

Die Interaktion von Desfluran und Stickoxidul auf das EEG während chirurgischer Eingriffe ist additiv

The interaction of desflurane and nitrous oxide on EEG during surgery is additive

H. Röpcke, H. C. Wartenberg, M. Könen-Bergmann und A. Hoeff

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und spezielle Intensivmedizin der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. A. Hoeff)

Zusammenfassung: Bei 25 Patienten wurde während gynäkologischer Laparotomien die Interaktion von Stickoxidul (N₂O) und Desfluran (Des) untersucht. N₂O wurde randomisiert, und Des so dosiert, daß ein EEG-Median zwischen 2-3 Hz resultierte. Die Interaktion von Des und N₂O ist additiv.

Die Gleichung der Isobole lautet:

$$c_{Des} / [5.53 \text{ vol\%} * 10^{**}(-0.0048 * (\text{Alter}-40))] + c_{N_2O} / [156 \text{ vol\%} * 10^{**}(-0.0048 * (\text{Alter}-40))] = 1,0$$

Die Fähigkeit von Stickoxidul, das volatile Anästhetikum Desfluran zu ersetzen, ist deutlich geringer, als aufgrund von Studien zu den MAC-Werten erwartet.

Einleitung

Im Rahmen der klinischen Anästhesie werden volatile Anästhetika häufig mit Stickoxidul kombiniert. Zur Abschätzung des erzielten Beitrags des Stickoxiduls zur Narkosetiefe wurde häufig der MAC-Wert der Anästhetika herangezogen. Zugabe von Stickoxidul senkt bekanntlich die erforderliche Konzentration volatiler Anästhetika, um bei 50% der Patienten eine motorische Reaktion auf Hautschnitt zu unterdrücken. Untersuchungen von Rampil et al. (16, 17, 18) und Antigonini et al. (1) zeigten, dass die motorische Reaktion bei Hautschnitt nicht durch die Anästhetikawirkung im Gehirn, sondern - unabhängig von der Anästhetikawirkung im Gehirn - auf Rückenmarksebene unterdrückt wird. Ob Stickoxidul auch weitere, für die Narkosetiefe wichtige Funktionen des Gehirns wie Bewußtlosigkeit, Amnesie oder Analgesie im gleichen Umfang wie Unterdrückung einer Abwehrbewegung auf Hautschnitt bewirkt, kann nicht automatisch geschlossen werden.

Neuere Studien weisen darauf hin, daß die Zugabe von Stickoxidul im EEG von Probanden zu Veränderungen führt, die nicht als Vertiefung der Narkose, sondern eher als kortikale Aktivierung anzusehen sind (2, 18).

Da Stickoxidul unter klinischen Bedingungen nicht als alleiniges Anästhetikum verwendet werden kann, soll diese Untersuchung die Interaktion von Stickoxidul mit dem volatilen Anästhetikum Desfluran während chirurgischer Stimulation untersuchen. Hierbei soll ein

mit klinisch plausibler Narkosetiefe assoziiertes Niveau kortikaler elektrischer Aktivität als Ziel für die Anästhetikadosierung verwendet werden.

Methodik

Patienten

Nach Beratung und Zustimmung durch die zuständige Ethik-Kommission und schriftlicher Einverständniserklärung wurden 25 Patientinnen, ASA I-II, untersucht, die sich gynäkologischen Laparotomien unterziehen mußten. Ausschlusskriterien waren neurologische Erkrankungen, Einnahme ZNS-wirksamer Medikamente, Hyper- bzw. Hypothyreose, Schwangerschaft und Fieber. Das Alter der Patientinnen betrug 41 ± 9 Jahre (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung), Spannweite 27 - 63 Jahre.

Narkose und Monitoring

Die Prämedikation erfolgte mit 7,5 mg Midazolam p.o. 2h präoperativ. Zur Einleitung der Narkose wurden 2 mg/kg Propofol verwendet. Die Relaxation erfolgte mit Vecuronium, anticholinerg wirkende Substanzen wie Atropin oder Glycopyrrolat wurden nicht verwendet. Nach Intubation wurden zur Aufrechterhaltung der Narkose Desfluran und Stickoxidul verwendet. Blutdruck und Herzfrequenz wurden oszillometrisch (Dinamap Vital Daten Monitor, Criticon, Tampa, Florida, U.S.A.) alle 3 Minuten gemessen. Die Temperatur wurde ösophageal gemessen, keine Patientin zeigte während der Messungen hypo- ($< 34,0^\circ \text{C}$) oder hypertherme ($> 37,9^\circ \text{C}$) Werte. Nach der Einleitung wurde eine Wartezeit von 60 Minuten eingehalten, damit die Wirkung der Einleitungsdosis von Propofol weitestgehend abgeklungen war.

Eine EEG-Ableitung in F3- und FZ-Position (internationales 10-20 System) (Sirecust 404, Siemens, Erlangen) wurde für die on-line Signalanalyse verwendet. Das Rohsignal wurde zwischen 0,5 und 32 Hz gefiltert, mit einer Rate von 125 Hz digitalisiert und in Epochen von 8,192 Sekunden eingeteilt. Nach automatischer Artefakterkennung wurden EEG-Median (50% Quantil des Power-Spektrums) und SEF 95 (95% Quantil des Power-Spektrums) berechnet. Es wurde ein gleitender Mittelwert über jeweils 7 Epochen gebildet. Zusätzlich wurde mit dem Aspect A-1000 EEG Monitor, Version 2.5 (Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA) der Bispektralindex

Interaktion von Desfluran und Stickoxidul auf das EEG

berechnet. Die endtidalen Desfluran- und Stickoxidul-Konzentrationen wurden mit einem Normac anesthetic gas analyzer (Datex, Kopenhagen, Dänemark) gemessen. Für jede EEG-Epoche wurde die korrespondierende endtidale Desfluran-Konzentration gemessen.

Die Zielgröße für den EEG-Median war 2-3 Hz. Wenn der EEG-Median größer als 3 Hz war, wurde die Einstellung des Desfluran-Vapors initial um 20% erhöht, war der EEG-Median kleiner als 2 Hz, wurde sie initial um 20% reduziert. Ggf. erfolgten weitere Korrekturen in kleineren Schritten. Die Messungen wurden während des operativen Eingriffs zwischen Peritonealeröffnung und -verschluss durchgeführt. Über einen Zeitraum von 15 Minuten wurde die endtidale Desfluran-Konzentration alle 8,192 Sekunden bestimmt. Lag der korrespondierende EEG-Median dieser Epoche außerhalb des Bereichs von 2-3 Hz, wurde die gemessene Konzentration verworfen. Die benötigte Desfluran-Konzentration wurde definiert als Mittelwert der Desfluran-Konzentrationen während eines Zeitraumes von 15 Minuten.

Stickoxidul wurde randomisiert in Konzentrationen von 0, 20, 40, 60 und 70 Vol% bei jeweils 10 Patientinnen zugeführt. Jede Patientin erhielt zwei verschiedene Stickoxidul-Konzentrationen. Ein Zeitraum von 30 min zur Äquilibration von Stickoxidul und Desfluran wurde nach einem Wechsel der Stickoxidul-Konzentration abgewartet (Abb. 1).

Postoperativ wurden alle Patientinnen über intraoperative Wachheit oder Erinnerungen ("explicit memory") befragt.

Analyse der Interaktion

Die Analyse der Interaktion zwischen Desfluran und Stickoxidul basiert auf der Methode der Isobolen (3). Zwei Substanzen werden als additiv für einen bestimmten Effekt angesehen, wenn dieser Effekt erreicht wird durch die Summe der Konzentrationen beider Substanzen, jeweils normalisiert auf die Konzentration, die alleine gegeben den Effekt auslöst.

$$(1) \quad \frac{d_1}{D_1} + \frac{d_2}{D_2} = 1$$

Die Parameter D_1 und D_2 repräsentieren diejenigen Dosen beider Substanzen, die zum Erreichen des gewünschten Effekts erforderlich sind, wenn die jeweilige Substanz alleine appliziert wird. Als d_1 und d_2 werden die Dosen beider Substanzen bezeichnet, die gemeinsam appliziert den gewünschten Effekt erreichen. Sind die Bedingungen der Gleichung (1) erfüllt, so liegen alle Datenpunkte (verschiedene Kombination von Dosen beider Substanzen, die den gewünschten Effekt erreichen) auf einer Geraden (Abb. 2). Systematische Abweichungen von einer Geraden weisen auf eine supra- oder infra-additive Interaktion hin. Zur mathematischen Beschreibung supra- bzw. infra-additiver Interaktionen wurden in Gleichung (1) entsprechende Terme eingefügt:

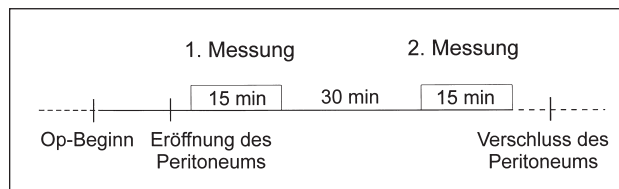


Abbildung 1: Zeitliche Anordnung der beiden Messintervalle in der Phase zwischen Peritonealeröffnung und -verschluss.

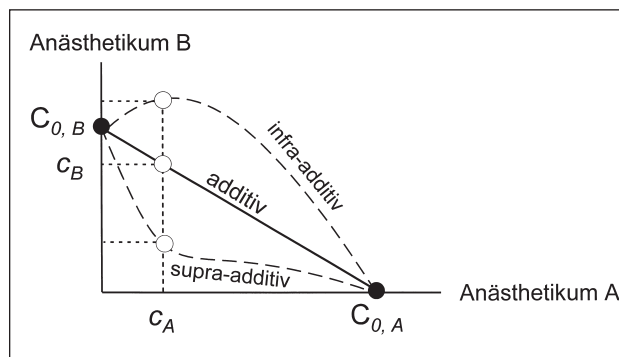


Abbildung 2: Isobologramm zweier Medikamente mit additiver, supra-additiver oder infra-additiver Wirkung. $C_{0,A}$ und $C_{0,B}$ repräsentieren diejenigen Konzentrationen zweier Medikamente A und B, die alleine gegeben den gleichen Effekt auslösen; C_A und C_B repräsentieren mögliche Kombinationen verschiedener Konzentrationen der Medikamente A und B, die den gleichen Effekt auslösen.

$$(2) \quad \underbrace{\frac{d_1}{D_1} + \frac{d_2}{D_2}}_A + \underbrace{\alpha \cdot \left(\frac{d_1 \cdot d_2}{D_1 \cdot D_2} \right)^m}_B = 1$$

- A analog zu Gleichung (1) ein Term für additive Interaktion,
 B einen Term für supra-additive ($\alpha > 0$) oder infra-additive ($\alpha < 0$) Interaktion, zusätzliche Terme für inkonsistente Isobolen.

$$(2a) \quad + \beta \cdot \left(\frac{d_1 \cdot d_2^2}{D_1 \cdot D_2^2} \right)^n + \gamma \cdot \left(\frac{d_1^2 \cdot d_2}{D_1^2 \cdot D_2} \right)^p$$

können eingefügt werden. Höhere als quadratische Terme können benutzt werden. (Inkonsistente Isobolen sind in einem Teil supra-additiv und in einem anderen Teil infra-additiv (3)).

Die Parameter D_i für die Substanzen $i = 1$ oder 2 können altersabhängig verwendet werden:

$$(2b) \quad D_i = D_{0,i} \cdot 10^{a_i \cdot (Alter - MW_{Alter})}$$

a = Alterskorrektur-Faktor

MW_{Alter} = Populations-Mittelwert des Alters der Patienten.

Statistische Analyse

Wir begannen mit der Null-Hypothese (Die Stickoxidul-Konzentration hat keinen Einfluß auf die erforderliche Desfluran-Konzentration) und schätzten nach der Maximum-Likelihood-Methode unter Annahme einer Lognormalverteilung der Datenpunkte die mittlere erforderliche Desfluran-Konzentration ($C_{0, \text{Des}}$) und ihre Varianz (Excel, Version 5.0 Solver).

Anschließend schätzten wir, wiederum nach der Maximum-Likelihood-Methode, die Parameter $C_{0, \text{Des}}$ und $C_{0, \text{N}_2\text{O}}$ aus Gleichung (1). Nach Einfügen eines weiteren Parameters entspricht $C_{0, \text{Des}}$ der mittleren erforderlichen Desfluran-Konzentration, um bei alleiniger Gabe von Desfluran einen intraoperativen EEG-Median von 2-3 Hz zu erreichen, und $C_{0, \text{N}_2\text{O}}$ der (extrapolierten) Stickoxidul-Konzentration, um bei alleiniger Gabe von Stickoxidul einen intraoperativen EEG-Median von 2-3 Hz zu erreichen. Für einen statistischen Vergleich beider Modelle wurde der Likelihood-Quotienten-Test mit dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ verwendet. Um zu berücksichtigen, daß die 50 Datenpunkte von 25 Patienten stammen, wurde die jeweils ermittelte Likelihood (= Produkt der Wahrscheinlichkeiten für das beobachtete Versuchsergebnis) mit $1/2$ potenziert. Demnach beträgt die für den statistischen Test erforderliche

$$\begin{aligned} \text{Anzahl der Freiheitsgrade} &= 25 \text{ (Patienten)} - \\ &\text{Anzahl der Modell-Parameter} - 1 \text{ (die Varianz)}. \end{aligned}$$

Zusätzlich wurden weitere Parameter aus den Gleichungen (2, 2a und 2b) eingefügt und die Modelle mit dem Likelihood-Quotienten-Test verglichen. Die 95% Vertrauensbereiche für die einzelnen Parameter sind die Intervalle um den Schätzwert des Parameters, in denen der Parameter mit 95% Wahrscheinlichkeit liegt (getestet mittels Likelihood-Quotienten-Test mit dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$). Die Vertrauensbereiche für die Isobole wurden in analoger Weise ermittelt.

Für einen Vergleich der relativen Potenzen der Inhalationsanästhetika Desfluran, Stickoxidul (Daten aus dieser Studie) sowie Isofluran und Enfluran (Daten aus früheren Studien (23, 24)) wurden die Koeffizienten C_0 als Vielfache des MAC-Wertes bzw. des $\text{MAC}_{\text{awake}}$ -Wertes des jeweiligen Anästhetikums angegeben. Die Bestimmung der $\text{MAC}_{\text{awake}}$ -Werte in den Studien von Jones et al. (Desfluran) (10), Dwyer et al. (Stickoxidul und Isofluran) (4) und Gaumann et al. (Enfluran) (7) wurden an Probanden durchgeführt, die im Mittel jünger waren als die Patienten unserer Studie. Daher haben wir für diesen Vergleich die Koeffizienten C_0 für Desfluran und Stickoxidul anhand der endgültigen Isobolen-Gleichung (Gleichung 3) mit dem Mittelwert des Probandenalters der jeweiligen Studie berechnet. Für Isofluran und Enfluran wurde eine Re-Analyse der zuvor publizierten Daten (23, 24) mit dem in dieser Studie verwendeten statistischen Verfahren nach dem Maximum-Likelihood-Prinzip durchgeführt. Die

MAC-Werte der Inhalationsanästhetika und ihre Altersabhängigkeit wurden der Meta-Analyse von Mapleson (12) entnommen.

Ergebnisse

Stickoxidul senkt signifikant die erforderliche Desfluran-Konzentration, um intraoperativ einen EEG-Median von 2-3 Hz zu erreichen. Das zusätzliche Einführen einer Altersabhängigkeit (Gleichung (3)) verbesserte nochmals die Likelihood signifikant (Abb. 3).

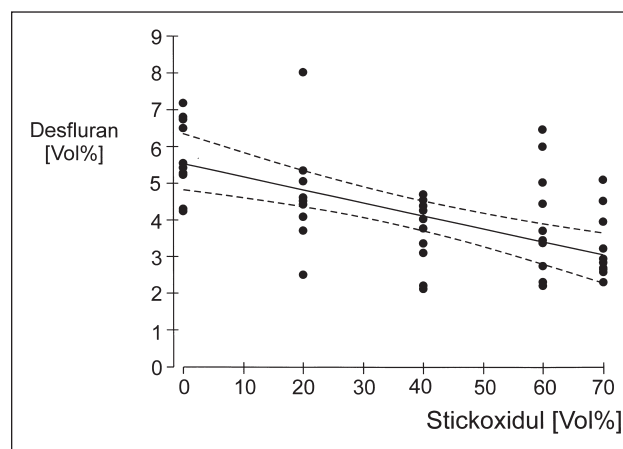


Abbildung 3: Isobologramm der Stickoxidul- und Desfluran-Konzentration, um intraoperativ einen EEG-Median zwischen 2-3 Hz zu erreichen.

• Datenpunkte, ----- Modell, ---- 95% Konfidenzintervall

$$(3) \quad \frac{C_{\text{Des}}}{C_{0, \text{Desfl}} \cdot 10^{a(\text{Alter}-40)}} + \frac{C_{\text{N}_2\text{O}}}{C_{0, \text{N}_2\text{O}} \cdot 10^{a(\text{Alter}-40)}} = 1,0$$

Die Parameter für die beste Anpassung dieser Gleichung an die Daten sind:

$C_{0, \text{Des}} = 5,53 \text{ Vol\%}$ (95% CI 4,83 - 6,36 Vol%)

$C_{0, \text{N}_2\text{O}} = 156 \text{ Vol\%}$ (95% CI 132 - 189 Vol%)

$a = -0,0048 \text{ Jahre}^{-1}$ (95% CI -0,0083 - -0,0012 Jahre^{-1})
(Desfl = Desfluran, N_2O = Stickoxidul, a = Faktor für Alterskorrektur)

Ein Faktor für die Alterskorrektur von -0,0048 entspricht einer Abnahme des Anästhetikabedarfs um ca. 10 % pro 10 Lebensjahre.

Gleichung (3), angewendet für alle Beobachtungen, ergibt eine Serie log-normalverteilter Werte, mit einem Median von 1,02 und einem Streufaktor von 1,04 (entsprechend einer Standardabweichung von $\pm 20\%$). Die 95% Konfidenzintervalle für Kombinationen von Desfluran und Stickoxidul sind in Abbildung 3 abgebildet.

Vielfache weitere Analysen der gemessenen Anästhetikakonzentrationen mit Modellen, die einen oder mehrere zusätzliche Parameter für Supra- oder

Interaktion von Desfluran und Stickoxidul auf das EEG

Tabelle 1: Benötigte endtidale Desfluran-Konzentration, EEG-Median und hämodynamische Parameter für die verschiedenen Stickoxidul-Konzentrationen.

Stickoxidul (Vol%)	Desfluran (Vol%)	EEG-Median (Hz)	BD _{sys} (mmHg)	BD _{dia} (mmHg)	HF (min ⁻¹)
0	5,7 ± 1,0	2,46 ± 0,08	114 ± 19	64 ± 12	77 ± 13
20	4,6 ± 1,4	2,46 ± 0,11	114 ± 12	66 ± 8	76 ± 14
40	3,7 ± 0,9	2,41 ± 0,09	118 ± 17	72 ± 12	72 ± 16
60	3,9 ± 1,5	2,47 ± 0,09	118 ± 19	68 ± 11	80 ± 14
70	3,3 ± 0,9	2,43 ± 0,09	118 ± 14	72 ± 10	77 ± 16

BD_{sys} = systolischer Blutdruck, BD_{dia} = diastolischer Blutdruck, HF = Herzfrequenz.

Messwerte sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

Infra-Additivität zwischen beiden Substanzen enthalten (α , β , γ , m , n und p aus Gleichung (2)), wurden durchgeführt, ergaben aber keine signifikant bessere Anpassung an die Daten.

Tabelle 1 zeigt die während der Messintervalle ermittelten Werte für systolischen, diastolischen Blutdruck und Herzfrequenz. Es wurden keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen mit verschiedenen Stickoxidul-Konzentrationen beobachtet. Bei keiner Patientin wurden Schwitzen oder Tränenfluß beobachtet. Von den Patientinnen wurden keine Erinnerungen an das intraoperative Geschehen berichtet.

Diskussion

In unserer Untersuchung senkt Zufuhr von Stickoxidul während der chirurgischen Stimulation die erforderliche endtidale Desfluran-Konzentration, um einen EEG-Median von 2-3 Hz zu erreichen. Die Interaktion zwischen Desfluran und Stickoxidul ist hierbei mit einer Additivität kompatibel. Die in der Gleichung (3) bestimmten Koeffizienten ermöglichen die einfache Berechnung verschiedener Kombinationen von Desfluran und Stickoxidul, die zum gleichen Niveau kortikaler elektrischer Aktivität führen. Unter diesem Gesichtspunkt ist z.B. bei einem 40-jährigen Patienten eine Monoanästhesie mit 5,5 Vol% Desfluran endtidal äquivalent zu einer Kombination aus 70 Vol% Stickoxidul und 3,0 Vol% Desfluran endtidal; 70 Vol% Stickoxidul können hierbei also 2,5 Vol% Desfluran ersetzen.

Interaktion von Desfluran und Stickoxidul auf den MAC

Lange Zeit galt der MAC-Wert von Inhalationsanästhetika als "Goldstandard" zum Vergleich ihrer Wirkung und zur Quantifizierung der Interaktion volatiler Anästhetika mit Stickoxidul und intravenösen Anästhetika (14). Die minimale alveoläre Konzentration eines Inhalationsanästhetikums (MAC), die notwendig ist, um bei 50% der Patienten eine motorische Reaktion auf Hautschnitt zu unterdrücken, wird bekanntlich durch Stickoxidul verringert. Die Interaktion von Stickoxidul und volatilen Anästhetika gilt als additiv in dem Sinne, daß eine Kombination aus

Stickoxidul und einem volatilen Anästhetikum dann bei 50% der Patienten die motorische Reaktion auf Hautschnitt unterdrückt, wenn die Summe beider Anteile an 1,0 MAC ebenfalls 1,0 beträgt. Demzufolge kann bei zusätzlicher Gabe von z.B. 70 Vol% Stickoxidul (entsprechend knapp 0,7 MAC) die endtidale Konzentration eines volatilen Anästhetikums um 70% reduziert werden. Dies gilt aber nur dann, wenn der Zielpunkt für die Dosierung der Anästhetika die Unterdrückung einer motorischen Reaktion auf Hautschnitt bei 50% der Patienten ist. Es kann nicht automatisch geschlossen werden, daß auch zum Erzielen einer klinisch suffizienten Narkosetiefe die endtidale Konzentration volatiler Anästhetika in gleichem Umfang reduziert werden kann.

Die klinische Bedeutung des MAC-Wertes wurde durch Studien von *Rampil* (15, 16, 17) und *Antigonini* (1) relativiert. Sie belegten, daß für die Unterdrückung einer motorischen Reaktion auf Hautschnitt nicht die Anästhetikawirkung am Gehirn, sondern am Rückenmark verantwortlich ist. Ein neueres Verständnis von Narkosetiefe konzentriert sich mehr auf zerebrale Funktionen, wie Bewußtsein, Analgesie, Amnesie und vegetative Dämpfung (11).

Zerebrale und EEG-Effekte von Stickoxidul und Desfluran

Für Stickoxidul sind klinisch und elektroenzephalographisch sowohl dämpfende als auch aktivierende zerebrale Effekte beschrieben. In niedrigen Konzentrationen, < 50 Vol%, besitzt Stickoxidul analgetische Effekte bei erhaltenem Bewußtsein (6). In Konzentrationen > 66 Vol% wird die Reaktion auf Ansprache unterdrückt (4). *Russell* et al. untersuchten Stickoxidul in einer Druckkammer unter hyperbaren Bedingungen (1,1-1,8 atm) (25). Stickoxidul bewirkte eine Bewußtlosigkeit, Analgesie und Amnesie; es zeigten sich aber bei allen Freiwilligen Tachypnoe, Tachykardie, Blutdruckanstiege, Klonus und Opisthotonus. Im EEG wird durch Stickoxidul in Konzentrationen < 50 Vol% die Aktivität in den delta-, theta-, alpha- und beta-Frequenzbereichen kaum beeinflusst. So fanden *Rampil* et al. bei Probanden, die Stickoxidul in Konzentrationen bis 50 Vol% erhielten, auch keine signifikanten Veränderungen von Median, SEF 95 und BIS (18).

Bereits 1981 beschrieben *Yamamura et al.* dosisabhängig eine Induzierung hochfrequenter EEG-Aktivität (ca. 34 Hz) durch Stickoxidul in Konzentrationen bis 70 Vol% (33). Höhere Stickoxidul-Konzentrationen unter hyperbaren Bedingungen (1,0-1,7 atm) induzieren Frequenzverlangsamung und Zunahme der Amplitude im delta-Frequenzbereich (5, 25, 30). Vermutlich beeinflusst die Induzierung hochfrequenter EEG-Aktivität die Berechnung des BIS (19). Obwohl der BIS gut mit Plasmakonzentration und Sedierungstiefe von Propofol, Midazolam, Isofluran und Sevofluran korreliert, fanden *Barr et al.* unter Stickoxidul auch in Konzentrationen bis 70 Vol% keine Änderung des BIS gegenüber dem Wachwert (2). Sie schlossen, daß die sedierende Wirkung des Stickoxiduls über Mechanismen erreicht wird, die durch den BIS nicht erfaßt werden.

Yli-Hankala et al. (33) und *Porkkala et al.* (13) fanden Hinweise, daß Stickoxidul den Effekt volatiler Anästhetika auf das EEG sogar antagonisieren kann. Wird das volatile Anästhetikum Isofluran so hoch dosiert, daß im EEG "Burst-Suppression-Muster" (Auftreten von Null-Linien unterbrochen durch hochfrequente Wellen) auftreten, führt die zusätzliche Zufuhr von Stickoxidul zu einer Abnahme der Null-Linien-Anteile im EEG.

Systematische Untersuchungen der Interaktion von Desfluran und Stickoxidul auf das EEG liegen derzeit noch nicht vor. Desfluran führt im EEG dosisabhängig zu einer Frequenzverlangsamung, damit auch Abnahme von EEG-Median oder SEF 95 (20). Bei Zufuhr von Stickoxidul während Anästhesie mit dem volatilen Anästhetikum Isofluran ist eine weitere Frequenzverlangsamung im EEG (9, 34) beschrieben. Da Desfluran und Isofluran ähnliche Effekte auf das EEG besitzen (21), kann diese Frequenzverlangsamung bei Stickoxidul-Zufuhr auch bei Desfluran angenommen werden. Umgekehrt, bei konstanter Stickoxidul-Konzentration führt eine Dosiserhöhung von Desfluran ebenfalls zu einer Frequenzverlangsamung im EEG mit entsprechender Abnahme der SEF 95 (29) und auch des Bispektralindex (31).

Interaktion von Stickoxidul und Desfluran auf das EEG während chirurgischer Stimulation

Um den Einfluß möglicher Unterschiede im Niveau der chirurgischen Stimulation zu minimieren, haben wir in dieser Studie Patienten während ähnlicher chirurgischer Eingriffe (gynäkologische Laparotomien) und im gleichen Zeitraum (zwischen Eröffnung und Verschuß des Peritoneums) untersucht. Für die Untersuchung der Interaktion von Anästhetika während chirurgischer Stimulation ist es unter klinischen Aspekten sinnvoll, ein mit klinisch plausibler Narkosetiefe assoziiertes Niveau kortikaler elektrischer Aktivität als Ziel für die Anästhetikadosierung zu verwenden. Frühere Arbeiten zeigten, daß ein EEG-Median zwischen 2-3 Hz mit klinisch plausibler Narkosetiefe assoziiert ist (26, 27, 28). Ein EEG-Median zwischen 2-3 Hz wurde daher in dieser Studie

als Zielbereich für die Anästhetika-Dosierung verwendet. Die in dieser Studie einem EEG-Median von 2,5 Hz korrespondierende SEF 95 ($11,7 \pm 2,4$ Hz) läßt eine ausreichende Dämpfung hämodynamischer Reaktionen erwarten (34). Auch der korrespondierende BIS von (54 ± 9) wird als ausreichende Sedierung angesehen (8). Die gemessenen Werte für SEF 95 und BIS waren zudem unabhängig von der verwendeten Stickoxidul-Konzentration.

Die Annahme einer Additivität ist limitiert einerseits auf den untersuchten Dosierungsbereich (bis 70 Vol% Stickoxidul), andererseits auf den untersuchten Effekt (EEG-Median 2-3 Hz). Wie *Berenbaum* dargestellt hat, kann bei Kombination zweier Medikamente der Typ der Interaktion sich je nach untersuchtem Zielpunkt für die Dosierung ändern (3). Für einen anderen Zielbereich als den EEG-Median 2-3 Hz, also bei tieferen oder flacheren Narkosen, können Abweichungen von einer Additivität nicht ausgeschlossen werden.

Die Fähigkeit von Stickoxidul, das volatile Anästhetikum Desfluran zu ersetzen, ist aber für einen intraoperativen EEG-Median von 2-3 Hz deutlich geringer, als aufgrund von Studien zu den MAC-Werten beider Substanzen hätte erwartet werden können. Um z.B. bei einem Patientenalter von 40 Jahren bei 50% der Patienten eine Abwehrbewegung auf Hautschnitt zu unterdrücken, sind 1,0 MAC Desfluran, entsprechend 6,6 Vol%, erforderlich (12). Bei zusätzlicher Gabe von 70 Vol% Stickoxidul kann die Desfluran-Konzentration um 4,4 Vol% (entsprechend 0,7 MAC) reduziert werden. Aus Gleichung (3) kann berechnet werden, daß, um einen intraoperativen EEG-Median von 2-3 Hz zu erreichen, 70 Vol% Stickoxidul nur 2,5 Vol% Desfluran ersetzen können. Der Vergleich mit früher ermittelten Daten zur Interaktion von Isofluran (23) und Enfluran (24) mit Stickoxidul zeigt, daß die für einen intraoperativen EEG-Median zwischen 2-3 Hz erforderliche Anästhetika-Konzentrationen sich nicht einfach aus der Summe der MAC-Anteile der Inhalationsanästhetika ableiten läßt (Abb. 4).

Mit einem volatilen Anästhetikum als Monosubstanz wäre intraoperativ für einen EEG-Median von 2-3 Hz knapp 1,0 MAC erforderlich. Bei Kombination von Stickoxidul mit einem volatilen Anästhetikum steigt die erforderliche Summe der MAC-Anteile mit zunehmender Stickoxidul-Konzentration linear an. Nimmt man an, daß die ermittelte Additivität zwischen Stickoxidul und volatilen Anästhetika auch für Stickoxidul-Konzentrationen > 70 Vol% gültig wäre, kann man Gleichung (3) entsprechend extrapolieren. Dann sollten theoretisch bei Verwendung von Stickoxidul als Monosubstanz intraoperativ für einen EEG-Median von 2-3 Hz immerhin 156 Vol% Stickoxidul, entsprechend 1,5 MAC, erforderlich sein. Die Betrachtung der MAC_{awake}-Werte der Inhalationsanästhetika ermöglicht eher die Abschätzung des Anästhetikabedarfs. Der MAC_{awake} beschreibt die

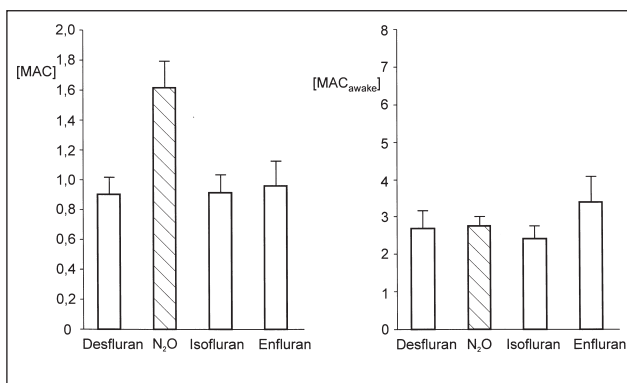


Abbildung 4: Vergleich der relativen Potenz verschiedener Inhalationsanästhetika. Die benötigten Konzentrationen des jeweiligen Inhalationsanästhetikums zum Erreichen eines EEG-Medians zwischen 2-3 Hz während gynäkologischer Laparotomien (C_0) werden als Vielfache der jeweiligen MAC-Werte (linke Seite) bzw. MAC_{awake}-Werte (rechte Seite) dargestellt. Für die Anästhetika Desfluran, Isofluran und Enfluran entsprechen die C_0 -Werte der mittleren, für den gewünschten EEG-Effekt erforderlichen Anästhetikakonzentration. Der C_0 -Wert für Stickoxidul (N_2O) wurde aus der Reduzierung des entsprechenden Desfluran-Bedarfs ermittelt. Er entspricht der extrapolierten Stickoxidul-Konzentration, die bei Verwendung von Stickoxidul für den EEG-Effekt theoretisch erforderlich wäre. Die Daten für Isofluran (23) und Enfluran (24) wurden aus früheren Publikationen entnommen.

Konzentration eines Inhalationsanästhetikums, bei der 50% der Patienten nicht mehr auf Ansprache reagieren (32). Der MAC_{awake}-Wert erfaßt somit, im Gegensatz zum MAC-Wert, Anästhetikawirkungen am Gehirn. Unabhängig von der verwendeten Kombination aus Stickoxidul mit Desfluran, Isofluran oder Enfluran als volatiles Anästhetikum ist das etwa 2,5 bis 3fache des MAC_{awake}-Werts für eine nach klinischen und EEG-Kriterien plausible Narkosetiefe erforderlich.

Summary: This study investigates the interaction of desflurane (des) and nitrous oxide (N_2O) in 25 female patients during gynaecological laparotomies. N_2O was randomly administered. Des vapouriser settings were chosen so that median power frequency was held at 2-3 Hz.

The interaction of des and N_2O is additive.

A model is given by:

$$c_{Des}/[5.53\text{vol}\% \cdot 10^{*(-0.0048 \cdot (\text{age}-40))}] + c_{N_2O}/[156\text{vol}\% \cdot 10^{*(-0.0048 \cdot (\text{age}-40))}] = 1.0$$

The potency of nitrous oxide to substitute des is less than anticipated from studies on MAC.

Key-words:

Anaesthesia, inhalation;

Nitrous oxide;

Electroencephalography;

Drug interactions.

Literatur

1. Antignoni J F, Schwartz K: Exaggerated anesthetic requirement in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 79 (1993) 1244-1249
2. Barr G, Jakobsson J G, Öwall A, Anderson R E: Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as a sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 82 (1999) 827-830
3. Berenbaum M C: What is synergy? *Pharmacol Rev* 41 (1989) 93-141
4. Dwyer R, Bennett H L, Eger E I, Heilbron D: Effects of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers. *Anesthesiology* 77 (1992) 888-898
5. Faulconer A, Pender J W, Bickford R G: The influence of partial pressure of nitrous oxide on the depth of anesthesia and the electro-encephalogram in man. *Anesthesiology* 10 (1949) 601-609
6. Finck A D: Nitrous oxide analgesia. In Eger E I (Hrsg) Nitrous oxide/ N_2O . S. 41-55, Edward Arnold Publishers Ltd. London 1985.
7. Gaumann D M, Mustaki J P, Tassonyi E: MAC-awake of isoflurane, enflurane and halothane evaluated by slow and fast alveolar washout. *Br J Anaesth* 68 (1992) 81-84
8. Glass P S, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 86 (1997) 836-847
9. Hoffman W E, Charbel F T, Edelman G, Albrecht R F, Ausman J I: Nitrous oxide added to isoflurane increases brain artery blood flow and low frequency brain electrical activity. *J Neurosurg Anesthesiol* 7 (1995) 82-88
10. Jones R M, Cashman J N, Eger E I, Damask M C, Johnson B H: Kinetics and potency of desflurane (I-653) in volunteers. *Anesth Analg* 70 (1990) 3-7
11. Kissin I: General anesthetic action: An obsolete notion? "Editorial" *Anesth Analg* 76 (1993) 215-218
12. Mapleson W W: Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 76 (1996) 179-185
13. Porkkala T, Jantti V, Kaukinen S, Hakkinen V: Nitrous oxide has different effects on the EEG and somatosensory evoked potentials during isoflurane anaesthesia in patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 41 (1997) 497-501
14. Quasha A L, Eger E I, Tinker J H: Determination and applications of MAC. *Anesthesiology* 53 (1980) 315-334
15. Rampil I J, Mason P, Singh H: Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 78 (1993) 707-712
16. Rampil I J: Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 80 (1994) 606-610
17. Rampil I J, King B S: Volatile anesthetics depress spinal motor neurons. *Anesthesiology* 85 (1996) 129-134
18. Rampil I J, Kim J S, Lenhardt R, Negishi C, Sessler D I: Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 89 (1998) 671-677
19. Rampil I J: A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 89 (1998) 980-1002
20. Rampil I J, Lockhart S H, Eger E I, Yasuda N, Weiskopf R B, Cahalan M K: The electroencephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology* 74 (1991) 434-439
21. Rampil I J, Weiskopf R B, Brown J G, Eger E I, Johnson B H, Holmes M A, Donegan J H: I653 and isoflurane produce similar dose-related changes in the electroencephalogram of pigs. *Anesthesiology* 69 (1988) 298-302
22. Rampil I J, Matteo R S: Changes in EEG spectral edge frequency correlate with the hemodynamic response to

Klinische Anästhesie

laryngoscopy and intubation. *Anesthesiology* 67 (1987) 139-142

23. Röpcke H, Schwilden H: Interaction of isoflurane and nitrous oxide combinations similar for median electroencephalographic frequency and clinical anesthesia. *Anesthesiology* 84 (1996) 782-788

24. Röpcke H, Schwilden H: Die Interaktion von Stickoxidul und Enfluran bei einem EEG-Median von 2-3 Hz ist additiv, aber schwächer als bei 1,0 MAC. *Anaesthesist* 45 (1996) 819-825

25. Russell G B, Snider M T, Richard R B, Loomis J L: Hyperbaric nitrous oxide as a sole anesthetic agent in humans. *Anesth Analg* 70 (1990) 289-295

26. Schwilden H, Stoeckel H: Closed-loop feedback controlled administration of alfentanil during alfentanil-nitrous oxide anaesthesia. *Br J Anaesth* 70 (1993) 389-393

27. Schwilden H, Stoeckel H: Effective therapeutic infusions produced by closed-loop feedback control of methohexital administration during total intravenous anesthesia with fentanyl. *Anesthesiology* 73 (1990) 225-229

28. Schwilden H, Stoeckel H: Quantitative EEG analysis during anaesthesia with isoflurane in nitrous oxide at 1.3 and 1.5 MAC. *Br J Anaesth* 59 (1987) 738-745

29. Sharpe R M, Nathwani D, Pal S K, Brunner M D, Thornton C, Dore C J, Newton D E: Auditory evoked response, median frequency and 95% spectral edge during anaesthesia with desflurane and nitrous oxide. *Br J Anaesth* 78 (1997) 282-285

30. Smith W D, Mapleson W W, Siebold K, Hargreaves M D, Clarke G M: Nitrous oxide anaesthesia induced at atmos-

pheric and hyperbaric pressures. I. Measured pharmacokinetic and EEG data. *Br J Anaesth* 46 (1974) 3-12

31. Song D, Joshi G P, White P F: Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 87 (1997) 842-848

32. Stoelting R K, Longnecker D E, Eger E I: Minimum alveolar concentrations in man on awakening from methoxyflurane, halothane, ether and fluroxene anesthesia: MAC awake. *Anesthesiology* 33 (1970) 5-9

33. Yamamura T, Fukuda M, Takeya H, Goto Y, Furukawa K: Fast oscillatory EEG activity induced by analgesic concentrations of nitrous oxide in man. *Anesth Analg* 60 (1981) 283-288

33. Yli-Hankala A, Lindgren L, Porkkala T, Jantti V: Nitrous oxide-mediated activation of the EEG during isoflurane anaesthesia in patients. *Br J Anaesth* 70 (1993) 54-57

34. Yli-Hankala A: The effect of nitrous oxide on EEG spectral power during halothane and isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 34 (1990) 579-584.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Heiko Röpcke
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
spezielle Intensivmedizin
Universität Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn.

Außendienst-Mitarbeiter für die Cardiac Care Division Schwerpunkt Support

Eintrittstermin: 01. April 2001

Ihr Profil: Alter: ca. 30 bis 45 Jahre
Ausbildung: MTA, SR./Pfleger mit Fachausbildung Intensivmedizin
HKL-Erfahrung wäre von Vorteil
Berufliche Erfahrung: mind. 5-jährige Tätigkeit nach Ausbildung auf der inneren oder
herzchirurgischen Intensivstation oder im Herzkatheterlabor

Wir erwarten: eine hohe Flexibilität und Mobilität, da Sie im gesamten Bundesgebiet Anwendungssupport leisten.
Ihr idealer Standort ist Mittel- bzw. Ostdeutschland. Sie akquirieren neue und betreuen bestehende
Kunden im Bereich HKL, Intensivmedizin und Herzchirurgie (Kardiotechnik) in einem Teil der
neuen Bundesländer und Bayern.
Sie sollten Freude am Umgang mit Menschen haben, teamorientiert handeln und vor größeren
Gruppen sicher und sympathisch auftreten können.

Was erwartet Sie? Wir sind ein weltweit tätiges, innovatives, amerikanisches Unternehmen. Unsere Wachstumsraten
bewegen sich seit Jahren im zweistelligen Bereich. Um diesem Eigenverständnis Rechnung zu tragen,
suchen wir zur Verstärkung unseres schlagkräftigen und hochmotivierten Cardiac Care Teams "Sie"
als neuen Mitarbeiter.

Wir bieten: überdurchschnittliche Sozialleistungen, einen privat nutzbaren neutralen Firmenwagen sowie eine
großzügige Spesenerstattung.
Wenn Sie sich in diesem Profil wiedererkennen, dann würden wir uns über Ihre aussagekräftige
Bewerbung freuen. Sollten Sie noch Fragen haben, steht Ihnen unser Verkaufsleiter, Herr Jürgen
Köster gerne zwischen 17.00 und 19.00 h unter Tel.Nr. 0172/8232075 zur Verfügung.

ARROW®
DEUTSCHLAND G.m.b.H.

Postfach 1352 · D-85423 Erding
Justus-von-Liebig-Straße 2 · D-85435 Erding
Telefon 08122-9820-0 · Telefax 08122-40384