifikant. Ebenso die

Gesamtänderung des CSI mit  $p = 0,78$ , bei den Patienten mit dem niedrigerem BMI - 30,2 (+/- 19,77), bei denen mit dem höheren BMI - 33 (+/- 24,8).

Nach Injektion von Etomidat lag der CSI bei 77,45 (+/- 20,12) bei den Normalgewichtigen, bei 86,3 (+/- 11,61) bei den Übergewichtigen, mit  $p = 0,26$  besteht hier kein signifikanter Unterschied. Der CSI sinkt während der Injektion um 5,82 (+/- 11,94) bzw. um 1,0 (+/- 4), mit  $p = 0,76$  ergibt sich keine relevante Differenz. Nach Einhalten der Wirkminute sinkt der CSI um 21,09 (+/- 15,35) auf 56,36 (+/- 21,68) bei den Patienten mit BMI < 25, bei denen mit BMI  $\geq 25$  sinkt er um 16,1 (+/- 25,36) auf 63,1 (+/- 22,41). Sowohl der CSI nach einer Minute mit  $p = 0,50$  und die Änderung in dieser Wirkminute mit  $p = 0,59$  sind nicht signifikant verschieden. Gleiches gilt mit  $p = 0,73$  für die Gesamtänderung des CSI um - 26,91 (+/- 14,7) bzw. - 24,1 (+/- 19,66).

Die Methohexitalgabe führte nach der Injektion zu einem CSI von 74,78 (+/- 13,60) bei den Normalgewichtigen und 68,17 (+/- 14,09) bei den Übergewichtigen, mit  $p = 0,31$  ist dies kein signifikanter Unterschied. Der CSI nahm während der Injektion um 10,88 (+/- 14,54) bzw. um 8,75 (+/- 10,86) ab, mit  $p = 0,71$  ergibt sich keine relevante Differenz. Der CSI nach einer Minute Wirkdauer betrug bei den Teilnehmern mit dem niedrigeren BMI 55,38 (+/- 15,38), bei denen mit dem höheren BMI 47,0 (+/- 14,74), mit  $p = 0,24$  besteht hier kein signifikanter Unterschied. Während der Wirkminute sank der CSI um 19,38 (+/- 12,47) bzw. um 21,17 (+/- 18,02), durch  $p = 0,81$  ergibt sich hier kein signifikanter Unterschied. Gleiches gilt für die Gesamtänderung des CSI durch Methohexital mit  $p = 0,97$ , bei Normalgewichtigen - 30,25 (+/- 21,47) und bei den Übergewichtigen - 29,92 (+/- 23,81).

Beim Vergleich der BMI-Unterschiede bei den drei verwendeten Hypnotika ergaben sich folgende p-Werte:

**Tabelle 8: Vergleich bei Probanden mit BMI < 25**

	<b>P vs M</b>	<b>P vs E</b>	<b>E vs M</b>
<b>CSI nach Injektion</b>	p = 0,324	p = 0,722	p = 0,747
<b>Änderung CSI durch Injektion</b>	p = 0,174	p = 0,944	p = 0,535
<b>CSI nach 1min</b>	p = 0,76	p = 0,694	p = 0,914
<b>Änderung CSI während 1 min</b>	p = 0,342	p = 0,437	p = 0,799
<b>Änderung gesamt</b>	p = 0,996	p = 0,668	p = 0,691

Bei den Studienteilnehmern mit BMI < 25 ergaben sich somit keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der drei Hypnotika.

**Tabelle 9: Vergleich bei Probanden mit BMI ≥ 25**

	<b>P vs M</b>	<b>P vs E</b>	<b>E vs M</b>
<b>CSI nach Injektion</b>	p = 0,037*	p = 0,435	p = 0,005*
<b>Änderung CSI durch Injektion</b>	p = 0,019*	p = 0,305	p = 0,057
<b>CSI nach 1min</b>	p = 0,922	p = 0,093	p = 0,134
<b>Änderung CSI während 1 min</b>	p = 0,097	p = 0,085	p = 0,599
<b>Änderung gesamt</b>	p = 0,77	p = 0,409	p = 0,567

\*signifikant niedriger bei Methohexital

\*signifikante Mehrabnahme bei Methohexital

\*signifikant niedriger bei Methohexital

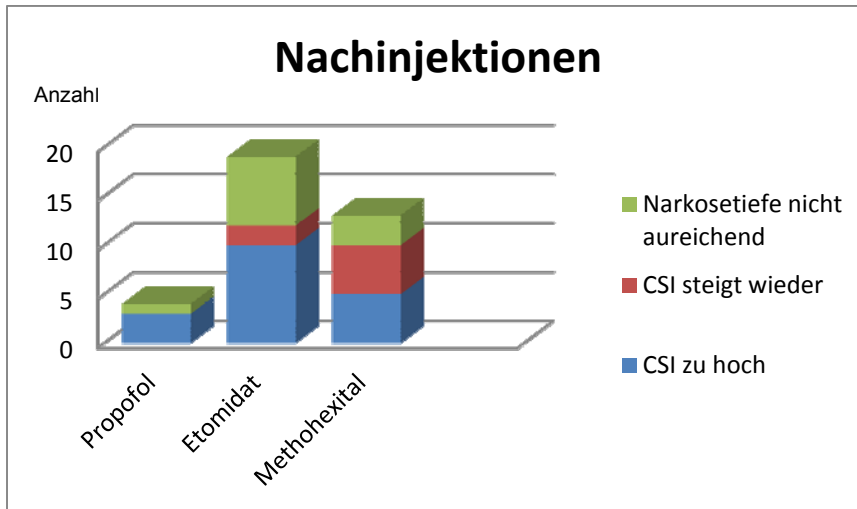
Der CSI nach Injektion lag bei Methohexital mit 86,17 (+/- 14,09) signifikant niedriger als bei Propofol mit 82,2 (+/- 13,62) und als bei Etomidat mit 86,3



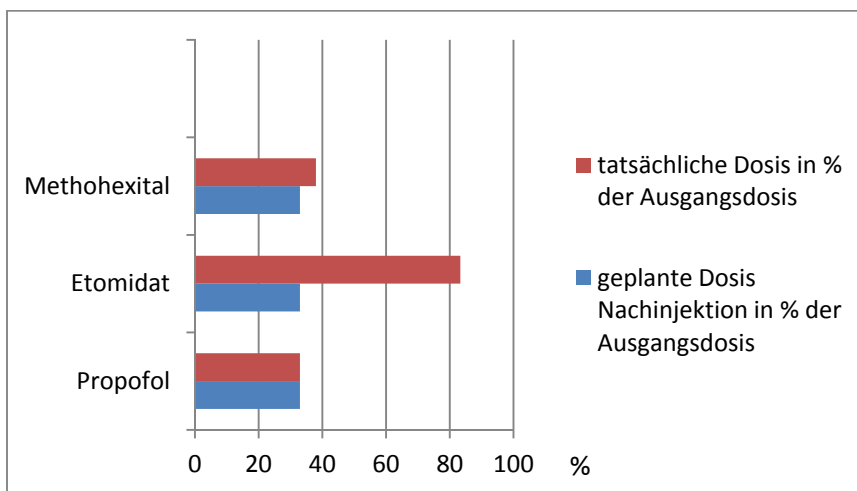
(+/- 11,61). Die Abnahme des CSI während der Injektion war bei Methohexital mit - 8,75 (+/- 10,86) stärker ausgeprägt als bei Propofol mit - 2,9 (+/- 7,37). Die restlichen Berechnungen zeigten keine relevanten Unterschiede zwischen den drei Medikamenten.

### **3.5 Nachinjektion**

Eine Nachinjektion erfolgte bei Propofol viermal, dreimal war der CSI > 50 und einmal war zusätzlich die Narkosetiefe nicht ausreichend. Die Dosis von 1mg/kg KG war in jedem Fall ausreichend und erreichte nach wieder einer Minute Wirkdauer einen CSI-Abfall von 29 (+/- 24,70). Bei Etomidat musste neunzehnmal Narkotika nachgegeben werden, zehnmal wegen erhöhtem CSI (> 50), zweimal wegen CSI - Zunahme im Laufe der weiterführenden Maßnahmen und siebenmal wegen unzureichender Narkosetiefe, wobei die Nachinjektion in einem Fall nach der Intubation erfolgte, da der Patient gegen die Beatmungsmaschine presste. Die Dosis von 0,1 mg/kg KG reichte nur in sechs Fällen aus, insgesamt mussten im Mittel 0,25 (+/- 0,14) mg/kg KG nachinjiziert werden. Die erneute Gabe bewirkte nach einer Minute einen CSI-Abfall von 9,83 (+/- 11,94). Dreizehnmalige Nachinjektion war bei Methohexital notwendig, fünfmal war der CSI > 50, bei fünf Patienten stieg der CSI wieder im Laufe der Muskelrelaxierung oder der weiteren vorbereitenden Maßnahmen, dreimal war die Narkosetiefe nicht ausreichend und der Patient atmete spontan oder die Maskenbeatmung war aufgrund der Gegenatmung des Patienten erschwert. In neun Fällen reichte die vorgegebene Dosis von 0,3 mg/kg KG aus, im Mittel betrug die gesamterforderliche Dosis 0,38 (+/- 0,16) mg/kg KG. Diese erreichte eine CSI - Senkung um 12 (+/- 13,09).



**Abb. 20: Gründe für Nachinjektion im Vergleich**

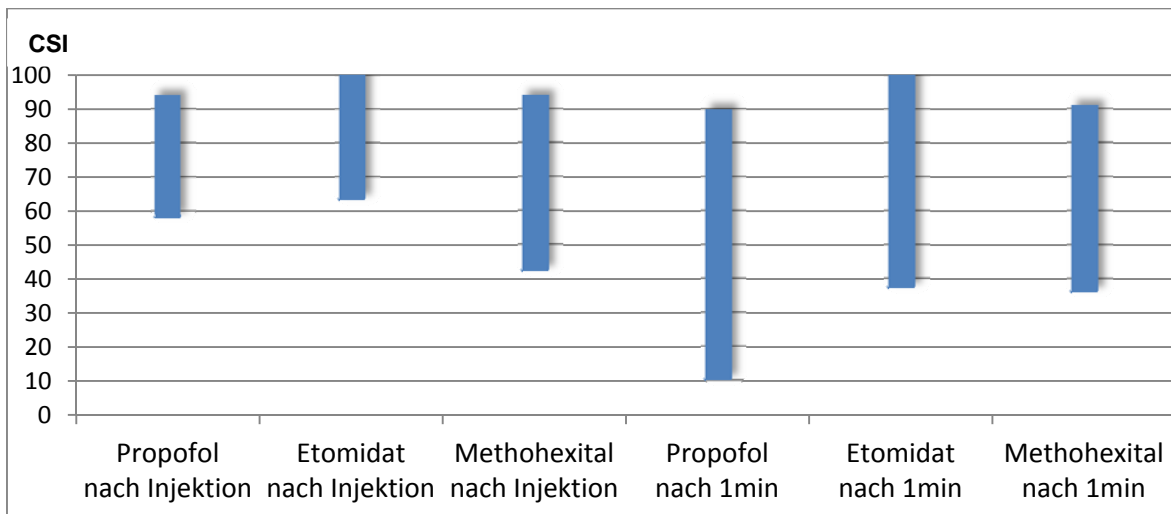


**Abb. 21: Vergleich geplante und tatsächliche Dosis Nachinjektion**

Der CSI zum Zeitpunkt der eingetretenen Relaxierung lag im Gesamten bei 37,87 (+/- 7,78), bei Propofol bei 31,4 (+/- 15,86), bei Etomidat bei 35,7 (+/- 11,3) und bei Methohexital bei 46,5 (+/- 11,80). Der letzte notierte CSI - Wert zum Zeitpunkt 30 Sekunden nach erfolgter Intubation ergab gesamt 40,95 (+/- 8,57). Im Einzelnen bei Propofol 38,6 (+/- 12,73), bei Etomidat 33,8 (+/- 10,59) und bei Methohexital 50,45 (+/- 11,20).

Der höchste CSI bei Propofol direkt nach erfolgter Injektion war 94, der niedrigste 58. Bei Etomidat war das Maximum 100 und Minimum 63. Methohexital lag bei einem CSI zwischen 94 und 42. Nach der Wirkdauer von

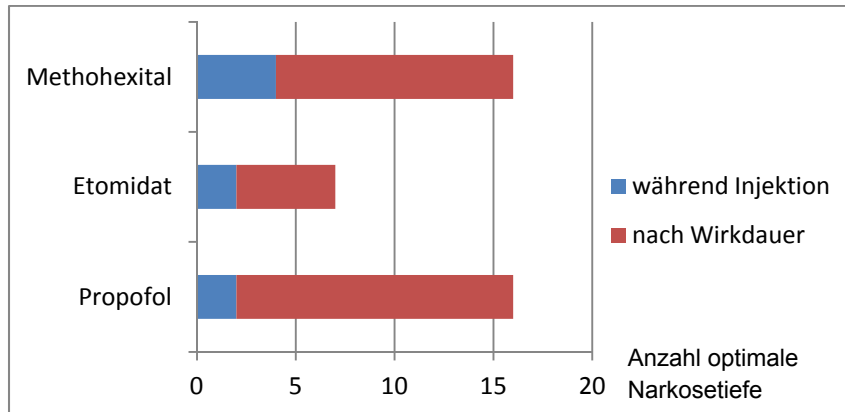
einer Minute bewegte sich der CSI bei Propofol zwischen 90 und 10, bei Etomidat zwischen 100 und 37, bei Methohexital zwischen 91 und 36.



**Abb. 22: Spannweite der CSI-Werte**

### 3.6 Optimale Narkosetiefe

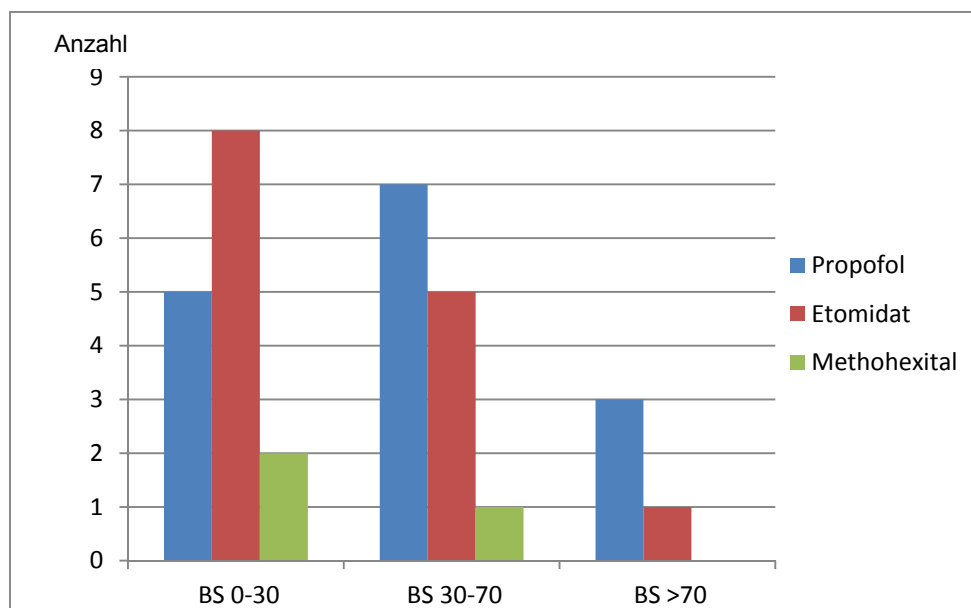
Laut Herstellerangaben ist eine angemessene Narkosetiefe mit einem CSI zwischen 60 und 40 definiert. Einen CSI von  $\leq 60$  wurde direkt nach der Injektion mit Propofol zweimal, mit Etomidat dreimal und mit Methohexital viermal bewirkt. Der CSI fiel hier nur bei Etomidat einmal unter 40. Die optimale Narkosetiefe wurde also während der Injektion bei Propofol und Etomidat jeweils zweimal und viermal bei Methohexital erreicht. Nach eingehaltener Wirkminute erlangte Propofol siebzehnmals, Etomidat zehnmals und Methohexital sechzehnmal Werte  $\leq 60$ . Dreimal sank der CSI jedoch durch Propofol  $< 40$ , fünfmal durch Etomidat und viermal durch Methohexital. Der Optimalbereich wurde also nach der Wirkdauer von einer Minute bei Propofol vierzehnmal, bei Etomidat fünfmal und bei Methohexital zwölfmal gemessen.



**Abb. 23: graphische Darstellung zum Erreichen der optimalen Narkosetiefe**

### 3.7 Burst suppression

Burst suppression (BS) traten bei Propofol in 15 Fällen auf, davon fünfmal mit niedriger Anzahl bis zu 30 in den letzten 30 Sekunden, sieben mit mittlerer Anzahl zwischen 30 und 70, und dreimal mit über 70 in der gemessenen Zeit. Bei Etomidat zeigten sich bei 14 Patienten burst suppression, achtmal mit niedriger Anzahl, fünf bei mittlerer Anzahl und einmal mit hoher Anzahl. Methohexital hingegen führte nur dreimal zu BS, zweimal im niedrigen Bereich und einmal im mittleren Anzahlbereich.



**Abb. 24: Anzahl burst suppression in den letzten 30 s**

#### **4. Diskussion**

Ziel der durchgeführten Untersuchung war herauszufinden, welches der drei Hypnotika am schnellsten zur ausreichend tiefen Sedierung führt und somit die Anforderungen einer RSI erfüllt?

Propofol hat mit 98 %, im Vergleich mit den anderen beiden Narkotika, die höchste Plasmaeiweißbindung. Nur der freie Anteil kann die Lipidmembranen durchdringen und so seine Wirkung in der Zelle entfalten. Ist dieser nicht gebundene Teil durch die Membran gedrungen, dissoziieren weitere Moleküle aus der Proteinbindung und es steht erneut freie Substanz zur Diffusion zur Verfügung [34]. Dies erklärt die Wirkung von Propofol, während der Injektion führt es noch zu keinem merklichen Abfall des CSI, da hier das Medikament sofort an Eiweiße gebunden wird und sich so im Körper verteilt. Hier ist noch die vergleichsweise lange Verteilungshalbwertszeit mit bis zu acht Minuten ausschlaggebend. Nach angemessener Wirkdauer und entsprechender Verteilung im Körper, werden jedoch stetig Moleküle freigegeben und diffundieren in die Zellen, sodass die hypnotische Wirkung erreicht und aufrechterhalten wird. Ist der CSI also einmal abgefallen, steigt er auch im Laufe der weiteren Narkoseeinleitung nicht mehr wesentlich an. Die relativ lange Wirkdauer von 5 - 8 Minuten ist somit auf die hohe Plasmaeiweißbindung zurückzuführen [2].

Etomidat ist zu 75 % an Plasmaeiweiß gebunden, der freie und damit wirksame Anteil liegt somit bei 25 %. Durch seine zusätzlich lipophilen Eigenschaften diffundiert es rasch in gut durchblutete Gewebe wie das Gehirn, Herz, Leber und Niere. Ebenso schnell diffundiert es aber auch wieder heraus. Nach einer Minute ist der maximale Blutspiegel erreicht und die Wirkung am größten. Durch die rasche Umverteilung in das periphere Gewebe sinkt der Plasmaspiegel nach der ersten Minute wieder ab und die Wirkung lässt nach [34]. In dieser Studie wurde jedoch die Injektion sehr langsam, über eine Minute durchgeführt. Gillies et. al. beschrieb 1989 die Induktionszeit sei kürzer, je schneller Etomidat injiziert wird [62]. Nur ein Teil der vorgesehenen Dosis konnte also rasch wirken und vermutlich war der erste Teil des Medikaments schon umverteilt, bis der letzte Teil im Gehirn ankam. Dies würde erklären,

warum eine relativ hohe Anzahl an Nachinjektionen nötig war, da entweder der CSI zu hoch, oder die Narkosetiefe nach klinischen Aspekten nicht ausreichend war. Auch die vergleichsweise geringere Verteilungshalbwertszeit von 2 - 4 Minuten untermauert diese Vermutung [2].

Methohexital hat mit 65 – 75 % die geringste Plasmaproteinbindung der Hypnotika dieser Studie, somit auch den größte wirksamen, freien Anteil. Durch die zusätzliche Lipophilie und den geringen Ionisationsgrad, passiert es rasch die Blut – Hirn - Schranke und wirkt innerhalb einer Kreislaufzeit einschläfernd [34]. Dies zeigt sich in dem, schon während der Injektion fallenden CSI. Doch durch seine pharmakokinetischen Eigenschaften flutet die Substanz auch schnell wieder ab und verteilt sich in andere Organe. Diese rasche Umverteilung in periphere Kompartimente begrenzt auch hier die Wirkung und erklärt die hohe Anzahl der erforderlichen Nachinjektionen. Ein zu hoher CSI kann vermutlich ebenfalls auf die langsame Injektion zurückgeführt werden, da ein Teil des Medikaments schon abgeflutet war bis der Rest im Gehirn ankam. Ein wieder steigender CSI im Laufe der weiteren Narkoseeinleitung, lässt sich ebenfalls auf die schnelle Umverteilung zurückführen [2].

Auch in dieser Studie zeigten sich eine Diskrepanz zwischen den Geschlechtern, aufgrund geschlechtsspezifischer Pharmakokinetik [63]. Bei Frauen führte Propofol während der Wirkdauer von einer Minute zu einer relevanten Mehrabnahme des CSI im Vergleich zu den Männern. Hoymork et.al. berichtet jedoch von einer 30 – 40 % geringeren Propofolsensitivität bei weiblichen Patienten gegenüber männlichen [64] und Kodaka et. al. ebenfalls von einem Bewusstseinsverlust bei Frauen erst bei höheren Plasmakonzentrationen von Propofol [65]. Die widersprüchlichen Ergebnisse lassen sich vermutlich auf die ungleichmäßige Geschlechterverteilung in dieser Studie, mit dreizehn Frauen und sieben Männern, zurückführen. Da es primär nicht das Ziel dieser Studie war geschlechtsspezifische Unterschiede festzustellen, wurde die Geschlechterverteilung nicht berücksichtigt.

Unterschiede beim Alter konnten bei Methohexital beobachtet werden, das bei den Probanden  $\geq 50$  Jahren einen deutlicheren CSI - Abfall verursachte als bei

den Jüngeren. Da die Albuminkonzentration im Alter abnimmt, ist weniger Protein verfügbar, an das Methohexital binden könnte, die Menge an freier Substanz nimmt zu, wodurch die Wirkung gesteigert wird [66]. Propofol hingegen führte bei den Teilnehmern < 50 Jahren zu einem niedrigeren CSI nach einer Minute, einer deutlichen Verringerung während der Minute und im Gesamten. Das wiederum ist auf die Verlangsamung der Blutzirkulation, dem erniedrigten kardialen Output und der Verlangsamung der Stoffwechselfunktionen im Alter zurückzuführen [67, 68]. Gleiches hat auch Xiong et.al. beobachtet [69].

Im Gegensatz zu Schuttler et.al., der einen Einfluss des Gewichts auf die Pharmakokinetik als Cofaktor beschreibt, konnten in dieser Studie keine Unterschiede bei den Probanden mit BMI < 25 bzw.  $\geq$  25 festgestellt werden [70].

Propofol führt zu einer tieferen Narkose als Methohexital [71], beide führen zu einer raschen Narkotisierung [72], wobei Methohexital auch schon in anderen Studien eine gering schnellere Wirkung erzielte [73]. Auch für die Narkoseaufrechterhalten bei einer TIVA zeigten sich laut Johns keine Unterschiede bei den Aspekten Sicherheit, kardiopulmonale Effekte oder postanästhetische Übelkeit [74]. Andere Mediziner kamen zu dem Ergebnis, dass die Nebenwirkungsrate bei Methohexital bewiesenermaßen höher liegt und zum Beispiel die Herzfrequenz deutlich höher steigt als bei Propofol [75-77] ebenso die postoperative Übelkeit und Erbrechen [78]. Methohexital kann außerdem bei versehentlicher intraarteriellen Injektion, im Gegensatz zu Propofol, zu schwersten Nekrosen der abhängigen Partien führen [2]. Desweiteren werden die Propofolnarkosen von den Patienten als angenehmer empfunden und auch der Anästhesist spricht von einer sanfteren Induktion [79, 80], die auch in dieser Studie beobachtet werden konnte. Die Kosten wiederum sprechen für Methohexital, da für Kurznarkosen oder die Narkoseinduktion die Effekte und Aufwachzeit denen von Propofol entsprechen, aber durch die geringere Dosis, die notwendig ist, Kosten eingespart werden können [81, 82]. Methohexital ist ebenso wie Etomidat für schwer kranke Patienten geeignet,

beide haben auch ähnliche hämodynamische Effekte aber Methohexital kann eine Hypotension verursachen [83-85]. Zwischen Propofol und Methohexital bestehen bezüglich hämodynamischer Effekte keine Unterschiede [72]. Etomidat führt verglichen mit Propofol ebenfalls zu mehr Nebenwirkungen und Komplikationen, wie Nausea, Injektionsschmerz und Muskelfaszikulationen [86-88], letztere traten auch in bei den Probanden dieser Studie auf. Aber im Bezug auf Kreislaufstabilität und Aufwachzeit nach der Narkose liegt Etomidat vorne [89]. Nachteil von Etomidat ist, die nicht ausreichende Reflexdämpfung die zu erschwerter Intubation und Maskenbeatmung führt [90]. Dies konnte ebenfalls bei dieser Studie beobachtet werden. Die Induktion mit Propofol verläuft weicher, da es nicht zu Myoklonien führt [91]. Die gesamte Narkose mit Propofol gilt als stabiler und bietet damit bessere Bedingungen für die Chirurgie [92]. Die Ergebnisse dieser Studie stimmen nicht mit denen einer englischen Studie überein, die bei einer langsamen Etomidatinjektion über 80 Sekunden eine bewiesen kürzere Induktionszeit als bei Propofol zeigte [62].

#### **4.1 Limitationen**

Im Vergleich mit anderen Neuromonitoren, werden bei Überwachung mit dem CSM höhere Dosen Narkotikum benötigt, um ähnliche Werte zu erreichen [30].

Das Phänomen eines niedrigen CSI aber einer klinisch nicht ausreichenden Narkosetiefe lässt sich durch Studien von Anderson et. al. oder Pan et.al. erklären, der CSM diene zwar als Indikator für die Narkosetiefe, er messe aber nur die Schlaftiefe, nicht Erweckbarkeit und könne autonome oder körperliche Reaktionen auf äußere Einflüsse wie z.B. die Inzision oder Intubation nicht zuverlässig voraussagen [93, 94]. Im Gegenzug ein zu hoher CSI, bei klinisch ausreichender Narkosetiefe könnte mit einer Zeitverzögerung des Neuromonitors erklärt werden, die laut einer Studie zwischen 24 und 122 Sekunden betragen kann, bis der aktuelle Status angezeigt wird [95, 96]. Oder aber wie Lehmann et. al. beschreibt, die Neuromonitore geben keine absolute Sicherheit, dass der Patient eine adäquate Narkosetiefe hat, sondern sind nur eine zusätzliche Hilfe für den Anästhesisten [97]. Auch Palanca et.al. hält die EEG-gestützten Monitore noch für nicht ausgereift [98]. Dies alles würde dann aber auch das Hypnotikum Propofol betreffen, bei dem in dieser Studie diese



Diskrepanz jedoch nicht beobachtet werden konnte. Tierexperimentell konnte allerdings Ribeiro et.al. eine Diskrepanz bei Propofolnarkosen zwischen dem CSI und den klinischen Zeichen der verschiedenen Narkosestadien beobachten [99].

## **5. Zusammenfassung:**

Die Überwachungsmaßnahmen während einer Narkose werden immer wichtiger, um Komplikationen frühzeitig zu erkennen und darauf reagieren zu können. Um Risiken der Narkose zu minimieren werden immer häufiger EEG - gestützte Neuromonitore zur intraoperative Überwachung der Narkosetiefe genutzt. Nicht jede Narkose kann elektiv bei nüchternen Patienten erfolgen und der Trend zu adipösen Patientenkollektiv besteht. Die hier nötige rapid sequence induction stellt besondere Anforderungen an Anästhesisten und Narkotika. Das verwendete Hypnotikum muss den Patienten schnell und ausreichend tief schlafen lassen um Komplikationen durch Regurgitation zu vermeiden. In dieser Studie wurden die drei häufig verwendete Narkotika Propofol, Etomidat und Methohexital hinsichtlich dieser Eigenschaften verglichen. Zu diesem Zweck wurden insgesamt 60 ASA 1 und ASA 2 Patienten ausgewählt, die sich einer elektiven Operation in der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Würzburg unterzogen. Die Narkosetiefe wurde bei standardisierter Narkoseeinleitung mittels CSM zu festgelegten Zeiten gemessen. Mit jedem der drei Hypnotika wurde bei jeweils 20 Patienten eine Narkoseinduktion nach folgendem Standard durchgeführt: Die Aufklärung und schriftliche Einwilligung des Patienten erfolgte am Vortag der Operation. Alle Teilnehmer haben als Prämedikation Dormicum 7,5 mg erhalten, der Zeitpunkt wurde notiert. Im Operationsbereich wurden die Patienten an die Überwachungsgeräte EKG, Blutdruck, Pulsoxymeter und den CSM angeschlossen. Der erste CSI wurde notiert, anschließend Fentanyl 3µg/kg KG injiziert und zwei Minuten die Opiodwirkung abgewartet. Der zweite CSI wurde notiert und das jeweilige Hypnotikum über eine Dauer von einer Minute appliziert. Die Dosen wurden auf Propofol 3 mg/kg KG, Etomidat 0,3 mg /kg KG und Methohexital 1 mg/kg KG festgelegt. Der CSI wurde nach Ende der Applikation und nach eingehaltener Wirkminute notiert. War die Narkose ausreichend tief, wurde das Relaxanz Rocuronium 0,3 mg/kg KG gegeben und der CSI bei TOF < 4 notiert. Dreißig Sekunden nach erfolgter Intubation wurde der letzte CSI notiert und die Studie beendet. Bei unzureichender Narkosetiefe, d.h. klinisch oder CSI >50 wurde ein Drittel der Ausgangsdosis nachgegeben und der CSI nach eingehaltener Wirkminute ebenfalls notiert.

Die Auswertung der Ergebnisse ergab folgende Erkenntnisse: Methohexital ermöglicht eine schnellere Narkoseinduktion als Etomidat und Propofol und führt zu niedrigeren CSI-Werten direkt nach der Injektion. Es wirkt bei Patienten  $\geq 50$  Jahren besser als bei jüngeren. Die Wirkdauer ist allerdings bei jeder Altersstufe nur begrenzt. Propofol führt zur tiefsten Narkose, vor allem bei Frauen führt es zu einem niedrigeren CSI nach einer Minute als bei Männern. Es bewirkt bei Probanden  $< 50$  Jahren einen niedrigeren CSI, auch die Änderungen des CSI nach einer Minute und die gesamte CSI-Abnahme fielen hier größer aus, als bei den  $\geq 50$  jährigen.

Methohexital erfüllt somit die Kriterien als Hypnotikum für eine RSI, es wirkt schneller und trotzdem ausreichend tief. Propofol und Etomidat erreichen die gewünschte Narkosetiefe etwas später.

## 6. Tabellen:

**Tabelle 10: Mittelwerte mit Standardabweichung der erhobenen Messwerte**

<b>Messwerte</b>	<b>Allgemein</b>	<b>Propofol</b>	<b>Etomidat</b>	<b>Methohexital</b>
<b>Wirkdauer</b>	51,33 min	50,25 min	49,75 min	54 min
<b>Prämedikation:</b>	(+/- 19,98)	(+/- 12,51)	(+/- 17,81)	(+/- 27,46)
<b>CSI bei Beginn:</b>	85,08 (+/- 11,09)	84,8 (+/- 10,92)	89,3 (+/- 7,03)	81,15 (+/- 13,33)
<b>CSI nach Opioid:</b>	82,22 (+/- 15,78)	81,15 (+/- 14,85)	84,65 (+/- 13,55)	80,85 (+/- 19,8)
<b>Abfall durch Opioid:</b>	- 2,87 (+/- 13,82)	- 3,65 (+/- 12,03)	- 4,65 (+/- 11,31)	- 0,3 (+/- 17,01)
<b>CSI nach Injektion:</b>		81,05* (+/- 10,82)	81,45* (+/- 12,04)	70,80** (+/- 13,93)
<b>Änderung während Injektion:</b>		- 0,1* (+/- 8,31)	- 3,65 (+/- 9,38)	- 9,6* (+/- 12,14)
<b>CSI nach 1min:</b>		49,55 (+/- 18,9)	59,4 (+/- 21,20)	50,35 (+/- 15,19)
<b>Änderung während 1min:</b>		- 31,50 (+/- 20,50)	- 22,05 (+/- 16,23)	- 20,45 (+/- 15,96)
<b>Änderung gesamt:</b>		- 31,6 (+/- 21,9)	- 25,7 (+/- 16,96)	- 30,03 (+/- 22,32)

\* Propofol vs Methohexital signifikant, p=0,024

\* Etomidat vs Methohexital signifikant, p = 0,026

\* Propofol vs Methohexital signifikant, p = 0,0064

**Tabelle11: Messwerte(MW +/- Standardabweichung) im  
Geschlechtervergleich**

a) Propofol

	<b>männlich</b>	<b>weiblich</b>
<b>CSI nach Injektion</b>	78,77 (+/- 12,65)	85,29 (+/- 4,27)*
<b>Änderung während der Injektion</b>	- 0,08 (+/- 8,65)	- 0,14 (+/- 8,32)
<b>CSI nach 1 min</b>	53,92 (+/- 17,33)	41,43 (+/- 19,37)*
<b>Änderung während 1 min*</b>	- 24,85 (+/- 17,96)	- 43,86 (+/- 20,29)*
<b>Änderung gesamt</b>	- 24,92 (+/- 20,34)	- 44 (+/- 20,36)

\*signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechter, p = 0,045

\*signifikant niedriger als bei Etomidat, p= 0,04

\*signifikant höher als bei Methohexital, p = 0,027

\*signifikante Mehrabnahme verglichen mit Methohexital, p = 0,019

b) Etomidat

	<b>männlich</b>	<b>weiblich</b>
<b>CSI nach Injektion</b>	78,14 (+/- 18,11)	89,17 (+/- 12,11)*
<b>Änderung während der Injektion</b>	- 3,14 (+/- 9,92)	- 4,83 (+/- 8,70)
<b>CSI nach 1 min</b>	55,64(+/-21,25)	68,17 (+/- 21,99)*
<b>Änderung während 1 min</b>	- 17,93 (+/- 21,02)	- 21 (+/- 19,19)
<b>Änderung gesamt</b>	- 25,64 (+/- 16,06)	- 25,83 (+/- 19,69)

\*signifikant höher als bei Propofol, p = 0,04

\*signifikant höher als bei Methohexital, p = 0,023

c) Methohexital

	männlich	weiblich
<b>CSI nach Injektion</b>	69,11 (+/- 14,91)	72,18 (+/- 13,64)**
<b>Änderung während der Injektion</b>	- 7,11 (+/- 10,35)	- 11,64 (+/- 13,57)
<b>CSI nach 1 min</b>	48 (+/- 14,04)	52,27 (+/- 16,48)
<b>Änderung während 1 min</b>	- 21,11 (+/- 13,31)	- 19,91 (+/- 18,01)*
<b>Änderung gesamt</b>	- 28,22 (+/- 18,88)	- 31,55 (+/- 25,63)

\*signifikant niedriger als bei Propofol, p = 0,027

\*signifikant niedriger als bei Etomidat, p = 0,023

\*signifikante Mehrabnahme bei Propofol, p = 0,019

**Tabelle 12: Messwerte aufgeteilt nach Alter**

a) Propofol

	< 50 Jahre	≥ 50 Jahre
<b>CSI nach Injektion</b>	81,75 (+/- 6,84)*	80 (+/- 15,56)
<b>Änderung während Injektion</b>	- 1,75 (+/- 7,4)	- 2,38 (+/- 9,47)*
<b>CSI nach 1 min*</b>	40,17 (+/- 12,66)**	63,63 (+/- 17,57)**
<b>Änderung während 1 min**</b>	- 41,58 (+/- 16,68)****	- 16,38 (+/- 16,38)
<b>Änderung gesamt ***</b>	- 43,33 (+/- 15,1)*****	- 14,8 (+/- 18,8)***

\* signifikant mit p = 0,009

\*\* signifikant mit p = 0,004

\*\*\* signifikant mit p = 0,001

\*signifikant höher als bei Methohexital

\*\*signifikant niedriger als bei Methohexital

\*\*\*signifikante Mehrabnahme als bei Methohexital

\*\*\*\*signifikante Mehrabnahme als bei Methohexital

\*signifikante Mehrabnahme als bei Etomidat

\*signifikante Mehrabnahme bei Methohexital

\*\*signifikant höher als bei Methohexital

\*\*\*signifikante Mehrabnahme bei Methohexital

b) Etomidat

	< 50 Jahre	≥50 Jahre
<b>CSI nach Injektion</b>	87(+/- 13,77)	82,6 (+/- 18,28)
<b>Änderung während Injektion</b>	- 4,8 (+/- 3,96)	- 3,27 (+/- 10,69)
<b>CSI nach 1 min</b>	50,17 (+/- 16,93)	62,52 (+/- 22,7)**
<b>Änderung während 1 min</b>	- 15,2 (+/- 29,01)*	- 20,07 (+/- 17,26)
<b>Änderung gesamt</b>	- 32,8 (+/- 10,66)	- 23,33 (+/- 17,93)

\*signifikante Mehrabnahme bei Propofol

\*\*signifikant höher als bei Methohexital

c) Methohexital

	< 50 Jahre	≥50 Jahre
<b>CSI nach Injektion</b>	73,36 (+/- 10,91)*	67,67 (+/- 17,09)
<b>Änderung während Injektion</b>	- 10,45 (+/- 13,62)	- 8,56 (+/- 10,76)*
<b>CSI nach 1 min*</b>	58,18 (+/- 16,42)**	40,78 (+/- 4,84)****
<b>Änderung während 1 min</b>	- 15,18 (+/- 14,55)***	- 26,89 (+/- 15,34)
<b>Änderung gesamt</b>	- 25,64 (+/- 22,65)****	- 35,44 (+/- 21,97)***

\*signifikant mit p= 0,003

\*\*signifikant niedriger als bei Etomidat

\*signifikant niedriger als bei Propofol

\*\*signifikant höher als bei Propofol

\*\*\*signifikante Mehrabnahme bei Propofol

\*\*\*\*signifikante Mehrabnahme bei Propofol

\*signifikante Mehrabnahme als bei Propofol

\*\*signifikant niedriger als Propofol

\*\*\*signifikante Mehrabnahme als bei Propofol

**Tabelle 13: Messwerte aufgeteilt nach BMI**

a) Propofol

	<b>BMI &lt; 25</b>	<b>BMI ≥ 25</b>
<b>CSI nach Injektion</b>	79,9 (+/- 7,65)*	82,2 (+/- 13,62)
<b>Änderung während der Injektion</b>	- 3,1 (+/- 8,47)**	- 2,9 (+/- 7,37)
<b>CSI nach 1 min</b>	52,8 (+/- 18,86)	46,3 (+/- 18,72)
<b>Änderung während 1 min</b>	- 27,1 (+/- 19,27)	- 35,9 (+/- 21,75)
<b>Änderung gesamt</b>	- 30,2 (+/- 19,77)	- 33 (+/- 24,8)

\*signifikant höher als Methohexital

\*\*signifikante Mehrabnahme bei Methohexital

b) Etomidat

	<b>BMI &lt; 25</b>	<b>BMI ≥ 25</b>
<b>CSI nach Injektion</b>	77,45 (+/- 20,12)	86,3 (+/- 11,61)*
<b>Änderung während der Injektion</b>	- 5,82 (+/- 11,94)	- 1,0 (+/- 4,0)
<b>CSI nach 1 min</b>	56,36 (+/- 21,68)	63,1 (+/- 22,41)
<b>Änderung während 1 min</b>	- 21,09 (+/- 15,35)	- 16,1 (+/- 25,36)
<b>Änderung gesamt</b>	- 26,91 (+/- 14,7)	- 24,1 (+/- 19,66)

\*signifikant höher als Methohexital



c) Methohexital

	<b>BMI &lt; 25</b>	<b>BMI ≥ 25</b>
<b>CSI nach Injektion</b>	74,78 (+/- 13,60)	68,17 (+/- 14,09)**
<b>Änderung während der Injektion</b>	- 10,88 (+/- 14,54)	- 8,75 (+/- 10,86)**
<b>CSI nach 1 min</b>	55,38 (+/- 12,47)	47,0 (+/- 14,74)
<b>Änderung während 1 min</b>	- 19,38 (+/- 12,47)	- 21,17 (+/- 18,02)
<b>Änderung gesamt</b>	- 30,25 (+/- 21,47)	- 29,92 (+/- 23,81)

\*signifikant niedriger als Propofol

\*\*signifikante Mehrabnahme als Propofol

\*signifikant niedriger als Etomidat

## 7. Literaturverzeichnis

1. DGAI, Pressemitteilung des Deutschen Anästhesiecongress 2010.
2. Larsen, R., *Anästhesie*. Vol. 9. 2010, München: Elsevier, Urban&Fischer. 85, 347, 394, 645.
3. Raeder, J., What is anesthesia? Some reflections on the definition, measuring methods and mechanisms at the 150th anniversary. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1996. 116(25): p. 3015-9.
4. Rossaint, R., C. Werner, and Z.I. B., *Die Anästhesiologie*. 2004, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag. S.211, 460.
5. Wilhelm, W., et al., Comparison of the effects of remifentanil or fentanyl on anaesthetic induction characteristics of propofol, thiopental or etomidate. *Eur J Anaesthesiol*, 2002. 19(5): p. 350-6.
6. Woodbridge, P.D., *Changing concepts concerning depth of anesthesia*. *Anesthesiology*, 1957. 18(4): p. 536-50.
7. Ball, C. and R.N. Westhorpe, *The history of depth of anaesthesia monitoring*. *Anaesth Intensive Care*, 2010. 38(5): p. 797.
8. Kent, C.D. and K.B. Domino, *Depth of anesthesia*. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2009. 22(6): p. 782-7.
9. Molliex, S., Monitoring the depth of anesthesia: the quest for the Holy Grail... *Ann Fr Anesth Reanim*, 2001. 20(9): p. 743-4.
10. Otteni, J.C., D. Urli, and C. Boyer, *Monitoring the depth of anesthesia. Common clinical and instrumental means*. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1989. 8(3): p. 158-61.
11. Pichlmayr, I., K. Lips, and H. Künkel, *Das Elektroenzephalogramm in der Anästhesie*. 1983, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag. 37-136.
12. Bowdle, T.A., *Depth of anesthesia monitoring*. *Anesthesiol Clin*, 2006. 24(4): p. 793-822.
13. Rampil, I.J., *Monitoring depth of anesthesia*. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2001. 14(6): p. 649-53.
14. Artusio, J.F., Jr., et al., *Monitoring in anesthesia. Monitoring depth of anesthesia*. *Clin Anesth*, 1973. 9(2-3): p. 211-22.
15. Bruhn, J., Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *British Journal of Anaesthesia*, 2006. 97(1): p. 85-94.

16. Aniset, L., R. Knitschke, and T. Frietsch, *Neuromonitoring in anaesthesia*. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2010. 45(4): p. 230-6; quiz 237.
17. Ghoneim, M.M., et al., Awareness During Anesthesia: Risk Factors, Causes and Sequelae: A Review of Reported Cases in the Literature. *Anesthesia & Analgesia*, 2009. 108(2): p. 527-535.
18. Roewer, N. and H. Thiel, *Anästhesie kompakt*. Vol. 2. erweiterte und komplett überarbeitete Auflage. 2001, Stuttgart, New York: Thieme. S.171.
19. Borzova, V. and C. Smith, *Monitoring and Prevention of Awareness in Trauma Anesthesia*. *The Internet Journal of Anestshesiology* 2010. 23 (2).
20. Dripps, R.D., *New classification of physical status*. *Anesthesiology*, 1963. 24: p. 111.
21. Lundstrom, L.H., et al., High body mass index is a weak predictor for difficult and failed tracheal intubation: a cohort study of 91,332 consecutive patients scheduled for direct laryngoscopy registered in the Danish Anesthesia Database. *Anesthesiology*, 2009. 110(2): p. 266-74.
22. Schmidt, R.F.H., *Physiologie des Menschen*. Vol. 31., überarbeitete und aktualisierte Auflage. 2010: Heidelberg, Springer.
23. Faulcauner, A.J., Correlation of concentrations of ether in arterial blood with electro-encephalographic patterns occurring during ether-oxygen and nitrous oxide, oxygene and ether anesthesia of human surgical patients. *Anesthesiology*, 1953. 13: p. 361.
24. Kuizenga, K., Biphasic EEG changes in relation to loss of consciousness during induction with thiopental, propofol, etomidate, midazolam or sevoflurane. *Br J Anaesth*, 2001. 86(3): p. 354-60.
25. Ortolani, O. and A. Conti, EEG signal processing in anesthesia. Use of neural network technique for monitoring depth of anesthesia. *Br J Anaesth*, 2002. 88(5): p. 644-8.
26. Morimoto, Y., [Clinical electroencephalographic monitoring of depth of anesthesia]. *Masui*, 2007. 56 Suppl: p. S62-70.
27. Wang, M.S., A. Luo, and Y. Huang, Quantitative electroencephalogram monitoring the depth of anesthesia during skin incision. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 1997. 35(7): p. 440-2.
28. Pichlmayr, I., *EEG-Atlas für Anästhesisten*. 1985, Berlin, u.a.: Springer.

29. Weber, F., N. Kriek, and H.J. Blusse van Oud-Alblas, The effects of mivacurium-induced neuromuscular block on Bispectral Index and Cerebral State Index in children under propofol anesthesia - a prospective randomized clinical trial. *Paediatr Anaesth*, 2010. 20(8): p. 697-703.
30. Delfino, A.E., et al., Propofol consumption and recovery times after bispectral index or cerebral state index guidance of anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 2009. 103(2): p. 255-259.
31. Li, M. and Z.Q. Ye, *Monitoring the depth of anesthesia using a fuzzy neural network based on EEG*. *Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi*, 2006. 30(4): p. 253-5.
32. Cortinez, L.I., et al., Performance of the cerebral state index during increasing levels of propofol anesthesia: a comparison with the bispectral index. *Anesth Analg*, 2007. 104(3): p. 605-10.
33. Hoymork, S.C., et al., Can the cerebral state monitor replace the bispectral index in monitoring hypnotic effect during propofol/remifentanyl anaesthesia? *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007. 51(2): p. 210-6.
34. Anderson, R.E. and J.G. Jakobsson, Cerebral state monitor, a new small handheld EEG monitor for determining depth of anaesthesia: a clinical comparison with the bispectral index during day-surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2006. 23(3): p. 208-12.
35. Anderson, R.E., Cerebral state index: comparison between pairwise registrations from the left and the right sides of the brain. *British Journal of Anaesthesia*, 2006. 97(3): p. 347-350.
36. Akavipat, P., K. Dumrongbul, and P. Neamnak, Can electrocardiogram electrodes replace bispectral index electrodes for monitoring depth of anesthesia? *J Med Assoc Thai*, 2006. 89(1): p. 51-5.
37. Anderson, R.E., U. Sartipy, and J.G. Jakobsson, Use of conventional ECG electrodes for depth of anaesthesia monitoring using the cerebral state index: a clinical study in day surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 2007. 98(5): p. 645-648.
38. Jensen, E.W., *Cerebral State Index during Propofol Anesthesia*. *Anesthesiology*, 2006. 105 (1): p. 25-36.
39. Disma, N., et al., Level of sedation evaluation with Cerebral State Index and A-Line Arx in children undergoing diagnostic procedures. *Paediatr Anaesth*, 2007. 17(5): p. 445-51.
40. Disma, N., et al., Depth of sedation using Cerebral State Index in infants undergoing spinal anesthesia. *Paediatr Anaesth*, 2009. 19(2): p. 133-7.

41. Kretz, F.-J. and J. Schäffer, *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. Vol. 5.korrigierte und neu bearbeitete Auflage. 2008, Heidelberg: Springer.
42. Karow, T. and R. Lang-Roth, *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Vol. 18. 2010, Köln.
43. Fletcher, C.V., E.P. Acosta, and J.M. Strykowski, *Gender differences in human pharmacokinetics and pharmacodynamics*. *J Adolesc Health*, 1994. 15(8): p. 619-29.
44. Anderson, G.D., *Gender differences in pharmacological response*. *Int Rev Neurobiol*, 2008. 83: p. 1-10.
45. Schwartz, J.B., *The influence of sex on pharmacokinetics*. *Clin Pharmacokinet*, 2003. 42(2): p. 107-21.
46. Anderson, G.D., Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? *Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics*. *J Womens Health (Larchmt)*, 2005. 14(1): p. 19-29.
47. Beierle, I., B. Meibohm, and H. Derendorf, *Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics*. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1999. 37(11): p. 529-47.
48. Anthony, M. and M.J. Berg, Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics: Part I. *J Womens Health Gend Based Med*, 2002. 11(7): p. 601-15.
49. Schwarz, J.B., The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*, 2007. 82: p. 87-96.
50. Gandhi, M., et al., *Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics*. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2004. 44: p. 499-523.
51. Sadik, R., H. Abrahamson, and P.O. Stotzer, *Gender differences in gut transit shown with a newly developed radiological procedure*. *Scand J Gastroenterol*, 2003. 38: p. 36-42.
52. Dawkins, K., M.V. Rudorfer, and W.Z. Potter, *Comments on gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics*. *Am J Psychiatry*, 1993. 150(4): p. 678-9.
53. Soldin, O.P. and D.R. Mattison, *Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics*. *Clin Pharmacokinet*, 2009. 48(3): p. 143-57.
54. Ochs, H.R., et al., *Diazepam kinetics in relation to age and sex*. *Pharmacology*, 1981. 23(1): p. 24-30.

55. Booi, L.H., *Sex, age, and genetics in anesthesia*. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008. 21(4): p. 462-6.
56. Lutsevich, A.N., [Age, sex, genetic and exogenous factors as determinants of plasma protein binding of drugs]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 1996(12): p. 26-31.
57. Tabuchi, Y., The influence of age on hemodynamics and the dose requirements of propofol and buprenorphine in total intravenous anesthesia. *Masui*, 2001. 50(1): p. 29-33.
58. Weiss, M., W. Sziegoleit, and W. Forster, *Dependence of pharmacokinetic parameters on the body weight*. *Int J Clin Pharmacol Biopharm*, 1977. 15(12): p. 572-5.
59. Weiß, C., *Basiswissen medizinische Statistik*. Vol. 4. 2008, Heidelberg: Springer.
60. Werner, J., *Biomathematik und medizinische Statistik*. Vol. 2. 1992, München: Urban&Schwarzenberg.
61. Borjian Boroojny, S., The effect of facial muscle contractions on the cerebral state index in an ICU patient: A case report. *Cases J*, 2008. 1(1): p. 167.
62. Gillies, G.W. and N.W. Lees, The effects of speed of injection on induction with propofol. A comparison with etomidate. *Anaesthesia*, 1989. 44(5): p. 386-8.
63. Brosen, K., *Sex differences in pharmacology*. *Ugeskr Laeger*, 2007. 169(25): p. 2408-11.
64. Hoymork, S. and J. Raeder, *Why do women wake up faster than men from propofol anaesthesia?* *Br J Anaesth*, 2005. 95: p. 627–633.
65. Kodaka, M., et al., Gender differences between predicted and measured propofol Cp50 for loss of consciousness. *J Clin Anesthesiol*, 2006. 18: p. 486–489.
66. Grandison, M.K. and F.D. Boudinot, *Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy*. *Clin Pharmacokinet*, 2000. 38(3): p. 271-90.
67. Hayes, M.J., M.J. Langman, and A.H. Short, Changes in drug metabolism with increasing age: 2. phenytoin clearance and protein binding. *Br J Clin Pharmacol*, 1975. 2(1): p. 73-9.
68. Lemmens, H.J., et al., Influence of age on the pharmacokinetics of alfentanil. Gender dependence. *Clin Pharmacokinet*, 1990. 19(5): p. 416-22.

69. Xiong, Y.C., T. Zhong, and Q.L. Guo, [Effect of cerebral state index as a measure of depth of sedation during target controlled infusion of propofol in patients of different ages]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2010. 30(11): p. 2558-61.
70. Schuttler, J. and H. Ihmsen, *Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study*. *Anesthesiology*, 2000. 92(3): p. 727-38.
71. Reddy, R.V., et al., *An electroencephalographic comparison of effects of propofol and methohexital*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1992. 83(2): p. 162-8.
72. Gale, D.W., T.E. Grissom, and J.V. Mirenda, Titration of intravenous anesthetics for cardioversion: a comparison of propofol, methohexital, and midazolam. *Crit Care Med*, 1993. 21(10): p. 1509-13.
73. Werner, M.E., D.E. Bach, and R.F. Newhouse, *A comparison of propofol with methohexital and isoflurane in two general anesthetic techniques*. *J Oral Maxillofac Surg*, 1993. 51(10): p. 1076-9; discussion 1079-80.
74. Johns, F.R., et al., Comparison of propofol and methohexital continuous infusion techniques for conscious sedation. *J Oral Maxillofac Surg*, 1998. 56(10): p. 1124-7; discussion 1127-8.
75. Lee, J.S., et al., Comparison of methohexital and propofol use in ambulatory procedures in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008. 66(10): p. 1996-2003.
76. Doze, V.A., L.M. Westphal, and P.F. White, *Comparison of propofol with methohexital for outpatient anesthesia*. *Anesth Analg*, 1986. 65(11): p. 1189-95.
77. Meyers, C.J., S.B. Eisig, and R.A. Kraut, *Comparison of propofol and methohexital for deep sedation*. *J Oral Maxillofac Surg*, 1994. 52(5): p. 448-52; discussion 452-3.
78. Lichtenberg, E.S., et al., A randomized comparison of propofol and methohexital as general anesthetics for vacuum abortion. *Contraception*, 2003. 68(3): p. 211-7.
79. Ensink, F.B., et al., A comparison of the course of anesthesia using a bolus application of propofol, methohexital or etomidate as hypnotics and alfentanil analgesia. *Anaesthesist*, 1989. 38(7): p. 333-40.
80. Boysen, K., et al., Comparison of induction with and first hour of recovery from brief propofol and methohexital anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1990. 34(3): p. 212-5.

81. White, P.F. and M.M. Rego, The Cost-Effectiveness of Methohexital Versus Propofol for Sedation During Monitored Anesthesia Care. *Anesth Analg*, 1999. 88: p. 723-728.
82. Sun, R., et al., A cost comparison of methohexital and propofol for ambulatory anesthesia. *Anesth Analg*, 1999. 89(2): p. 311-6.
83. Diaz-Guzman, E., et al., A comparison of methohexital versus etomidate for endotracheal intubation of critically ill patients. *Am J Crit Care*, 2010. 19(1): p. 48-54.
84. Kovac, A.L. and M. Pardo, A Comparison Between Etomidate and Methohexital for Anesthesia in ECT. *Convuls Ther*, 1992. 8(2): p. 118-125.
85. Vercruysse, P., G. Hanegreefs, and H. Delooz, Clinical use of etomidate, influence on blood pressure and heart rate. Comparison with thiopentone and methohexital. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1976. 27 suppl: p. 153-66.
86. Siedy, J., et al., Comparison of propofol and etomidate anaesthesia for elective electrical cardioversion. *Kardiol Pol*, 2010. 68(11): p. 1249-55.
87. Heath, P.J., et al., Which intravenous induction agent for day surgery? A comparison of propofol, thiopentone, methohexital and etomidate. *Anaesthesia*, 1988. 43(5): p. 365-8.
88. de Grood, P.M., et al., Anaesthesia for laparoscopy. A comparison of five techniques including propofol, etomidate, thiopentone and isoflurane. *Anaesthesia*, 1987. 42(8): p. 815-23.
89. Toklu, S., et al., Comparison of etomidate-remifentanyl and propofol-remifentanyl sedation in patients scheduled for colonoscopy. *Eur J Anaesthesiol*, 2009. 26(5): p. 370-6.
90. Ulsamer, B. and M. Raps, Induction of anesthesia using propofol in comparison with etomidate. *Anaesthesist*, 1988. 37(8): p. 517-21.
91. Ulsamer, B., A. Doenicke, and M. Laschat, *Propofol in comparison with etomidate for the induction of anesthesia*. *Anaesthesist*, 1986. 35(9): p. 535-42.
92. de Grood, P.M., et al., Comparison of etomidate and propofol for anaesthesia in microlaryngeal surgery. *Anaesthesia*, 1987. 42(4): p. 366-72.
93. Anderson, R.E. and J.G. Jakobsson, *Cerebral state index response to incision: a clinical study in day-surgical patients*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006. 50(6): p. 749-53.



94. Pan, Y.D., Q.L. Guo, and T. Zhong, Cerebral state index the in monitoring and evaluating the induction of anesthesia with target-controlled infusion of propofol in adults. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2006. 31(3): p. 437-40.
95. Zanner, R., et al., Time delay of electroencephalogram index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and Narcotrend indices using perioperatively recorded electroencephalographic signals. *British Journal of Anaesthesia*, 2009. 103(3): p. 394-399.
96. Pilge, S., et al., Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and narcotrend indices. *Anesthesiology*, 2006. 104(3): p. 488-94.
97. Lehmann, A., E. Thaler, and J. Boldt, *Is measuring the depth of anesthesia sensible? An overview on the currently available monitoring systems*. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2001. 36(11): p. 683-92.
98. Palanca, B.J., G.A. Mashour, and M.S. Avidan, *Processed electroencephalogram in depth of anesthesia monitoring*. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2009. 22(5): p. 553-9.
99. Ribeiro, L.M., et al., Correlation between clinical signs of depth of anaesthesia and cerebral state index responses in dogs during induction of anaesthesia with propofol. *Res Vet Sci*, 2009. 87(2): p. 287-91.

## **Danksagung**

Ich bedanke mich bei allen, die mich bei der Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

Hervorheben möchte ich PD Dr Jens Broscheit und Dr. Bernhard Steinhübel für die Unterstützung und Betreuung bei der Datenerhebung und der Erstellung der Dissertation.

Weiterer Dank gebührt Dr Ingrid Butterhof, Dr Sebastian Thoma, allen Assistenzärzten der Klinik und Poliklinik für Anästhesie, die in der Zeit meiner Datenerhebung in der HNO-Klinik der Universität Würzburg tätig waren und dem Pflegepersonal der Anästhesie der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde sowie Prof Dr. Dr. h.c. R. Hagen für die Möglichkeit der Datenerhebung in seiner Klinik.

Ebenso bedanke ich mich bei Dr. Frank Kobelt, für die Unterstützung bei technischen Fragen.

Besonderer Dank gebührt außerdem Frau Dipl. Math. Daniela Keller, die mich bei der statistischen Auswertung der Daten kompetent betreut hat.

Bei Herrn PD Dr. med. J. Broscheit bedanke ich mich für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referats.

Herrn Professor Dr. med. A. Hönig danke ich sehr für die Übernahme des Koreferats.

Außerdem danke ich meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglichten, Michael, der mich durch das ganze Studium gestützt und begleitet hat und Gott für das, was ich bin und kann.

## **Lebenslauf**

Name: **Jana Schlembach**

Nationalität: deutsch

### **Studium:**

10/2007-11/2013

Studium Humanmedizin an der Julius-Maximilians  
Universität Würzburg

Abschluss: **11/2013 Approbation**

### **Schulbildung:**

09/06-07/07

Berufsoberschule Würzburg

Abschluss: **Allgemeine Hochschulreife**

09/05-07/06

Berufsoberschule Würzburg

Abschluss: **Fachhochschulreife**

09/97-06/01

Staatliche Realschule Bad Kissingen

Abschluss: **Mittlere Reife**

**Münnerstadt, den 14.11.2013**