

Aus dem Zentrum für klinische Tiermedizin der Tierärztlichen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. Wolfgang Klee

**Evaluierung des Narcotrend[®] EEG-Monitors zur
Überwachung der Narkose von Kälbern**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Maria Doll

aus Rosenheim

München 2011

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Klee

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Köstlin

Tag der Promotion: 30. Juli 2011

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

I	EINLEITUNG	1
II	LITERATURÜBERSICHT	3
1	Elektroenzephalogramm	3
1.1	Geschichtlicher Hintergrund	3
1.2	Grundlagen	3
1.3	Roh-EEG	5
1.4	Frequenzanalyse	6
2	Narkosemonitoring	8
2.1	Konventionelle Überwachung	9
2.1.1	Zentrales Nervensystem	9
2.1.2	Atmung	10
2.1.3	Herz-Kreislaufsystem	11
2.2	Einsatz des Narcotrend® EEG-Monitors	12
3	Eingesetzte Medikation	15
3.1	Xylazin	15
3.1.1	Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	15
3.1.2	Auswirkungen auf das EEG	16
3.2	Ketamin	17
3.2.1	Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	17
3.2.2	Auswirkungen auf das EEG	19
3.3	Isofluran	19
3.3.1	Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	20
3.3.2	Auswirkungen auf das EEG	21
III	PATIENTENGUT, MATERIAL UND METHODEN	22
1	Ziel der Untersuchung	22
2	Patientengut	22
3	Material	22
3.1	Narkosegerät	22
3.2	Narcotrend®	22
3.3	Atemgasmonitor	23

3.4	Überwachung des Herz-Kreislaufsystems	24
4	Methoden	25
4.1	Narkoseeinleitung und Operationsvorbereitung	25
4.2	Narkoseerhaltung	25
4.3	Ausleitungs- und Vertiefungsphase	26
4.4	Anwendung des Narcotrend®	26
4.5	Datenerfassung	27
4.6	Klinische Bestimmung der Narkosetiefe	28
4.7	Datenauswertung	30
4.7.1	Datenauswahl	30
4.7.2	Visuelle EEG-Auswertung	30
4.7.3	Statistik	30
IV	ERGEBNISSE	33
1	Patienten mit ungestörtem Allgemeinbefinden und Sensorium (Gruppe 1)	33
1.1	Atmung und Atemgaswerte	34
1.2	Herzfrequenz, Blutdruck und arterielle Sauerstoffsättigung	34
2	Patienten mit gestörtem Allgemeinbefinden oder Sensorium (Gruppe 2)	34
2.1	Atmung und Atemgaswerte	35
2.2	Herzfrequenz, Blutdruck und arterielle Sauerstoffsättigung	35
3	Narcotrend®-Index und klinischer Score	36
3.1	Operation, Aufwach- und Vertiefungsphase (Gruppe 1)	36
3.2	Vertiefungsphase (Gruppe 1 und 2)	37
4	Narcotrend®-Index und Isoflurankonzentration	38
5	Narkosestadium und Isoflurankonzentration	40
6	Reaktion auf chirurgischen Reiz	41
7	Blutdruck und Herzfrequenz	43
8	Erkennung von Burst-Suppressions-Mustern	45
9	Fehlen von Werten	46

V	DISKUSSION	47
1	Diskussion der Methodik	47
1.1	Patientengut.....	47
1.2	Spontanatmung	48
1.3	Klinisch ermitteltes Narkosestadium und Fließdiagramm.....	50
1.4	Eingesetzte Arzneimittel.....	51
1.5	Anwendung des Narcotrend [®] -Monitors.....	52
1.6	Körperinnentemperatur	52
2	Diskussion der Ergebnisse	53
2.1	Narcotrend [®] -Index	53
2.2	Burst-Suppressions-Muster.....	57
2.3	Reaktion auf chirurgischen Stimulus	59
2.4	Herzfrequenz und Blutdruck.....	60
2.5	Endexpiratorische Isoflurankonzentration	62
3	Fazit	63
VI	ZUSAMMENFASSUNG	65
VII	SUMMARY	67
VIII	LITERATURVERZEICHNIS	69
IX	ANHANG	93
X	DANKSAGUNG	98

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EP	Elektrodenpotential
HF	Herzfrequenz
Hz	Hertz
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
IMP	Impedanz
MAC	minimale alveoläre Konzentration
MED	Medianfrequenz
n	Anzahl
paCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
SEF	spektrale Eckfrequenz
SpO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
Vol%	Volumenprozent
ZNS	zentrales Nervensystem
λ	Blut-Gas-Verteilungskoeffizient

Anmerkung:

Narcotrend[®] ist ein geschütztes Markenzeichen der MT MonitorTechnik GmbH & Co. KG, Bad Bramstadt. Im Folgenden wird auf diese Kennzeichnung (®) verzichtet.

I EINLEITUNG

Die meisten chirurgischen Eingriffe beim Kalb werden in Allgemeinanästhesie durchgeführt, auch wenn es bei bestimmten Indikationen möglich wäre, die Tiere ausgebunden, unter Sedation und Lokalanästhesie, zu operieren. Bis jetzt existiert jedoch weder bei Mensch noch Tier ein „Goldstandard“ zur Bestimmung der Narkosetiefe. Dennoch ist es für den Anästhesisten wichtig, einerseits zu flache Narkosen zu vermeiden, da sie das Risiko intraoperativer Wachheit mit Schmerzwahrnehmung bergen. Andererseits führen zu tiefe Narkosen zu einer unnötig hohen Belastung des Körpers und zur Verlängerung der Aufwachzeiten. Da der Bedarf an Anästhetikum von Tier zu Tier sehr unterschiedlich sein kann, wird eine individuelle Dosierung angestrebt, um stets eine optimale Narkosetiefe zu erreichen. Als Orientierungshilfe gelten hier klinische Parameter, welche jedoch lediglich ein Nachregulieren der Narkosetiefe anhand bereits eingetretener Reaktionen ermöglichen. Zudem können nur sensorische, motorische und vegetative Komponenten der Narkose erfasst werden, der hypnotische Anteil bleibt unberücksichtigt. Erst mit der Einführung des Elektroenzephalogramms (EEG) in die Narkoseüberwachung konnte dieser mit einbezogen werden. Die Auswertung des EEGs während der Narkose ist jedoch sehr zeitintensiv und erfordert viel Erfahrung. Die Entwicklung von computergestützten EEG-Monitoren erwies sich als großer Fortschritt, da sie die Überwachung für den Anästhesisten deutlich vereinfachen. Dieser erhält die berechneten Werte zeitnah, was ein schnelles Handeln ermöglicht. Hier gibt es verschiedene Monitore, die in der Humanmedizin zunehmend eingesetzt werden, darunter auch den Narcotrendmonitor, welcher bereits in vielen Studien erfolgreich zu einer Verbesserung der Narkosesteuerung beitragen konnte (WILHELM et al., 2002; SCHULTZ et al., 2006; WILLIG et al., 2010). Zusätzlich lässt sich durch ein EEG-Monitoring auch das Risiko einer intraoperativen Wachheit reduzieren (SCHULZE et al., 2004). In der Veterinärmedizin wurde dieses Gerät bereits bei Hunden eingesetzt. Hier konnte der Narcotrendindex zwischen adäquater und zu tiefer Narkose unterscheiden (TÜNSMEYER, 2007).

In der vorliegenden Studie soll die Einsatzmöglichkeit des Narcotrendmonitors für die Narkoseüberwachung beim Kalb überprüft werden. Hierfür wird das

Standardnarkoseregime der Klinik für Wiederkäuer, eine kombinierte Injektions-Inhalationsnarkose, beibehalten. Als Vergleichswert für den Narcotrendindex dient eine auf klinischen Parametern basierende Einteilung in Narkosestadien. Für die Durchführung der Studie wird das Patientengut der Klinik verwendet.

II LITERATURÜBERSICHT

1 Elektroenzephalogramm

1.1 Geschichtlicher Hintergrund

Die ersten Untersuchungen, die sich mit bioelektrischen Aktivitäten am tierischen Hirn befassten, waren von Richard Caton durchgeführt worden. Er stellte seine Experimente, die er an Kaninchen- und Affengehirnen gemacht hatte, 1875 in Edinburgh vor. Mit einem Galvanometer hatte er elektrische Ströme in der grauen Substanz nachweisen können. Diese zeigten sich als elektronegative Schwankung bei Kopfdrehungen und Kaubewegungen, also Reizen aus der Peripherie (CATON, 1875). Anfang des folgenden Jahrhunderts begann Práwdicz-Neminski mit seinen Versuchen an Hunden. Seine direkten Ableitungen vom Schädelsknochen, der Hirnhaut und der Hirnrinde teilte er in sieben Wellentypen ein (PRÁWDICZ-NEMINSKI, 1925).

1924 gelang es dem Psychiater Hans Berger, die ersten Hirnstrombilder von der unversehrten Kopfhaut des Menschen abzuleiten, jedoch veröffentlichte er dies erst fünf Jahre später in seinem ersten Artikel „Über das Elektrenkephalogramm beim Menschen“ (BERGER, 1929). Auch aufgrund seiner weiteren Arbeiten gilt er heute als Begründer der klinischen Elektroenzephalographie. Von dieser neuen Technik versprach man sich eine wissenschaftliche Aufklärung über das Denken. Von einem medizinischen Nutzen konnte noch nicht ausgegangen werden (BORCK, 2005). Heute ist das Elektroenzephalogramm in vielen Bereichen der Medizin nicht mehr weg zu denken.

1.2 Grundlagen

Bis heute gibt es keine völlig gesicherten Erkenntnisse über die Entstehungsmechanismen des EEG (NEUNDÖRFER, 2002). Sicher ist nur, dass die erfassten Signale von der Hirnrinde ausgehen. Die schnelle Tätigkeit der weißen Substanz sowie des Kleinhirns zeigen sich nicht in den Ableitungen. Daher kann das EEG nur als Darstellung eines Bruchteils der gesamten elektrischen Aktivität des Gehirns verstanden werden (SCHNEIDER et al., 1978). Die Grundlage aller Theorien stellt das Bestehen eines Ruhemembranpotentials an den Zellen dar, sowie darauf aufbauend die Tatsache, dass Neuronen Informationen über

elektrische Signale vermitteln.

Die ursprüngliche These, dass die Potentialschwankungen auf eine Summation von Aktionspotentialen synchron arbeitender Ganglienzellen zurückzuführen sind (ADRIAN & MATTHEWS, 1934), kann die sehr langsamen Potentialschwankungen des EEG nicht erklären. Mit Hilfe von intrakortikalen Mikroableitungen konnte diese Synchronisationstheorie widerlegt werden. Es wurde gezeigt, dass bereits in einem Abstand von 1 μm zu einer Ganglienzelle das an ihr ausgelöste Aktionspotential kaum mehr erfassbar ist (ZSCHOCKE, 1991a). Zudem sind Aktionspotentiale von so kurzer Dauer, dass sie sich kaum addieren können (ZSCHOCKE, 1991a; GALLINAT & HEGERL, 1998).

Heute weiß man, dass es sich bei den im EEG registrierten Potentialschwankungen um die sogenannten postsynaptischen Potentiale handelt. Erregungen werden zwischen zwei Nervenzellen zunächst über eine Synapse über einen Neurotransmitter, also chemisch vermittelt. An der nachstehenden, postsynaptischen Membran werden sie jedoch elektrisch entlang der Dendriten weitergeleitet. Hier baut sich dabei ein elektrischer Dipol auf. Abhängig vom Transmitter entstehen exzitatorische oder inhibitorische Potentiale, welche die Auslösung eines Aktionspotentials am Axonhügel erleichtern beziehungsweise erschweren (ZSCHOCKE, 1991a). Jede Nervenzelle besitzt viele Synapsen, von denen jede einzelne, wenn sie aktiviert wird, einen Dipol bildet. Die synchrone Aktivierung mehrerer Synapsen führt zu einem komplexen „Summendipol“, der sich aus den einzelnen, addierten Dipolen zusammensetzt. Dieser kann nun aufgrund seiner ausreichend starken Potentialfelder noch von der Kopfoberfläche abgeleitet werden (ZSCHOCKE, 1991b). Die Summendipole bilden oft regelrechte Dipolschichten, die auch als kortikale Feldpotentiale bezeichnet werden (ZSCHOCKE, 2005). Wichtig für die Erfassung dieser kortikalen Feldpotentiale ist deren räumliche Anordnung, die durch die Ausrichtung der Nervenzellen bestimmt wird. Die langen, apikalen Dendriten der großen Pyramidenzellen spielen hier die Hauptrolle, da sie senkrecht zur Kortexoberfläche verlaufen und damit auch ihre Dipole entsprechend senkrecht orientiert sind. Aufgrund der gewundenen Anordnung des Kortex sind insgesamt lediglich etwa ein Drittel seiner Neuronen vertikal zu der Schädeloberfläche ausgerichtet und können so im EEG erfasst werden (ZSCHOCKE, 1991b).

Es wird also die spontane elektrische Aktivität der Hirnrinde abgeleitet. Das heißt,

dass keine Stimulation notwendig ist (HOLLIDAY & WILLIAMS, 1999). Es darf jedoch nicht vergessen werden, dass die kortikale Aktivität laufend über subkortikale Schrittmacher beeinflusst wird und somit auch Rückschlüsse auf pathologische Veränderungen in tiefer gelegenen Strukturen gezogen werden können (SCHMIDT & BISCHOFF, 2005; ZSCHOCKE, 2005).

1.3 Roh-EEG

Nach den Richtlinien der deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktioneller Bildgebung wird das Roh- oder Original-EEG anhand folgender Parameter beschrieben: Frequenz, Amplitude, Lokalisation, Morphologie, zeitliches Verhalten und Reagibilität (Reaktion auf externe Stimuli).

Die Einteilung des Roh-EEGs erfolgt anhand des aussagekräftigsten Parameters, der Frequenz, in den griechischen Buchstaben α , β , δ und θ . Die alphabetische Zuordnung erfolgt nicht mit steigender Frequenz, sondern nach deren Erstbeschreibung. Die Grenzen der vier Bereiche sind willkürlich festgelegt (KUGLER, 1981). Sie wurden in dieser Form auch für die Veterinärmedizin übernommen (OTTO & SHORT, 1991).

β -Wellen: 14 – 30/s

α -Wellen: 8 – 13/s

θ -Wellen: 4 – 7/s

δ -Wellen: 0,5 – 3/s

Das Wach-EEG des Menschen ist durch α - und β -Wellen charakterisiert (KLEMM, 1969; GALLINAT & HEGERL, 1998; SCHMIDT et al., 2008). Bei Zufuhr von Anästhetika kommt es zu einer Verschiebung Richtung langsamerer Frequenzbanden. Wird die Narkose weiter vertieft, so zeigt sich das isoelektrische Nulllinien-EEG, das zunächst noch von kurzen Aktivitätsphasen durchbrochen wird. Diese Muster werden als „Burst-Suppressionen“ bezeichnet (KLEMM, 1969; WILHELM, 2005). Fehlen diese, kommt es zur „kortikalen Stille“ (KLEMM, 1969).

Frequenz und Amplitude verhalten sich in der Regel umgekehrt proportional zueinander. Hohe Frequenzen gehen meist mit niedriger Amplitude einher und umgekehrt. Eine Ausnahme stellen hier die hohen β -Wellen in Narkose dar

(NEUNDÖRFER, 2002). Bei den Ableitungen von der Kopfoberfläche erreichen die Amplituden maximal etwa $100 \mu\text{V}$. Der Informationsgehalt ist jedoch beschränkt, da die Amplitudenhöhe sehr stark von den Ableitebedingungen abhängig ist. Sie ist lediglich ein Ausdruck für die Potentialdifferenz zwischen zwei Elektroden (ZSCHOCKE, 2002).

Anwendung findet das Roh-EEG sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin. Es liefert Hinweise darüber, ob eine Gehirnerkrankung vorliegt, welcher Teil bei fokalen Erkrankungen betroffen ist, ob es sich um ein akutes oder chronisches, entzündliches oder degeneratives Geschehen handelt, und wie weit der Schaden ausgeht ist. Über Serienaufnahmen können der Krankheitsverlauf sowie der Therapieerfolg kontrolliert werden (KLEMM, 1974). Als alleiniges Diagnostikum ist es jedoch oft nicht ausreichend (FAISSLER et al., 2007).

In der Anästhesie erwies sich das Roh-EEG als nicht sonderlich praktikabel, da die Auswertung sehr zeitintensiv ist und sehr viel Erfahrung notwendig ist, um die Änderungen visuell zu erfassen (FLEMING & SMITH, 1979).

1.4 Frequenzanalyse

Ein abgeleitetes EEG setzt sich aus schnellen und langsamen Potentialschwankungen zusammen. Dadurch wird die visuelle Auswertung erheblich erschwert. Heute wird diese durch digitale, computergestützte EEG-Signalverarbeitungen erleichtert (SCHMIDT et al., 2008).

Die Spektralanalyse bezeichnet die Auswertung des Spontan-EEGs mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation. Der wichtigste Schritt ist dabei die Korrelationsanalyse. Hier wird die Kovarianz, also die Ähnlichkeit zwischen dem EEG-Abschnitt und Sinuswellen unterschiedlicher Frequenz ermittelt. Der Vergleich des Roh-EEGs erfolgt je mit der Sinus- und Kosinusfunktion sowie deren einzelnen harmonischen Oberwellen. Durch den zusätzlichen Einsatz der Kosinusfunktion wird die Phasenverschiebung der Funktionen berücksichtigt. Grundlage dieser Technik ist die Annahme, dass jedes Potentialmuster mittels Addition verschiedener Sinuswellen erzeugt werden kann. Umkehrt lässt sich das Roh-EEG in die entsprechenden Wellen zerlegen. Hierbei handelt es sich jedoch lediglich um eine mathematische Vereinfachung, da Sinuswellen bei der Entstehung des EEGs keine Rolle spielen. Nach weiteren Zwischenschritten liegen das Amplituden- und Phasenspektrum vor. Diese werden miteinander

verrechnet, und man erhält als Endergebnis das Leistungsspektrum, auch Powerspektrum genannt. In einem Diagramm wird die Leistung [μV^2] gegen die Frequenz [Hertz (Hz)] aufgetragen. Dies ermöglicht eine visuelle Erfassung der Frequenzverteilung (ZSCHOCKE, 2002).

Zur Auswertung wird das Original-EEG in einzelne, kurze Epochen zerlegt. Beim Narcotrendmonitor sind diese 20 Sekunden lang (SCHULTZ et al., 2003). Folgende Parameter lassen sich anhand des ermittelten Leistungsspektrums bestimmen. Sie beziehen sich immer auf die gerade ausgewertete EEG-Epoche:

Absolute Gesamtpower [μV^2] über den zuvor festgesetzten Frequenzbereich (z.B. 1,5 – 30 Hz). Sie dient als Ausgangswert für die Berechnung der relativen Leistung einzelner Frequenzbänder (SCHWENDER et al., 1996).

Absolute [μV^2] und *relative Power* [%] der einzelnen Frequenzbänder (δ , θ , α , β). Die relative Power gibt den prozentualen Anteil des jeweiligen Frequenzbandes an der Gesamtpower an (DE BEER et al., 1996; SCHWENDER et al., 1996).

Die dimensionslosen *Frequenzband-Leistungs-Quotienten* geben das Verhältnis der jeweiligen Powerspektrumanteile wieder. Hierzu gehören der Alpha-Delta-Index (α/δ) (STOECKEL et al., 1979), der Beta-Delta-Index (β/δ) (SCHWILDEN & STÖCKEL, 1980), der Theta-Delta-Index (θ/δ) sowie der Delta-Index ($\alpha+\beta/\delta$) (SCHWENDER et al., 1996).

Die *Medianfrequenz (MED)* [Hz] gibt die Frequenz an, bei der die Fläche unter dem Powerspektrum halbiert wird, so dass je 50 % der elektrischen Gesamtaktivität ober- und unterhalb davon liegen (SCHWILDEN & STÖCKEL, 1980).

Bei der *Spektralen Eckfrequenz (SEF)* [Hz] liegen 80 % (SEF 80) (OTTO & SHORT, 1991), 90 % (SEF 90) (SCHWENDER et al., 1996) oder 95 % (SEF 95) (HUDSON et al., 1983) der Gesamtaktivität unterhalb dieser Grenze.

Die *Peakfrequenz* oder *dominante Frequenz* [Hz] gibt die höchste spektrale Leistung an (DE BEER et al., 1996; HEGERL, 1998; SCHMIDT & BISCHOFF, 2005).

Bei der Auswertung gilt es zu bedenken, dass die Größe der Parameter jeweils sehr stark von den zuvor festgelegten Frequenzgrenzen abhängen.

Verwendung finden diese Parameter in der Veterinärmedizin in der Schmerzforschung. Dabei werden mit Hilfe des „minimal anaesthesia model“ Schmerzreaktionen erfasst, ohne dass das Tier die Schmerzen wahrnimmt. Beim Enthornen von Kälbern sowie bei der Kastration von Lämmern konnte entsprechend ein Anstieg der MED und SEF 95 nachgewiesen werden (GIBSON et al., 2007; JOHNSON et al., 2009). In einer früher durchgeführten Studie stieg die SEF 95 bei der Lämmerkastration hingegen nicht signifikant an (JOHNSON et al., 2005b). Als Reaktion auf ein Kürzen des Geweihs bei Rothirschen stiegen sowohl die MED als auch die SEF 95 an. Der Anstieg war in der Gruppe ohne zusätzliches Lokalanästhetikum deutlicher ausgeprägt (JOHNSON et al., 2005a). OTTO und MALLY (2003) zeigten jedoch bei Schafen, dass hier nach einem schmerzhaften chirurgischen Reiz die MED und SEF 80 entweder anstiegen oder absanken, aber nur selten unverändert blieben. Die jeweilige Reaktion hängt vermutlich von der Narkosetiefe sowie der Stärke des Reizes ab.

Des Weiteren findet das verarbeitete EEG Anwendung in der Schlafforschung, bei der Erforschung neuer Medikamente, die ihre Wirkung im Gehirn entfalten (PICHLMAYR et al., 1983) und zunehmend auch beim Narkosemonitoring.

2 Narkosemonitoring

Damit eine ungewollte intraoperative Wachheit ausgeschlossen werden kann, werden zwei Ansätze verfolgt. Zum einen wird über klinische Parameter das vegetative Nervensystem überwacht, zum anderen werden mit Hilfe des EEGs die Aktivität der Zellen des Kortex gemessen (BURGHARDT & THEILEN, 2008). Die Aussagekraft der vegetativen Parameter ist limitiert, da sich die pharmakodynamische Wirkung der eingesetzten Anästhetika nicht auf das zentrale Nervensystem (ZNS) beschränkt, sondern auch auf die vegetativen Funktionen Einfluss haben kann. Mit dem EEG ergibt sich die Möglichkeit, die Hauptwirkung der Anästhetika zu erfassen (SCHWILDEN & STÖCKEL, 1980).

Die Narkose lässt sich nach GUEDEL (1951) in vier Stadien einteilen, die nacheinander durchlaufen werden: Analgesie (I), Exzitation (II), Toleranz (III) und Asphyxie (IV). Das Stadium der Toleranz wird noch in vier Unterstadien aufgeteilt. Andere Autoren teilen dieses Stadium lediglich in folgende drei Unterstadien: Hypnose (III/1), chirurgische Toleranz (III/2) und Depression (III/3) (THURMON & BENSON, 1986; ERHARDT & HABERSTROH, 2004b).

Die Einteilung in Narkosestadien wird dadurch ermöglicht, dass die Funktionen des ZNS in einer bestimmten Reihenfolge ausfallen. Zuerst ist die Großhirnrinde und damit das Bewusstsein betroffen. Anschließend werden die Zentren des Mittelhirns mit den unbewussten Reflexen erfasst. Es folgen die spinalen motorischen Reflexe des Rückenmarks und erst sehr spät schließlich Atem- und Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata (WESTHUES & FRITSCH, 1961).

2.1 Konventionelle Überwachung

Bei der konventionellen Überwachung stehen vor allem die Reaktionen des Patienten auf Schmerzreize, wie Blutdruck oder Herzfrequenz, im Vordergrund. Die Narkosesteuerung stellt somit das Nachregeln der Dosis anhand bereits eingetretener Reaktionen dar (DETSCH & KOCHS, 1997).

Die Überwachung der Narkosetiefe kann anhand der drei Organsysteme zentrales Nervensystem, Atmungsapparat und Herz-Kreislaufsystem vorgenommen werden (RIEBOLD et al., 1982).

2.1.1 Zentrales Nervensystem

Zur Überprüfung des ZNS gehören okuläre Parameter, sowie Reflexe und Schmerzreaktionen.

Die Stellung des Bulbus ändert sich mit zunehmender Narkosetiefe. Er rotiert anfangs aus seiner zentralen Position ventral, so dass im Stadium der chirurgischen Toleranz lediglich die Sklera sichtbar ist. Während tieferer Narkose steigt er wieder in eine zentrale Stellung auf (THURMON & BENSON, 1986; MUIR, 1995; HALL & CLARKE, 2001). Dies kann auch bei der Gabe von Ketamin aufgrund eines erhöhten Muskeltonus der Fall sein (HALL & CLARKE, 2001). In der Aufwachphase ändert sich die Bulbusstellung in umgekehrter Reihenfolge (THURMON & BENSON, 1986).

Auch die Pupillenweite ändert sich entsprechend der Narkosetiefe. Zu Beginn des Toleranzstadiums sind die Pupillen eng und weiten sich noch als Reaktion auf Schmerzstimuli. Mit Vertiefung der Narkose weiten sich die Pupillen. Gewünscht ist eine mittelweite Öffnung (WESTHUES & FRITSCH, 1961). Dilatierte Pupillen sind bei der Inhalationsnarkose ein Zeichen für eine zu hohe Dosierung (MUIR, 1995). Dieses Bild zeigt sich auch im Exzitationsstadium, hier jedoch mit erhaltenem Pupillarreflex (WESTHUES & FRITSCH, 1961) oder nach

Ketamingabe (HALL & CLARKE, 2001).

Der Kornealreflex sollte während der Narkose erhalten sein (WESTHUES & FRITSCH, 1961; MUIR, 1995; RIEBOLD, 1996). Hierbei wird der reflektorische Lidschluss bei Berühren der Kornea im lateralen Lidwinkel überprüft. Bei einem ventral rotierten Bulbus ist er jedoch nicht auslösbar (WESTHUES & FRITSCH, 1961).

Der Lidreflex wird durch Berühren der Wimpern oder des Lidrandes am medialen Augenwinkel ausgelöst. Als Reaktion erfolgt hier ebenfalls der Lidschluss (WESTHUES & FRITSCH, 1961). Dieser Reflex sollte gerade noch erhalten sein (ERHARDT & HABERSTROH, 2004a) oder nicht mehr auslösbar sein (WESTHUES & FRITSCH, 1961). Unter dem Einfluss von Ketamin kann er dagegen stark ausgeprägt sein (HALL & CLARKE, 2001).

Laut RIEBOLD et al. (1982) können beim Kalb, abgesehen von der Bulbusstellung, keine okulären Parameter zur Abschätzung der Narkosetiefe herangezogen werden.

Der Zehenreflex wird durch starkes Zusammendrücken der Klauen überprüft. Ist dieser nicht mehr auslösbar, so spricht dies für eine tiefe chirurgische Narkose (WESTHUES & FRITSCH, 1961).

Des Weiteren wird auf Reaktionen auf Schmerzstimuli geachtet. Hierzu gehören ein Anstieg des Blutdruckes, der Herzfrequenz, die Pupillendilatation, Speicheln sowie Schwitzen (SOMA, 1971). Reagiert das Tier mit einer bewussten Bewegung, so kann von einer unzureichenden Narkosetiefe ausgegangen werden. Für eine adäquate Tiefe spricht, wenn auf den chirurgischen Reiz zwar der arterielle Blutdruck ansteigt, aber bewusste Bewegungen ausbleiben (RIEBOLD, 1996). Im gewünschten Narkosestadium herrscht eine völlige Muskelrelaxation. Dieses Kriterium ist bei Einsatz von Muskelrelaxantien nicht beurteilbar und sämtliche Muskelreflexe sind aufgehoben. Schmerzreize werden dann über eine erhöhte Pulsfrequenz erfasst (WESTHUES & FRITSCH, 1961).

2.1.2 Atmung

Die Beurteilung der Atmung erfolgt über das Beobachten der Bewegungen von Brustkorb oder Atembeutel (WESTHUES & FRITSCH, 1961; RIEBOLD et al., 1982). Die Atemfrequenz beträgt bei Kälbern 20 – 40/min (RIEBOLD, 1996).

Werden sie in Narkose mit spontaner Atmung auf dem Rücken gelagert, so hypoventilieren sie meist stark (HALL & CLARKE, 2001).

Im Stadium der chirurgischen Toleranz steigt die Atemfrequenz und das Atemzugvolumen nimmt ab. Letzteres ist auf die Reduktion der Aktivität der Interkostalmuskulatur zurück zu führen. Die Atmung ist langsam und regelmäßig. Mit weiterer Vertiefung der Narkose wird die Atmung immer mehr von den Zwerchfellbewegungen abhängig. Dadurch kommt es zu einer Verkürzung der Inspiration mit verlängerten Pausen zwischen den Atemzügen und einer Verminderung der Atemtiefe (SOMA, 1971). Dies zeigt den Anfang der Lähmung des Atemzentrums, welche zuerst das Inspirations- und anschließend auch das Expirationszentrum betrifft. Sauerstoffmangelreize aus den Glomerula geben nun den Stimulus für die Atmung (WESTHUES & FRITSCH, 1961). Beim Wiederkäuer ist die reine Zwerchfellatmung bereits gefährlich, da der Druck der Eingeweide auf das Diaphragma die Atmung stark beeinträchtigen kann. Ruckweise, schnappende Atmung ist ein Zeichen für eine zu tiefe Narkose. Sie stellt die Überleitung zum völligen Atemstillstand dar (WESTHUES & FRITSCH, 1961).

2.1.3 Herz-Kreislaufsystem

Das Herz-Kreislaufsystem wird mittels Herzfrequenz, Blutdruck, Schleimhautfarbe sowie kapillärer Rückfüllzeit beurteilt.

Die meisten Anästhetika wirken dämpfend auf das Kreislaufsystem. Eine zu hohe Dosierung bewirkt, dass das Herz weniger effektiv arbeitet und daraus ein Abfall der Pulsintensität resultiert (RIEBOLD, 1996).

Der Blutdruck gilt als präziser Parameter zur Abschätzung der Narkosetiefe, da er rasch und dosisabhängig auf Veränderungen reagiert. Desweiteren gilt er als zuverlässigster Indikator für eine ausreichende Blutzirkulation (WAGNER & BRODBELT, 1997).

Puls und Blutdruck liegen im Toleranzstadium im physiologischen Bereich. Ein Anstieg der beiden Parameter als Reaktion auf einen Schmerzstimulus deutet auf eine zu flache Narkose hin. Mit zunehmender Narkosetiefe sinkt der Blutdruck (WESTHUES & FRITSCH, 1961). In der Narkose liegen beim Rind mit Spontanatmung folgende Blutdruckwerte vor: systolisch 150 – 180 mmHg, diastolisch 100 – 150 mmHg, mittlerer Blutdruck 110 – 140 mmHg (RIEBOLD et

al., 1982). Es ist darauf zu achten, dass der mittlere arterielle Blutdruck nicht unter 60 mmHg fällt, denn dieser Druck ist für die Sicherung einer ausreichenden Durchblutung der lebenswichtigen Organe notwendig (STOELTING, 1991).

Die Pulsüberwachung findet nichtinvasiv über die Palpation der Arteriae digitalis, auricularis caudalis, radialis und saphena statt. Beim Kalb kann auch noch die Arteria facialis herangezogen werden (RIEBOLD, 1996). Bei der invasiven Methode wird der Blutdruck in der Regel über die Punktion einer Ohrarterie gemessen (MUIR, 1995).

Die Durchblutung des Gewebes wird über die Schleimhautfarbe sowie die kapilläre Rückfüllzeit beurteilt. Beim Kalb ist die Schleimhaut physiologischer Weise blassrosarot (GRÜNDER, 1990). Die Kapillarrückfüllzeit sollte maximal zwei Sekunden betragen (HENKE et al., 2004).

Die Herzfrequenz beträgt beim Kalb 90 – 130/min. Sie nimmt sowohl mit zunehmendem Alter als auch der Narkosetiefe ab (RIEBOLD, 1996). Zu Beginn der Anästhesie kann sie aufgrund der Exzitation oder zur Kompensation eines niedrigen Blutdrucks kurz ansteigen, normalisiert sich jedoch innerhalb von 10 bis 20 Minuten (RIEBOLD, 1996).

2.2 Einsatz des Narcotrend EEG-Monitors

Das Narcotrend EEG-Gerät wurde von einer Arbeitsgruppe der Medizinischen Hochschule Hannover entwickelt und ist seit dem Jahr 2000 im Einsatz. Es misst das Roh-EEG-Signal und führt eine automatische Interpretation durch. Diese wurde auf der Grundlage einer visuellen Auswertung des Original-EEGs entwickelt, welche auf der Einteilung des Schlaf-EEGs nach KUGLER (1981) vorgenommen wurde. Im Verlauf von Wachzustand bis Tiefschlaf ändert sich physiologisch bedingt das EEG. Die Frequenz nimmt ab, während die Amplitude zunimmt. Ebenso verhält es sich bei der Narkose. Die Unterschiede, die dabei bestehen, wurden gesondert behandelt. So wurde ein eigener Algorithmus entwickelt, um Burst-Suppressions-Muster zu tiefer Narkosen zu erkennen, die im Schlaf nicht vorkommen (SCHULTZ et al., 2003). Die Klassifikationsalgorithmen wurden einer klinischen Untersuchung mit verschiedenen Inhalations- und Injektionsanästhetika unterzogen (SCHULTZ et al., 2003), sowie ein Vergleich zwischen visueller und automatischer Klassifikation bei über 1000 artefaktfreien EEG-Epochen durchgeführt, wobei eine hinreichende Übereinstimmung

nachgewiesen werden konnte (SCHULTZ et al., 2002).

Die Klassifikation erfolgt in insgesamt 15 Stadien (A, B₀₋₂, C₀₋₂, D₀₋₂, E₀₋₂, F₀₋₁). Diese wird durch eine Transformation dieser EEG-Stadien in eine numerische Skala von 100 (= wach, Stadium A) bis 0 (= sehr tiefe Narkose, Stadium F₁) noch genauer unterteilt (SCHULTZ et al., 2003). Für die Einleitung wird das Stadium D₂ (Index 35 – 45) angestrebt, intraoperativ D₀ – D₁ (45 – 60) und in der Ausleitung C₁ (70 – 75) (KREUER & WILHELM, 2005).

Tabelle 1: Narcotrend-EEG-Stadien und zugehörige Indexbereiche aus SCHULTZ et al. (2003)

	Narcotrend-Stadium	Narcotrend-Index
Wachheit	A	100 – 95
Müdigkeit / Sedierung	B ₀	94 – 90
	B ₁	89 – 85
	B ₂	84 – 80
Oberflächliche Anästhesie	C ₀	79 – 75
	C ₁	74 – 70
	C ₂	69 – 65
Allgemeinanästhesie	D ₀	64 – 57
	D ₁	56 – 47
	D ₂	46 – 37
Tiefe Allgemeinanästhesie	E ₀	36 – 27
	E ₁	26 – 20
	E ₂	19 – 13
Burst-Suppression-EEG bis Nulllinie	F ₀	12 – 5
	F ₁	4 – 0

Neben dem Roh-EEG und der Stadieneinteilung liefert der Narcotrend auch folgende Daten: das Cerebrogramm, das Powerspektrum, die mediane und spektrale Eckfrequenz 95 sowie die relativen Bandleistungen.

Das Cerebrogramm bildet die jeweils ermittelten Stadien (A – F₁) im zeitlichen Verlauf der Narkose als Diagramm ab.

Aufgrund der Linksverschiebung des Powerspektrums in der Anästhesie nehmen die MED und SEF 95 mit zunehmender Narkosetiefe ab.

Die Medianfrequenz liefert bei zu flacher und adäquater Narkosetiefe eine gute Korrelation mit der klinisch-vegetativen Beurteilung. Beim Menschen unter Etomidate-, Ethrane- und Fentanyl-Narkose liegt der Median bei ausreichender Narkosetiefe unter 5 Hz. Dadurch, dass die Burst-Suppressionen großteils

unterhalb des gewählten Frequenzbereichs (0,5 – 24 Hz) liegen, werden zu tiefe Narkosen mit dem Median alleine nicht erkannt. Hier sollte zusätzlich die mittlere Amplitude angegeben werden, die in diesem Falle abnimmt (SCHWILDEN & STÖCKEL, 1980). DRUMMOND et al. (1991) kommen bezüglich des MED bei einer Isofluran-Lachgasnarkose zu ähnlichen Ergebnissen, geben jedoch den Schwellenwert als Bereich von 5,2 – 6,2 Hz an. Die SEF 90 konnte einigermaßen sicher zur Unterscheidung des intraoperativen Zustands und des Erwachens herangezogen werden. Unter Isofluran- und Lachgasnarkose konnte mittels MED am deutlichsten zwischen dem intraoperativem Stadium und der Aufwachphase unterschieden werden. Starke Veränderungen der EEG-Frequenzen können mit diesem Parameter erfasst werden (SCHWILDEN & STÖCKEL, 1987). RAMPIL et al. (1980) zeigten an Hunden zwar eine gute Korrelation der SEF mit der Halothan- und Enflurankonzentration, die Sensitivität schwankte aber interindividuell.

Beim Vergleich der klassischen EEG-Parameter mit dem Narcotrendindex zeigte sich unter Propofol- und Remifentanil-Narkose, dass die analgetische Potenz von Remifentanil ohne chirurgischen Stimulus nicht vom Narcotrendindex dargestellt wird. Die MED sowie SEF 95 zeigten jedoch signifikante Veränderungen. Änderungen der Propofolkonzentration konnten hingegen mit dem Narcotrend verfolgt werden (SCHMIDT et al., 2002). In einer Folgestudie mit den gleichen Wirkstoffen erwies sich die Beurteilung verschiedener Anästhesiestadien mit dem Narcotrendindex gegenüber klassischen EEG-Parametern sowie hämodynamischen Veränderungen als zuverlässiger (SCHMIDT et al., 2004).

In verschiedenen Studien aus der Humanmedizin konnten die Vorteile der objektiven und zuverlässigen Narkoseüberwachung mittels der Narcotrendstadien bereits gezeigt werden. Es kann für die Ermittlung des individuellen Hypnotikabedarfs eines Patienten genutzt werden, der durch verschiedene Faktoren wie Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand und die individuelle Konstitution beeinflusst wird (SCHULZE et al., 2004; SCHULTZ et al., 2006). Dies ermöglicht neben einer optimalen Narkoseführung mit einer anschließenden verkürzten Aufwachphase (WILHELM et al., 2002) auch eine Verminderung der Arzneimittelanwendung und eine Kostenreduktion durch Vermeidung unnötig hoher Narkotikadosierungen (SCHULZE et al., 2004).

In der Veterinärmedizin wurde das Gerät bereits bei Hunden eingesetzt. Hier soll

es gut zwischen adäquater und zu tiefer Narkose unterscheiden können. Der klinischen Einschätzung des aktuellen Narkosestadiums unter Isoflurananästhesie standen folgende durchschnittliche Narcotrendindices gegenüber: 34,1 bei zu tiefer Narkose, 49,6 bei adäquater Narkosetiefe und 50,0 bei zu flacher Narkose. Somit fallen auch die Werte für eine zu flache Anästhesie in das Stadium D, welches beim Menschen eine ausreichende Tiefe anzeigt. Das Stadium F konnte hingegen zuverlässig erkannt werden, jedoch wurde hier bei manchen Tieren das Stadium E nicht durchlaufen (TÜNSMEYER, 2007).

3 Eingesetzte Medikation

3.1 Xylazin

Xylazin ist das Mittel der Wahl zur Sedierung des Rindes (LÖSCHER, 2006). In der Allgemeinanästhesie wird es zur Sedation ängstlicher und unruhiger Tiere etwa fünf bis zehn Minuten vor der Narkoseeinleitung eingesetzt (ABRAHAMSEN, 2008).

3.1.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Xylazin gehört zu den α_2 -Agonisten, ist jedoch wenig selektiv und besitzt noch eine relativ hohe α_1 -Aktivität (ERHARDT et al., 2004). Wiederkäuer reagieren im Vergleich zu anderen Tierarten sehr sensibel auf den Wirkstoff und benötigen daher nur eine geringe Dosierung (HOPKINS, 1972; EBERT et al., 2002; LÖSCHER, 2006; ABRAHAMSEN, 2008). Die Dosis variiert jedoch abhängig vom Verhalten des Tieres. So werden zum Erreichen der Sedation bei ruhigen Patienten geringere Mengen benötigt als bei ängstlichen oder unruhigen (ABRAHAMSEN, 2008).

Xylazin wirkt lang andauernd sedativ, jedoch nur sehr kurz analgetisch. Diese Wirkungen werden über eine Stimulation der α_2 -Rezeptoren im Gehirn erreicht. Der zusätzlichen Muskelrelaxation liegt eine Blockade der Reizübertragung im Rückenmark zugrunde (ERHARDT et al., 2004). Der Wirkungseintritt erfolgt je nach Applikationsart innerhalb von 3 – 5 min (intravenös) oder 10 – 15 min (intramuskulär) (LÖSCHER, 2010).

Die Analgesie erstreckt sich sowohl auf viszerale als auch auf periphere Schmerzen (EBERT et al., 2002), ist jedoch für viele Operationen, zum Beispiel an den Klauen, alleine nicht ausreichend (ROSENBERGER et al., 1968).

Xylazin wirkt depressiv auf das Herz-Kreislaufsystem. Neben einem Rückgang der Herzfrequenz, des Herzzeitvolumens sowie des arteriellen Blutdrucks kommt es zu einem Anstieg des peripheren Widerstands (CAMPELL et al., 1979). Initial zeigt sich ein Blutdruckanstieg aufgrund der Erregung peripherer postsynaptischer α_1 -Adrenozeptoren. Im Folgenden bewirkt die Stimulation zentraler Rezeptoren im Bereich des Kreislaufzentrums eine Abnahme des Sympathikustonus, was sich in einer Blutdrucksenkung manifestiert. Zusätzlich besteht Bradykardie, vermutlich aufgrund des Überwiegens des Vagustonus (LÖSCHER, 2006).

Die Atmung wird ebenfalls gedämpft. Sie vertieft sich anfangs, im Folgenden wird die Atmung jedoch bei geringerer Atemfrequenz oberflächlicher (GORANOV et al., 1971). Die Atemdepression tritt bereits bei ordnungsgemäßer Dosierung auf (LÖSCHER, 2006).

Die kreislauf- und atemdepressive Wirkung von Xylazin kann durch eine Kombination mit Ketamin gemildert werden. Die beiden Substanzen ergänzen sich sehr gut (ERHARDT et al., 2004). Ein Teil der Wirkungen lässt sich durch selektive α -Rezeptor-Antagonisten aufheben. Hierzu gehören Yohimbin oder Idazoxan (LÖSCHER, 2006), von denen jedoch derzeit keines für die Anwendung beim Rind zugelassen ist (UNGEMACH et al., 2011).

Als Nebenwirkungen sind Salivation (ROSENBERGER et al., 1968), Hemmung der Pansenkontraktionen (GORANOV et al., 1971), leichte Tympanie, Hyperglykämie (ROSENBERGER et al., 1968), Hypoinsulinämie sowie Polyurie (EBERT et al., 2002) bekannt. Bei einigen Tieren konnte nach einer Sedation mit Xylazin Durchfall beobachtet werden (ROSENBERGER et al., 1968).

Die Metabolisierung erfolgt rasch und nahezu vollständig (EBERT et al., 2002) über die Leber (ERHARDT et al., 2004). Die dabei entstehenden Substanzen werden über den Harn ausgeschieden (ERHARDT et al., 2004).

3.1.2 Auswirkungen auf das EEG

Die EEG-Muster unter alleiniger Xylazinsedation können beim Hund in drei Phasen eingeteilt werden. In Phase 1, in der sich die Tiere noch als Reaktion auf eine Stimulation hin bewegen, zeigen sich langsame Wellen im Frequenzbereich von 6 – 8 Hz und einer Amplitude zwischen 30 und 70 μ V. Phase 2 zeichnet sich durch eine vollständige Sedation und sehr geringe Reaktionen aus. Im EEG kommt es zu einer Verlangsamung (3 – 5 Hz) und einer Amplitudenzunahme

(50 – 200 μV). In Phase 3 zeigen sich, ebenfalls unter Sedation, rhythmische Wellen (3 – 7 Hz, 10 – 50 μV) und Wellen mit kleiner Amplitude (5 – 10 Hz, 10 – 20 μV). Phase 2 dominierte bei Tieren mit einem Alter unter 15 Wochen und ist den EEG-Veränderungen bei mittlerem bis tiefen Schlaf sehr ähnlich. Bei älteren Tieren liegt vor allem Phase 3 vor. Sie entspricht nahezu dem EEG bei leichtem Schlaf (TOURAI et al., 1985). Auch bei Katzen konnte unter Einfluss von Xylazin ein EEG-Bild ähnlich dem normalen Schlaf registriert werden (HOPKINS, 1972).

3.2 Ketamin

Ketamin wird in der Tiermedizin vielfach für die operative Schmerzausschaltung eingesetzt. Meist wird es in Kombination, vor allem mit Xylazin eingesetzt (LÖSCHER, 2006).

3.2.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Ketamin wurde als Derivat des Phencyclidin entwickelt. Es handelt sich um eine weiße, kristalline Base, die gut wasserlöslich ist. Die Injektionslösung hat einen pH-Wert von 3,5 – 5,5 (ENGELHARD & WERNER, 2009). Dadurch ist die intramuskuläre Verabreichung schmerzhaft und kann Gewebnekrosen hervorrufen (ERHARDT et al., 2004). Eine intravenöse Gabe ist vorzuziehen. Es liegt als Racemat vor, wobei das S(+)-Enantiomer stärker wirksam ist (SCHÜTTLER et al., 1987).

Ketamin ist kein klassisches Narkotikum, das alle Teile des Gehirns dämpft, sondern bewirkt eine „dissoziative Anästhesie“, das heißt, es wirkt selektiv auf kortikale und subkortikale Bereiche. Es hemmt thalamokortikale Bahnen, während Teile des limbischen Systems aktiviert werden. Unterschiede treten auch innerhalb des Neokortex auf (CORSSSEN et al., 1968). Auf molekularer Ebene hemmt Ketamin den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor im Gehirn (YAMAMURA et al., 1990; ORSER et al., 1997) und verhindert die Wiederaufnahme von Katecholaminen an postganglionären sympathischen Nervenenden (STOELTING, 1991).

Innerhalb von 1 – 2 Minuten nach intravenöser (i.v.) Applikation setzt neben einer starken Analgesie eine mäßig tiefe Hypnose ein. Das chirurgische Toleranzstadium (LÖSCHER, 2006) sowie eine hinreichende Muskelrelaxation wird hingegen nicht erreicht, weshalb es nicht als Monoanästhetikum eingesetzt

werden kann (ERHARDT et al., 2004).

Die Analgesie tritt bereits bei subanästhetischen Plasmakonzentrationen auf (ABRAHAMSEN, 2008), hält jedoch nicht lange an (LIN, 1996). Sie ist gut ausgeprägt für die Haut, die Extremitäten und Gelenke. Im viszeralen Bereich des Abdomens ist sie jedoch nur mäßig (ERHARDT et al., 2004).

Kennzeichnend ist auch, dass keine Muskelrelaxation erreicht wird, sondern im Gegenteil der Muskeltonus zunimmt. Die Katalepsie beruht auf der Erregung der limbischen Zentren (EBERT et al., 2002). Es können dadurch einerseits sowohl zielgerichtete als auch reflexartige Bewegungen der Skelettmuskulatur unabhängig von chirurgischen Stimuli auftreten (LIN, 1996), andererseits kann sich der Patient im Zustand der Katalepsie, obwohl er schmerzempfindlich ist, nicht mehr gegen schmerzhaftes Eingriffe wehren. Daher sollte stets auf die richtige Dosierung geachtet werden (LÖSCHER, 2006). Am Auge zeigt sich nach anfänglichem Nystagmus eine zentrale Bulbusstellung. Palpebral- sowie Kornealreflexe sind erhalten. Ebenso sind andere Reflexe im Kopfbereich, wie der Schluck- und Hustenreflex, erhalten (LÖSCHER, 2006). Zudem sind durch die Erhöhung der Muskelspannung der Sauerstoff- und Energieverbrauch erhöht (ERHARDT et al., 2004).

Ein großer Vorteil von Ketamin ist, dass es im Gegensatz zu anderen Anästhetika weder atem- noch kreislaufdepressiv wirkt.

Die Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem ähneln einer Sympathikusstimulation. Es steigen der arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz, das Herzminutenvolumen sowie die Leistung des Myokards. Die Atemfrequenz nimmt nach der Applikation für etwa 2 – 3 Minuten ab. Bei schneller intravenöser Gabe kann ein Atemstillstand eintreten (STOELTING, 1991).

Das Nachlassen der Wirkung beruht auf Umverteilungsphänomenen. Zusätzlich wird Ketamin in der Leber metabolisiert, und die zum Teil noch aktiven Produkte werden über den Harn ausgeschieden (ENGELHARD & WERNER, 2009). Mit dem Nachlassen der Wirkung treten beim Menschen oft unangenehme Träume und Halluzinationen auf, für die im Folgenden dann keine Amnesie besteht (EBERT et al., 2002; ENGELHARD & WERNER, 2009).

Zu den Nebenwirkungen gehören eine Erhöhung der Blutungsneigung aufgrund

der vasopressorischen Wirkung, sowie Salivation. Eine Überdosierung kann zu Krämpfen, Atemlähmung und Herzarrhythmien führen (LÖSCHER, 2006).

3.2.2 Auswirkungen auf das EEG

Mit dem Wirkeintritt verschwindet die Grundaktivität und gleichzeitig kommt es zu einem typischen Leistungsaufbau im θ -Bereich (4 – 7 Hz) mit einer Amplitude von 40 – 90 μ V. Oft kommen auch noch hohe β -Wellen (28 – 32 Hz) dazu (PICHLMAYR et al., 1983). Der Beginn der Delta-Aktivität geht mit dem Bewusstseinsverlust einher (STOELTING, 1991).

An Katzen wurde die Wirkung differenzierter untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass nach intravenöser Ketamingabe vor allem in neokortikalen Bereichen, aber auch im Bereich des Thalamus Delta-Aktivität zu verzeichnen ist. Während der allmählichen Regeneration von der Wirkung zeigt sich deutliche Theta-Aktivität im Hippocampus. Wechselndes Bild von hypersynchronen Delta-Wellen und Aktivität mit niedriger Spannung und hoher Frequenz in den kortikalen Regionen bleiben – zu einem geringeren Maße auch im Thalamus. Nach 30 Minuten haben die kortikalen Bereiche sowie der Thalamus im Wesentlichen die Ausgangswerte (oberflächlicher Schlaf) erreicht. Im Hippocampus zeigen sich jedoch noch maximale, theta-ähnliche Aktivitäten (CORSSSEN et al., 1968).

Beim Menschen wurden die Reaktionen der elektrischen Gehirnaktivität auf die beiden Enantiomere verfolgt. Hier konnte das gleiche EEG-Muster wie bei CORSSSEN et al. (1968) gezeigt werden, jedoch erwies sich S(+)-Ketamin in seiner Wirkung als potenter. Zur Quantifizierung dieser Veränderungen wurde die MED aus der Spektralanalyse herangezogen. Diese bietet hier jedoch keine gute Aussagekraft für den klinischen Effekt von Ketamin. Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch zwischen der MED bei maximalem Effekt und den im wachen Zustand ermittelten Basiswerten. Die MED veränderte sich ohne zeitliche Verzögerung mit den Plasmaketaminkonzentrationen. Dies spricht für einen raschen Ausgleich der Konzentrationen zwischen Blut und Gehirn (SCHÜTTLER et al., 1987).

3.3 Isofluran

Inhalationsanästhetika werden gerne in der Anästhesie verwendet, da sie eine rasche Anpassung der Narkosetiefe ermöglichen (STEFFEY, 1996). Isofluran ist

derzeit das einzige Inhalationsanästhetikum, dessen Anwendung beim Kalb entsprechend der Umwidnungskaskade möglich ist (UNGEMACH et al., 2011).

3.3.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Isofluran gehört zu den Inhalationsanästhetika. Es ist ein Strukturisomer des Enflurans, das als Racemat vorliegt und chemisch sehr stabil ist. Bei Raumtemperatur handelt es sich um eine klare, farblose Flüssigkeit, deren Anwendung in der Narkose über einen Verdampfer erfolgt (ENGELHARD & WERNER, 2009).

In der Einleitungsphase werden 2 – 4 Volumenprozent (Vol%) verwendet. Für die Erhaltung reichen dann 1 – 2 Vol% aus (MUIR, 1995). Die minimale alveoläre Konzentration (MAC) beschreibt die Konzentration eines Inhalationsanästhetikums bei einer Atmosphäre, bei der 50 % der Patienten keine Reaktion auf einen chirurgischen Reiz zeigen (STEFFEY, 1999). Der MAC-Wert beträgt beim Rind 1,3 (CANTALAPIEDRA et al., 2000).

Inhalationsnarkotika bewirken eine reversible, generalisierte ZNS-Depression (STEFFEY, 1996). Neben der guten Hypnose umfasst das Wirkspektrum von Isofluran auch eine gute Muskelrelaxation, die analgetische Komponente ist hingegen nur schwach ausgeprägt (SCHULTE AM ESCH et al., 2002). Im Gegensatz zu Enfluran bewirkt es keine zentralen Erregung (LÖSCHER, 2006).

Isofluran führt zu einer dosisabhängigen Atemdepression (ERHARDT et al., 2004). Bei geringen Konzentrationen nimmt das Atemzugvolumen stärker ab als die Atemfrequenz ansteigt. Die Reaktion auf Hypoxie sowie einen erhöhten arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (paCO_2) ist vermindert. Es erfolgt keine angemessene Reaktion zur Kompensation von Belastungen des Atmungsapparates, wodurch die Gefahr einer Hypoxie und respiratorischen Azidose steigt (EGER, 1981).

Im Bereich des Herz-Kreislaufsystems kommt es zu Hypotension. Der systemische arterielle Blutdruck sinkt aufgrund einer Verminderung des peripheren Widerstands in nahezu allen Geweben. Dies wird über eine Erhöhung der Herzfrequenz ausgeglichen (EGER, 1981). Isofluran wirkt in geringem Maße negativ inotrop (ERHARDT et al., 2004; ENGELHARD & WERNER, 2009). Es erfolgt weder eine Sensibilisierung des Herzens gegenüber Katecholaminen (EGER, 1981; ERHARDT et al., 2004) noch wirkt es arhythmogen (HOMI et al.,

1972; PAUCA & DRIPPS, 1973). Insgesamt ist die kardiovaskuläre Sicherheitsspanne größer als bei anderen Inhalationsnarkotika (EGER, 1981).

Aufgrund seiner schlechten Löslichkeit im Blut findet eine sehr schnelle An- und Abflutung statt, wodurch auch eine rasche Änderung der Narkosetiefe möglich ist (ERHARDT et al., 2004). Des Weiteren ergibt sich daraus, dass die Elimination fast vollständig über die Lunge erfolgt, so dass kaum Rückstände (0,2 %) im Körper verbleiben, die eine toxische Wirkung auf Leber oder Niere entwickeln könnten (EGER, 1981; EBERT et al., 2002).

3.3.2 Auswirkungen auf das EEG

Bei Hunden zeigen sich je nach Isoflurankonzentration folgende Bilder: bei 1 % endexpiratorischer Konzentration dominieren langsame Wellen im δ - bis θ -Bereich mit hoher Amplitude, womit die Gesamtpower abnimmt. Die MED sinkt von ihrem Ausgangswert (5,9 Hz) auf 1,4 Hz, ändert sich aber mit weiterer Dosiserhöhung nicht mehr. Über 2 % treten Burst-Suppressions-Muster auf und ab 3 % sind die isoelektrischen Phasen verlängert (KOCHS et al., 1993).

Beim Menschen bewegt sich die Aktivität im Roh-EEG bei geringen Konzentrationen im Bereich 15 – 30 Hz. Im Folgenden treten kleine Wellen (2 – 4 Hz) mit einer 14 Hz-Aktivität auf. Wird die MAC erreicht, so dominieren 4 – 8 Hz große Wellen das Bild. Mit weiterer Konzentrationserhöhung wird das EEG langsamer und es zeigen sich auch hier Burst-Suppressions-Muster (CLARK & ROSNER, 1973).

III PATIENTENGUT, MATERIAL UND METHODEN

1 Ziel der Untersuchung

Ziel der Untersuchung war es, die Frage zu klären, inwiefern, unter Verwendung des in der Klinik für Wiederkäuer gebräuchlichen Narkoseschemas, der vom Narcotrendmonitor angegebene Index das durch klinische Parameter ermittelte Narkosestadium bei Kälbern widerspiegelt. Um eine mögliche Übereinstimmung bei verschiedenen Narkosetiefen untersuchen zu können, sollten die Parameter nicht nur während der Operation, sondern auch darüber hinaus in der darauf folgenden Aufwachphase oder Vertiefungsphase bei Tieren, die euthanasiert werden mussten, verfolgt werden.

2 Patientengut

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden insgesamt 43 Narkosen an 42 Kälbern der Rasse Deutsches Fleckvieh durchgeführt, welche alle zum Patientengut der Klinik für Wiederkäuer in Oberschleißheim gehörten. Aus praktikablen Gründen wurden nur Tiere bis zu einer Körpermasse von 130 kg berücksichtigt. Die Studie erstreckte sich über einen Zeitraum von acht Monaten (März bis November 2010). Tiere, bei denen intraoperativ Befunde erhoben wurden, die eine sehr schlechte bis infauste Prognose nahelegten, wurden daraufhin euthanasiert.

3 Material

3.1 Narkosegerät

Für die Aufrechterhaltung der Narkose wurde das halb geschlossene Inhalationsnarkosegerät Sulla 808 (Dräger, Lübeck) zusammen mit dem Isofluranverdampfer Vapor 19.3 (Dräger, Lübeck) verwendet. Der Einstellbereich am Verdampfer betrug 0 bis 5 Vol%. Das Narkosegerät wurde vor jedem Einsatz auf Dichtigkeit überprüft.

3.2 Narcotrend

Die EEG-Überwachung erfolgte mit Hilfe des Narcotrendmonitors (Version 4.7) der Firma MT Monitor Technik (Bad Bramstedt, Deutschland). Dieser erhält seine Rohdaten wahlweise über eine frontale Ein- oder Zweikanalableitung mit

entsprechend drei oder fünf Elektroden. Hierbei sind immer folgende Filter eingeschaltet: ein 50 Hz Notchfilter, ein 0,5 Hz Hochpassfilter sowie ein 64 Hz Tiefpassfilter. Das Roh-EEG der beiden Ableitungen wurde kontinuierlich auf dem Bildschirm angezeigt. Ebenso wurden im Statusfenster alle fünf Sekunden der Index (100 bis 0) sowie das EEG-Stadium (A bis F₁) aktualisiert, die jeweils aus der letzten 20 Sekunden-Epoche ermittelt worden waren. Im Statusfenster wurden zusätzlich der Elektromyogramm(EMG)-Index, die Ergebnisse der Elektrodentests und Informationen über erkannte Artefakte angezeigt. Hierzu zählten „Offset“ bei Verschiebungen der Grundlinie eines Kanals entlang der y-Achse, „Hohe IMP/EP“ bei Überschreitung der maximalen Grenzwerte der Impedanzen (IMP) oder Elektrodenpotentiale (EP), „50 Hz“ bei Wechselstromartefakten sowie „Störung“ bei anderen Störungen im EEG wie sie beispielsweise durch Hochfrequenzchirurgie hervorgerufen werden. Der EMG-Index reichte von 0 (= keine Muskelaktivität) bis 100 (= sehr starke Muskelaktivität) und konnte auch aufgrund anderer Artefakte angezeigt werden. Alle zehn Minuten erfolgte der automatische Elektrodentest. Hierbei wurden die Impedanzen sowie Elektrodenpotentiale bestimmt und die Werte im Statusfenster angegeben. Zeitgleich wurde im Original-EEG eine Nulllinie mit dem Hinweis „Test“ angezeigt.

Über das Diagrammfenster konnte zwischen der Darstellung des Cerebrogramms, des Leistungsspektrums, der relativen Bandleistungen und dem Frequenzverlauf für Median und Eckfrequenz gewählt werden.

Zu den Zeitpunkten „Hautschnitt“ sowie „Operationsende“ konnten Marker gesetzt werden.

Die dazugehörige Software NarcoWin (Version 1.1) wurde für die visuelle Auswertung des Roh-EEGs am Computer herangezogen.

3.3 Atemgasmonitor

Zur Bestimmung der Atemfrequenz, des endexpiratorischen Kohlendioxidpartialdrucks (pCO₂), sowie inspiratorischen und endexpiratorischen Isoflurankonzentrationen wurde der Monitor PM 8050 (Dräger, Lübeck) verwendet. Über einen flexiblen Kunststoffschlauch wurde die Verbindung zwischen dem Y-Schlauch am Patienten und dem Gerät hergestellt. Über diesen wurde ständig ein geringer Teil des Atemgases abgesaugt und analysiert. Die

Bestimmung des $p\text{CO}_2$ und der Isoflurankonzentrationen erfolgte mittels Infrarotabsorptionsspektrometrie.

3.4 Überwachung des Herz-Kreislaufsystems

Zur Überwachung der Herz-Kreislauffunktionen (Herzfrequenz (HF), Blutdruck, arterielle Sauerstoffsättigung (SpO_2)) fand der Monitor CARDIOCAP II (Datex-Ohmeda, Freiburg) Verwendung.

Die Erfassung der Herzfrequenz [Schläge/min] erfolgte über ein angeschlossenes Elektrokardiogramm (EKG) (Datex-Ohmeda, Freiburg). Die drei farblich gekennzeichneten Elektroden wurden mittels Krokodilklemmen am narkotisierten Tier befestigt. Hierzu wurde die rote und gelbe Elektrode rechts und links kaudal des Ellbogens und die grüne Elektrode an der linken Brustwand angebracht. Für die graphische Darstellung auf dem Monitor wurde die zweite Ableitung nach Einthoven gewählt.

Für die direkte Blutdruckmessung wurde der Druckwandler MX960 LogiCal[®] (Medex Medical GmbH & Co. KG, Klein-Winternheim, Deutschland) verwendet. Dieser wurde auf Herzhöhe des Patienten an einem Infusionsständer angebracht und vor Beginn der Messungen ein Nullabgleich gegen die Atmosphäre durchgeführt. An den arteriellen Zugang wurde der mit physiologischer Kochsalzlösung gespülte und entlüftete Druckdom angeschlossen. An diesen war patientenfern ein Beutel mit 500 ml isotoner Kochsalzlösung 0,9 % (Braun, Melsungen) angeschlossen, auf die mit einer aufblasbaren Manschette ein Druck von rund 300 mmHg ausgeübt wurde. Auf dem Monitor CARDIOCAP II wurden kontinuierlich die arterielle Druckkurve, der systolische, diastolische und mittlere Blutdruck dargestellt.

Das angeschlossene Pulsoximeter der Firma Datex-Ohmeda (Freiburg) diente der kontinuierlichen Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung. Diese erfolgte mittels spektralphotometrischer Messung des durch das durchblutete Gewebe gesandten, absorbierten roten und infraroten Lichtes. Der Klemmsensor wurde in der Maulspalte, an der Zunge oder am Flotzmaul angebracht.

4 Methoden

4.1 Narkoseeinleitung und Operationsvorbereitung

Zur Sedation wurde jedem Tier Xylazin (Xylazin 2%, Serumwerk Bernburg AG) in einer Dosierung von 0,2 mg/kg in den Musculus triceps brachii injiziert. Die Phase der Sedierung wurde nach etwa fünf Minuten zum Legen eines Venenverweilkatheters der Größe G22 oder G20 (VASUFLO[®]-T, Dispomed Witt oHG, Gelnhausen) in eine Ohrvene genutzt. Zehn Minuten nach Xylazingabe erhielt der Patient Ketamin (Ursotamin[®] 10 %, Serumwerk Bernburg AG, 2,0 mg/kg) intravenös über den Katheter. Die Lagerung auf dem Operationstisch erfolgte abhängig von der Indikation des Eingriffs in Rücken- oder Seitenlage. Sobald die Maulspannung ausreichend nachließ, wurde das Kalb mit einem Tubus adäquater Größe intubiert und an das Narkosegerät angeschlossen. Der Isofluranverdampfer wurde zum rascheren Anfluten auf 4 Vol% aufgedreht, bis der Bulbus ventral rotierte, dann konnte er wieder auf 2 Vol% zurückgedreht werden. Währenddessen wurde der arterielle Zugang für die direkte Blutdruckmessung gelegt. Hierfür wurde ein Venenverweilkatheter der Größe G22 (VASUFLO[®]-T, Dispomed Witt oHG, Gelnhausen), nach Scheren und Desinfektion des Ohres, in die Arteria auricularis caudalis gelegt und an den Blutdruckwandler angeschlossen. Im Folgenden wurde das Operationsfeld chirurgisch vorbereitet und die präoperative Körpertemperatur rektal gemessen. Am Ende der Aufwach- bzw. Vertiefungsphase erfolgte die zweite Temperaturmessung.

Jeder Patient wurde vor seiner Operation antibiotisch (Procain-Penicillin, Cefquinomsulfat oder Amoxicillin) und analgetisch (Flunixin-Meglumin oder Meloxicam) versorgt. Des Weiteren wurde vor der Narkoseeinleitung das Allgemeinbefinden sowie das Sensorium der Tiere als ungestört (Gruppe 1) oder gestört (Gruppe 2) eingestuft. Hierfür wurde auf Haltung, Verhalten sowie Lidreflex, Blinzelreflex und Ohrabwehr geachtet.

4.2 Narkoseerhaltung

Zur Erhaltung der Anästhesie während der Operation wurde die Isoflurankonzentration anhand der erhobenen klinischen Parameter gesteuert. Der Narcotrendindex wurde lediglich im Narkoseprotokoll erfasst, hatte jedoch keinen Einfluss auf die Anästhetikagabe. Der zugeführte Sauerstofffluss betrug 10 – 20 ml/kg pro Minute. Die Tiere atmeten während der gesamten Zeit selbstständig.

Sie wurden nicht künstlich beatmet.

4.3 Ausleitungs- und Vertiefungsphase

Nach dem letzten Hautheft wurde Isofluran am Verdampfer vollständig abgedreht und die Aufwachphase solange überwacht und dokumentiert, bis die Tiere erste Anzeichen von Wachheit zeigten. Hierzu zählten große Bewegungen mit den Gliedmaßen, Heben des Kopfes, Schlucken sowie spontaner Lidschluss. Erfolgte vor oder zu diesem Zeitpunkt keine Indexberechnung aufgrund eines zu hohen EMG-Einflusses, so wurde die Messung beendet. Bei Tieren, bei denen während der Operation Befunde erhoben wurden, die eine sehr schlechte bis infauste Prognose nahelegten, wurde der Verdampfer maximal (auf 5 Vol%) aufgedreht und die Vertiefung der Narkose über fünfzehn Minuten verfolgt. Im Anschluss daran erfolgte für die Euthanasie die Gabe von mindestens 45 mg Pentobarbital pro kg Körpermasse streng intravenös (Release[®], WDT, Garbsen, Deutschland).

4.4 Anwendung des Narcotrend

Das Alter der Patienten wurde am Narcotrend für alle Probanden mit drei Jahren angegeben, um bei allen Tieren die Anwendung desselben Algorithmus zu garantieren und somit einen besseren Vergleich der Daten zu ermöglichen. Es wurde eine Zweikanalmessung durchgeführt. Hierfür wurde die Referenzelektrode auf dem Nasenrücken angebracht, die erste Ableitung (1a, 1b) lag über der rechten, die zweite (2a, 2b) über der linken Gehirnhälfte. Die Arbeitselektroden wurden jeweils 2 cm paramedian gesetzt: 1a und 2a jeweils zwei Zentimeter kaudal des medialen Augenwinkels und 1b und 2b sechs Zentimeter weiter kaudal auf der Stirn. Die Referenzelektrode wurde in einem Abstand von sechs Zentimetern zur rostralen Arbeitselektrode median auf dem Nasenrücken angebracht. Die Positionierung der Elektroden zeigt Abbildung 1. Für die Platzierung der Elektroden wurden mit Hilfe des Hautklammergeräts Manipler[®] AZ-35W (Braun Surgical SA, Rubi, Spain) Klammern (6,9 x 3,6 mm) an den beschriebenen Stellen in die Haut gesetzt. An diese wurde dann jeweils ein mit einer Krokodilklemme versehenes Kabel angesetzt. Erfolgte keine Indexberechnung durch den Narcotrend, so wurden alle Elektroden überprüft und gegebenenfalls eine neue Messung gestartet.

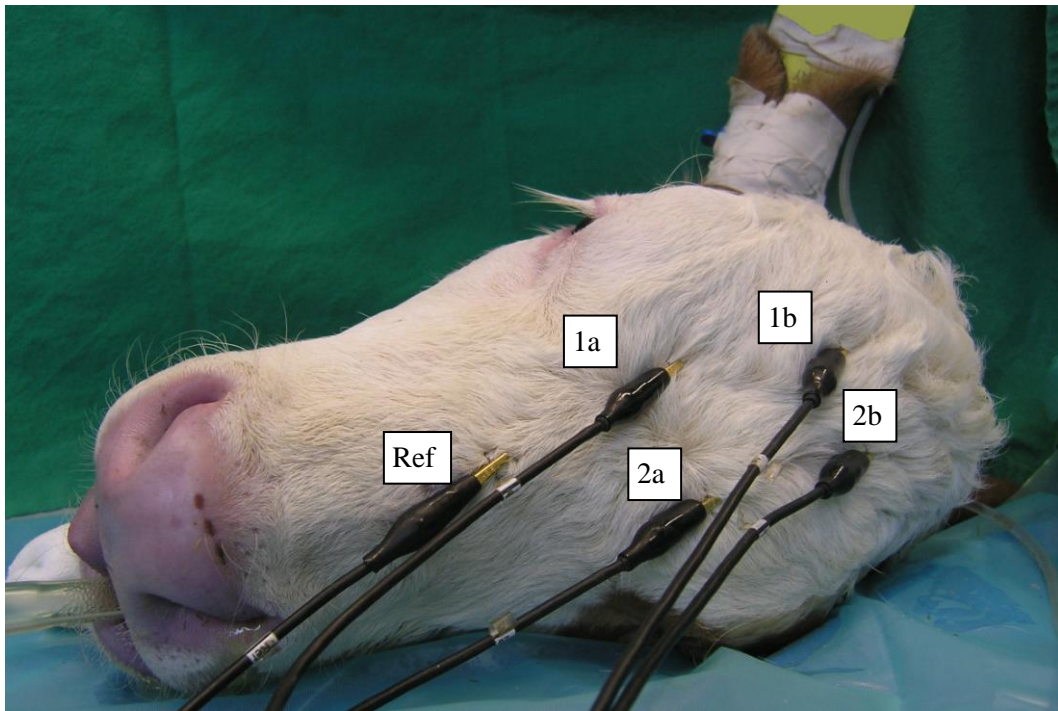


Abbildung 1: Positionierung der EEG-Elektroden.

(Ref = Referenzelektrode; 1a, 1b = Arbeits Elektroden der ersten Ableitung; 2a, 2b = Arbeits Elektroden der zweiten Ableitung)

4.5 Datenerfassung

Während der Operation erfolgte alle fünf Minuten die Erfassung folgender Daten in einem Narkoseprotokoll (siehe Abbildung 12 im Anhang): Uhrzeit, Narcotrendindex, inspiratorische und endexpiratorische Isoflurankonzentration, $p\text{CO}_2$ in der Ausatemluft, Atemfrequenz, Herzfrequenz, systolischer, diastolischer sowie mittlerer Blutdruck, SpO_2 , Bulbusstand, sowie die Reaktionen auf das Testen von Lidreflex, Kornealreflex und Zwischenklauenreflex. Zusätzlich wurde auf Anzeichen für Wachheit geachtet. Hierrunter fielen Schlucken, spontaner Lidschluss sowie große Bewegungen mit Gliedmaßen und Kopf. Für das Überprüfen von Lid- und Kornealreflex wurde ein mit Augensalbe befeuchtetes Wattestäbchen benutzt. Der Zwischenklauenreflex wurde mit Hilfe einer Pean-Arterienklemme überprüft. Der Bulbusstand wurde in folgende Kategorien eingeteilt: ventral, ventral-zentral, zentral, zentral-temporal, temporal und zentral-dorsal.

Eine zusätzliche Datenerfassung erfolgte präoperativ, zum Zeitpunkt des Hautschnitts sowie bei Manipulation am Peritoneum (Durchtrennen zum Eröffnen der Bauchhöhle und Nähen zum Verschluss der Bauchhöhle). Nach dem letzten

Hautheft wurde das Isofluran abgedreht und die Aufwachphase überwacht. Hierbei wurde das Dokumentationsintervall auf eine Minute verkürzt. Bei den Tieren, die während der Operation euthanasiert werden mussten, wurde Isofluran am Verdampfer vollständig aufgedreht (5 Vol%) und die „Vertiefungsphase“ über einen Zeitraum von 15 min ebenfalls jede Minute erfasst, bis die Gabe von Pentobarbital erfolgte.

4.6 Klinische Bestimmung der Narkosetiefe

Anhand der erhobenen klinischen Parameter wurde eine Einteilung in vier Stadien vorgenommen: „wach“ (0), „zu flach“ (1), „adäquate Tiefe“ (2) und „zu tief“ (3). Abbildung 2 zeigt das dazugehörige Fließdiagramm zur klinischen Ermittlung der Narkosetiefe.

Zeitpunkte, zu denen der Bulbus dorsal rotiert war, wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da hier kein eindeutiges Stadium zuzuordnen war.

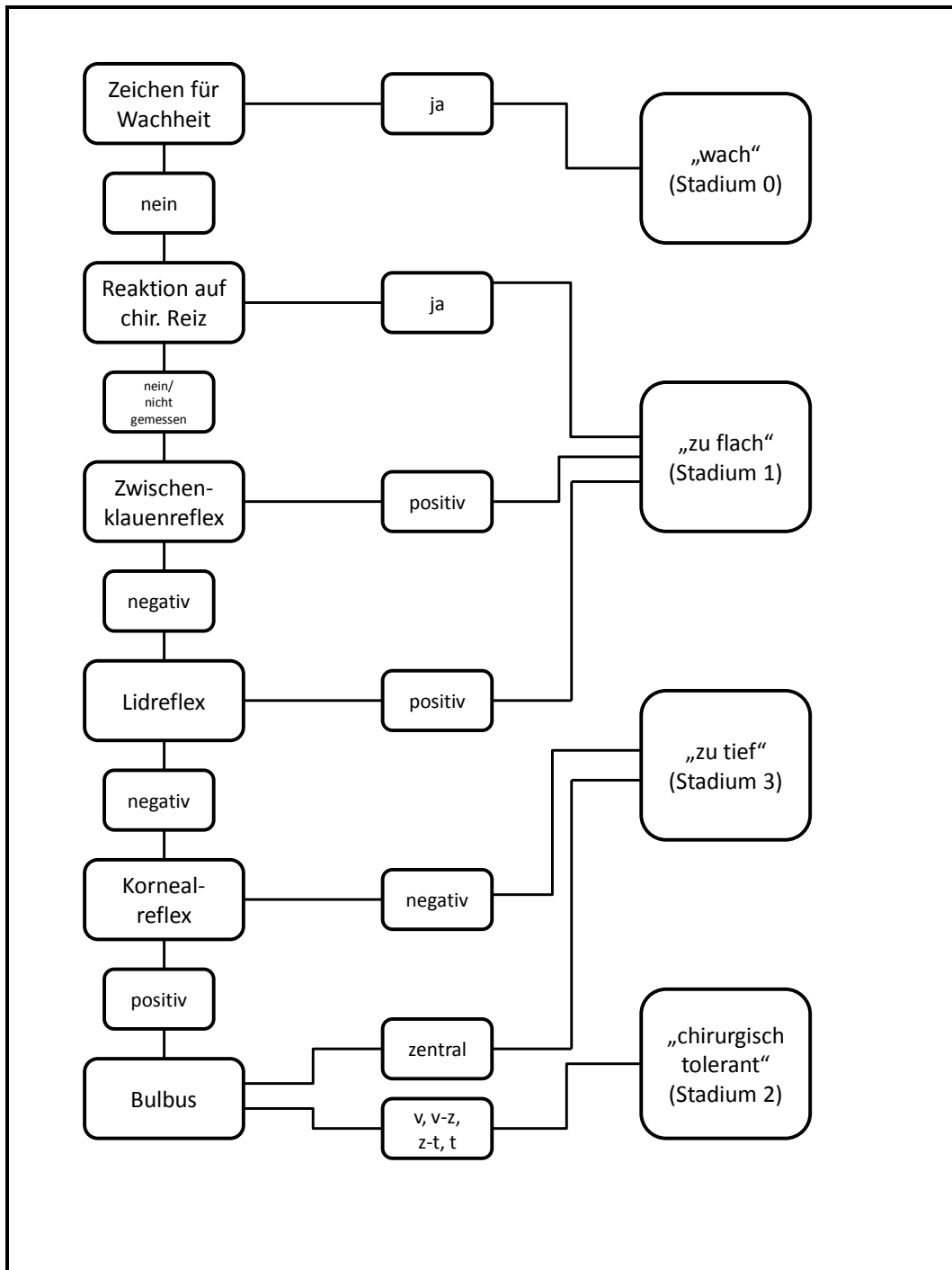


Abbildung 2: Darstellung des Entscheidungsbaums zur klinischen Ermittlung der Narkosetiefe.

Zeichen für Wachheit: Schlucken, spontaner Lidschluss, große Bewegungen von Gliedmaßen oder Kopf; **Reaktion auf chirurgischen (chir.) Reiz** wurde nur zu den Zeitpunkten Hautschnitt, Durchtrennen des Peritoneums sowie Naht des Peritoneums erfasst; **Bulbuszustand:** v = ventral, v-z = ventral bis zentral, z-t = zentral bis temporal, t = temporal

4.7 Datenauswertung

Die Untersuchungen und deren Auswertungen wurden von ein und derselben Person durchgeführt.

4.7.1 Datenauswahl

Für die Auswertung der während der Operationen und der folgenden Aufwach- und Vertiefungsphasen erhobenen Daten wurden lediglich Tiere mit ungestörtem Allgemeinbefinden und Sensorium herangezogen. Zusätzlich wurden gesondert die Vertiefungsphasen ausgewertet. Hierbei wurden auch Tiere mit beeinträchtigtem Allgemeinbefinden oder Sensorium betrachtet.

4.7.2 Visuelle EEG-Auswertung

Bei allen Tieren beider Gruppen wurde zu jedem Zeitpunkt der Datenerfassung der Roh-EEG-Abschnitt der ersten Ableitung, der zur Berechnung des Narcotrendindex als Grundlage diente, visuell beurteilt. Hierzu wurde das mit dem Gerät mitgelieferte Programm NarcoWin (Version 1.1) verwendet. Folgende Kriterien wurden dabei berücksichtigt: Abweichungen der Grundlinie, 50 Hz-Störungen sowie Burst-Suppressionen. Es konnten keine 50 Hz-Störungen beobachtet werden. Bei 16 EEG-Abschnitten zeigte sich eine Abweichung der Grundlinie. Diese Datensätze wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Burst-Suppressions-Muster sind durch isoelektrische EEG-Abschnitte gekennzeichnet, die von hochfrequenten Anteilen durchbrochen werden. Ein Beispiel hierzu findet sich im Anhang in Abbildung 13. Da bekannt ist, dass Burst-Suppressionen unter Isofluraneinfluss in tiefen Anästhesiephasen auftreten und diese im Algorithmus des Narcotrend berücksichtigt sind, wurden diese Zeitpunkte lediglich erfasst, jedoch nicht von der allgemeinen Auswertung ausgenommen. Im Folgenden wurden sie gesondert auf eine korrekte Einordnung in Narcotrendstadien ausgewertet. Als richtig wurde eine Einordnung von EEG-Epochen mit Burst-Suppressions-Mustern in die Stadien F₁ bis E₂ (Index 0 – 19) und von EEG-Epochen ohne Burst-Suppressions-Muster in die Stadien E₁ bis A (20 – 100) gewertet.

4.7.3 Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Excel (Version 2007, Microsoft, Seattle, USA), Statcalc (www.epiinfo.com) und PASW Statistics (Version 18, SPSS Inc., Chicago, USA). Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$

zugrunde gelegt.

Die Ermittlung von Mittelwerten, Standardabweichungen sowie Minimal- und Maximalwerten erfolgte in Excel. Im Folgenden wird die Schreibweise „Mittelwert (\pm Standardabweichung)“ verwendet. Auch die Auswertung der korrekten Einordnung von EEG-Abschnitten mit und ohne Burst-Suppressions-Mustern wurde in Excel durchgeführt. Hierfür wurde eine Vier-Felder-Tafel erstellt. Der Chi-Quadrat-Test zur Überprüfung auf einen signifikanten Unterschied bezüglich korrekter Einordnung zwischen den Gruppen 1 und 2, und der zweiseitige Test nach Fischer, bei kleinen erwarteten Häufigkeiten, erfolgte in Statcalc. Die übrige Auswertung wurde in PASW Statistics (Version 18) vorgenommen.

Die Daten wurden visuell auf Normalverteilung untersucht. Falls die Daten nicht normal verteilt waren wurden nicht parametrische Tests verwendet. Der Narcotrendindex beruht auf keiner linearen Skala (WEBER et al., 2005b), weshalb nicht parametrische Tests eingesetzt wurden.

Die Überprüfung auf signifikante Unterschiede verschiedener Parameter (Narcotrendindex, Herzfrequenz, mittlerer Blutdruck, endexpiratorische Isoflurankonzentration) bei den verschiedenen Narkosestadien erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test als übergeordnetem Gruppentest. Falls dieser statistisch signifikant war, wurden anschließend mit dem Mann-Whitney-U-Test je zwei Narkosestadien bezüglich des jeweiligen Parameters auf einen statistischen signifikanten Unterschied untersucht. Aufgrund der angewandten Bonferroni-Korrektur ergibt sich ein korrigiertes Signifikanzniveau von 0,0083 ($= 0,05/6$). Zusätzlich wurden die Mediane und Quartile ermittelt. Diese werden in folgender Schreibweise angegeben: „Median (25% Quartil; 75 % Quartil)“. Die graphische Darstellung zwischen den einzelnen Parametern und den Narkosestadien erfolgte mittels Boxplots. Die „Box“ reicht vom unteren bis zum oberen Quartil und enthält somit 50 % der Werte. Innerhalb dieser ist noch in Form einer horizontalen Linie der Median dargestellt. Die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand. Die angrenzenden T-Balken („Whiskers“) vermitteln einen Eindruck, wie weit die restlichen 50 % der Werte streuen. Ihre Länge entspricht maximal dem 1,5-fachen Interquartilsabstand. Werte, die außerhalb liegen, werden als Ausreißer (1,5 bis 3 facher Interquartilsabstand) mit einem Kreis und als Extremwerte (größer dreifacher Interquartilsabstand) mit einem Stern

dargestellt (KUCKARTZ et al., 2010).

Diese Tests wurden ebenfalls bei der Überprüfung auf signifikante Unterschiede des Narcotrendindex bei der Reaktion auf chirurgischen Stimulus eingesetzt. Der Mann-Whitney-U-Test diente, pro chirurgischem Reiz, zur Überprüfung auf einen Unterschied zwischen Tieren, die eine Reaktion zeigten und solchen, die dies nicht taten. Innerhalb der Tiere mit Reaktionen beziehungsweise ohne Reaktionen wurde ebenfalls auf Unterschiede im Narcotrendindex zwischen den einzelnen chirurgischen Stimuli mittels Kruskal-Wallis-Test untersucht. Auch hier erfolgte eine Ermittlung der Mediane und Quartile sowie die graphische Darstellung mittels Boxplots. Für den Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Narcotrendindex und endexpiratorischer Isoflurankonzentration wurde eine Korrelation nach Spearman durchgeführt und der Korrelationskoeffizient r berechnet. Die Darstellung erfolgte mittels Punktediagramm.

Die graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen intraoperativ erfasstem mittleren Blutdruck und Zeitdauer nach Xylazinapplikation erfolgte ebenfalls mittels eines Punktediagramms. Zusätzlich wurde in die Punktwolke eine Anpassungslinie (Loess-Linie) gelegt, um einen linearen oder quadratischen Trend zu erkennen.

IV ERGEBNISSE

1 Patienten mit ungestörtem Allgemeinbefinden und Sensorium (Gruppe 1)

Bei 33 (79 %) von insgesamt 42 Kälbern, davon 20 (61 %) weibliche und 13 (39 %) männliche Tiere, wurde präoperativ das Allgemeinbefinden, sowie das Sensorium, als ungestört eingestuft. Eines der weiblichen Tiere musste zweimal operiert werden und wurde daher mit beiden Narkosen in die Studie aufgenommen. Tabelle 2 im Anhang gibt einen Überblick über Alter, Körpermasse, Geschlecht sowie erhobene Befunde und Dauer des operativen Eingriffs bei den Tieren der Gruppe 1. Bei 30 Tieren erfolgte der chirurgische Eingriff aufgrund einer Indikation im Bauchraum, davon waren 27 Nabelerkrankungen, zwei diagnostische Laparotomien (Tiere Nummer 5 und 28) sowie eine Hernia inguinalis (Tier Nummer 21). Bei den restlichen drei Tieren handelte es sich um orthopädische Fälle. Die Tiere waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen zwei und 136 Tagen alt. Das arithmetische Mittel (\pm Standardabweichung) lag bei 33,8 Tagen (\pm 31,3). Die Körpermasse variierte von 29,0 bis 132,0 kg. Im Durchschnitt wogen die Kälber 66,8 kg (\pm 22,1). Die Zeitspanne zwischen Xylazinapplikation und Hautschnitt betrug durchschnittlich 50 min. Das Minimum lag bei 33 min, bei den beiden Tieren mit Femurfraktur dauerte dies mit 93 und 104 min am längsten, da sie vor Operationsbeginn noch in Narkose geröntgt wurden. Im Durchschnitt gingen die Operationen über einen Zeitraum von 79 min, die kürzeste dauerte 17 min, die längste 179 min.

Drei Tiere mussten während der Operation aufgrund der dabei erhobenen Befunde euthanasiert werden. Hierbei handelte es sich um eine Omphaloarteriitis, die bis an die Aorta reichte und daher nicht vollständig reseziert werden konnte, eine nicht vollständig reponierbare Femurfraktur sowie ein Tier mit generalisierter fibrinöser Peritonitis. Bei den restlichen 30 Tieren dauerte die Aufwachphase durchschnittlich 16 min (\pm 9).

Bei 19 der 33 Tiere konnte ein arterieller Zugang gelegt und eine direkte Blutdruckmessung durchgeführt werden.

Die geringste gemessene rektale Körpertemperatur am Ende der Aufwach- bzw.

Vertiefungsphase lag bei 36,0 °C. Durchschnittlich sank sie zwischen Vorbereitung zur Narkose und Ende der Datenerfassung um 1,4 °C ab.

1.1 Atmung und Atemgaswerte

Während der Operation lag die inspiratorische Isoflurankonzentration durchschnittlich bei 0,87 Vol% ($\pm 0,23$), bei der endexpiratorischen Isoflurankonzentration lag dieser Wert bei 0,80 Vol% ($\pm 0,21$). Das arithmetische Mittel des pCO₂ lag bei 34,8 mmHg ($\pm 7,9$). Die Atemfrequenz betrug durchschnittlich 47/min (± 8).

1.2 Herzfrequenz, Blutdruck und arterielle Sauerstoffsättigung

Die mittlere Herzfrequenz lag intraoperativ bei 86 Schläge/min (± 16). Bei dem Blutdruck verhielt es sich wie folgt: systolischer Blutdruck 102 mmHg (± 24), diastolischer Blutdruck 59 mmHg (± 28), mittlerer Blutdruck 76 mmHg (± 27).

Die arterielle Sauerstoffsättigung lag im Durchschnitt bei 98,5 %. Der Wert schwankte im Bereich von 90 bis 100 %.

2 Patienten mit gestörtem Allgemeinbefinden oder Sensorium (Gruppe 2)

Tabelle 3 im Anhang gibt eine Übersicht über Alter, Körpermasse, Geschlecht, erhobene Befunde und Dauer der operativen Eingriffe bei den zehn Kälbern mit gestörtem Allgemeinbefinden oder Sensorium. Es handelte sich hierbei um jeweils 5 männliche und weibliche Kälber. Das Alter zum Zeitpunkt der Operation variierte von zwei Tagen beim jüngsten und 68 Tagen beim ältesten Tier. Im Durchschnitt betrug das Alter 20,0 Tage ($\pm 20,8$). Die Körpermasse der Patienten lag in einem Bereich von 41,0 bis 104,0 kg. Das arithmetische Mittel betrug 56,6 kg ($\pm 17,9$).

Die Tiere dieser Gruppe wurden für Auswertungen intraoperativ erfasster Daten nicht herangezogen. Sie wurden jedoch für die Auswertung der Vertiefungsphase sowie die visuelle EEG-Auswertung berücksichtigt. Lediglich eines der Tiere (Nummer 2) musste nicht aufgrund der erhobenen Befunde euthanasiert werden und wurde damit nur für die visuelle Auswertung mit ausgewertet.

Die Operationsdauer lag durchschnittlich bei 29 min (± 30). Bei den neun Tieren, die euthanasiert werden mussten, lag das Maximum bei 34 min, bei dem Tier

Nummer 2 dauerte die Operation hingegen 111 min.

Die innere Körpertemperatur betrug präoperativ im Durchschnitt 38,5 °C, postoperativ 38,2 °C. Die minimale gemessene Temperatur am Ende der Aufwach- bzw. Vertiefungsphase lag bei 36,4 °C.

2.1 Atmung und Atemgaswerte

Während der Operation lag die inspiratorische Isoflurankonzentration durchschnittlich bei 0,80 Vol% ($\pm 0,27$), bei der endexpiratorischen Isoflurankonzentration lag dieser Wert bei 0,70 Vol% ($\pm 0,24$). Das arithmetische Mittel des pCO₂ lag bei 48,0 mmHg ($\pm 18,8$). Der Wert schwankte zwischen 16 und 99 mmHg. Die Atemfrequenz betrug durchschnittlich 49/min (± 12).

2.2 Herzfrequenz, Blutdruck und arterielle Sauerstoffsättigung

Die mittlere Herzfrequenz lag intraoperativ bei 91/min (± 19). Bei dem Blutdruck verhielt es sich wie folgt: systolischer Blutdruck 84 mmHg (± 16), diastolischer Blutdruck 40 mmHg (± 8), mittlerer Blutdruck 57 mmHg (± 11).

Die arterielle Sauerstoffsättigung lag im Durchschnitt bei 95,4 %. Der Wert schwankte im Bereich von 40 bis 100 %.

3 Narcotrendindex und klinischer Score

3.1 Operation, Aufwach- und Vertiefungsphase (Gruppe 1)

Bei den Tieren mit ungestörtem Allgemeinbefinden und Sensorium wurden die Narcotrendindices präoperativ, während der Operation, sowie in der anschließenden Aufwach- oder Vertiefungsphase mit den klinisch ermittelten Stadien verglichen. Der Median (25 % Quartil; 75 % Quartil) des Narcotrendindex lag bei den klinisch als „wach“ eingestuften Tieren bei 25 (23; 27) bei den „zu flach“ anästhesierten Kälbern bei 26 (24; 27), bei den Tieren die sich im Stadium der chirurgischen Toleranz befanden bei 25 (24; 28) und bei den Patienten, deren Narkose „zu tief“ war, bei 25 (23; 32). Es lässt sich kein signifikanter Unterschied im Narcotrendindex zwischen den verschiedenen Narkosestadien nachweisen. Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Narcotrendindices auf die jeweils zeitgleich ermittelten klinischen Stadien.

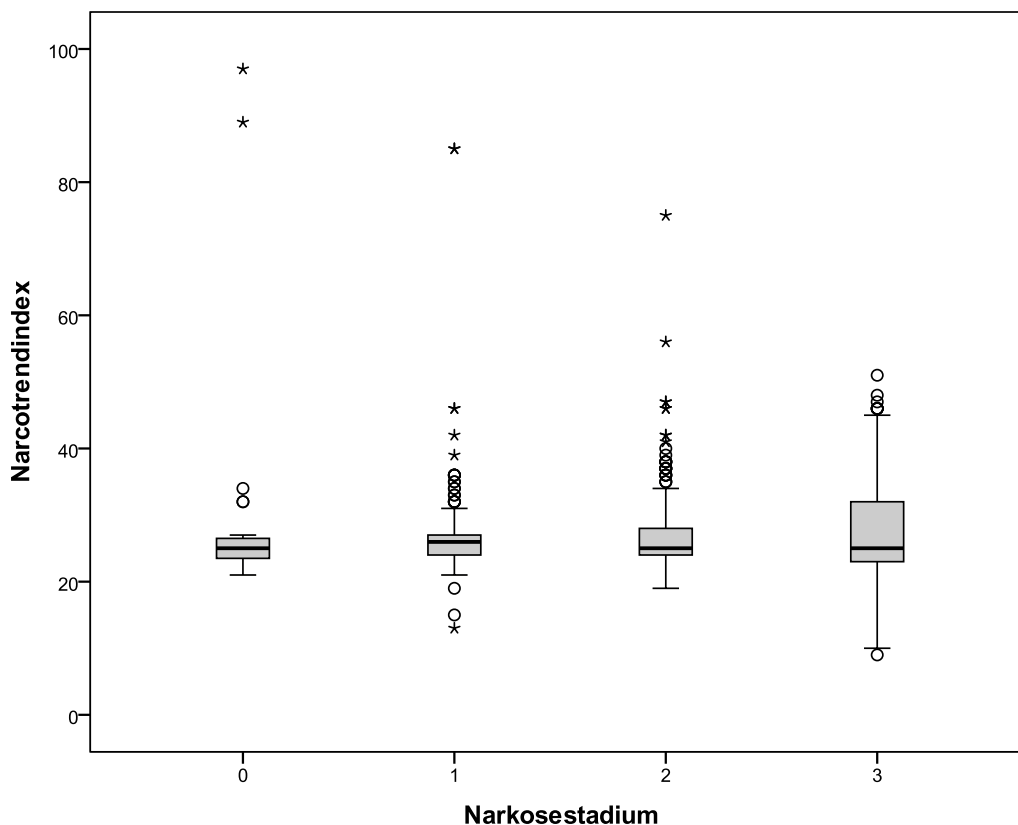


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Narcotrendindex und zeitgleich erhobenem klinischen Score (0 = „wach“; 1 = „zu flach“; 2 = „adäquat“; 3 = „zu tief“) während der gesamten Datenerfassung in Gruppe 1, dargestellt mittels Boxplots.

3.2 Vertiefungsphase (Gruppe 1 und 2)

Die Phase der Vertiefung der Narkose wurde bei allen Tieren aus den Gruppen 1 und 2, die aufgrund während der Operation erhobener Befunde euthanasiert werden mussten, verglichen. Abbildung 4 zeigt die entsprechende Grafik. Die jeweiligen Mediane liegen bei 20 (12; 21) für „zu flach“, 23 (21; 25) für „adäquat“ sowie 17 (9; 25) für „zu tief“. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied im Narcotrendindex zwischen den Stadien nachgewiesen werden.

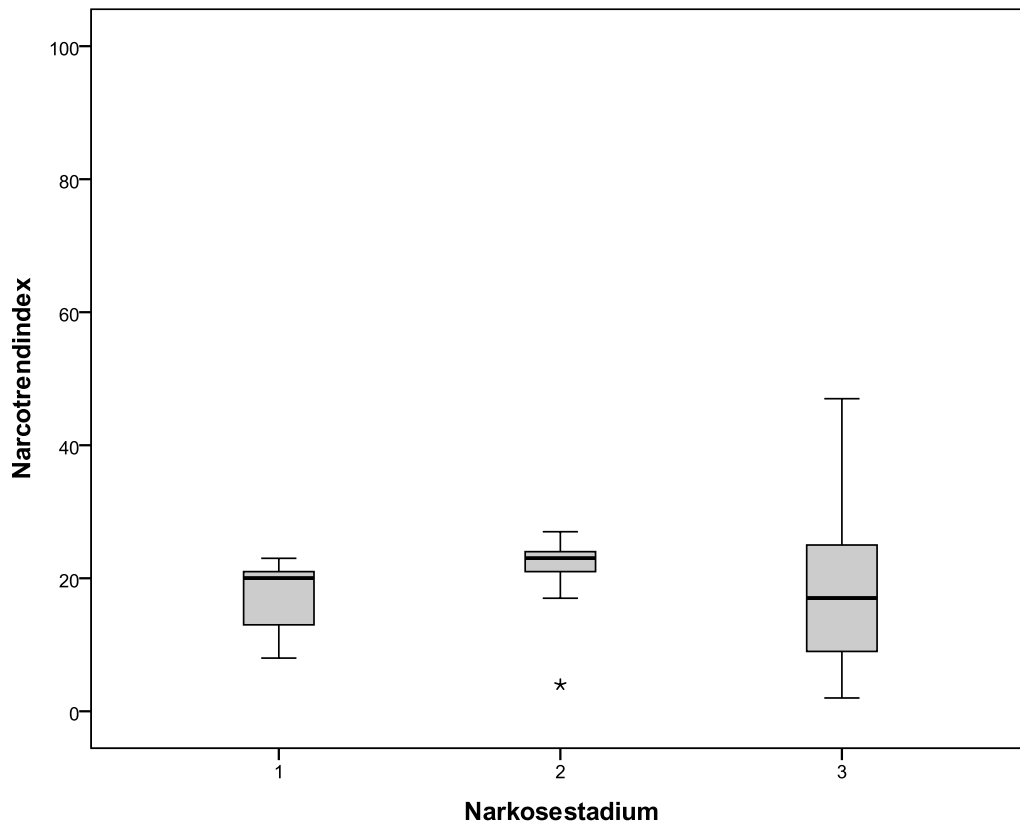


Abbildung 4: Narcotrendindex und klinisch ermitteltes Narkosestadium in der Vertiefungsphase bei Tieren aus Gruppe 1 und 2, dargestellt mittels Boxplots (1 = „zu flach“; 2 = „adäquat“; 3 = „zu tief“).

4 Narcotrendindex und Isoflurankonzentration

Bei der Gegenüberstellung von Narcotrendindex und der zum jeweiligen Zeitpunkt erhobenen endexpiratorischen Isoflurankonzentration konnte in der Gruppe 1 eine schwache signifikante Korrelation nach Spearman ($r = 0,309$) ermittelt werden. Die Verteilung der Wertepaare ist in Abbildung 5 dargestellt.

Die Wertepaare Narcotrendindex und endexpiratorische Isoflurankonzentration für die Vertiefungsphase (Tiere der Gruppe 1 und Gruppe 2) sind in Abbildung 6 dargestellt. Auch hier ergab sich eine schwache signifikante Korrelation nach Spearman ($r = 0,317$).

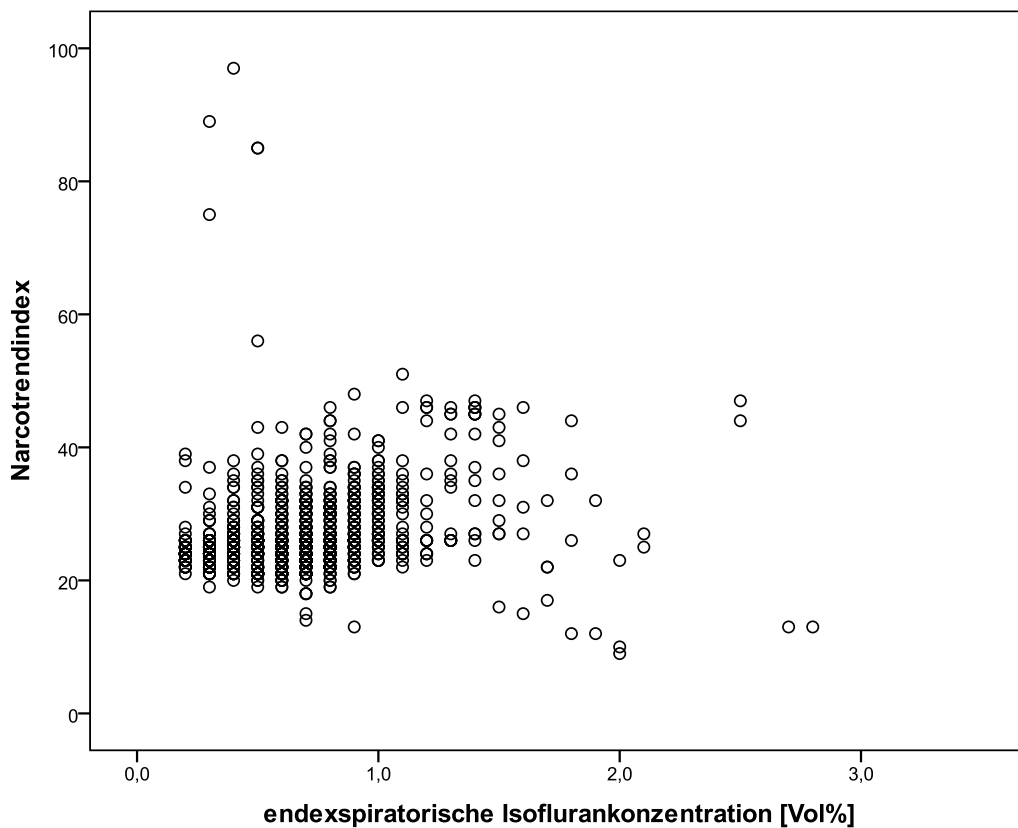


Abbildung 5: Abhängigkeit zwischen Narcotrendindex und endexpiratorischer Isoflurankonzentration (Vol%) bei Kälbern mit ungestörtem Allgemeinbefinden und Sensorium (Anzahl (n) = 1177 Wertepaare (unterschiedliche Anzahl an Wertepaaren pro Tier)).

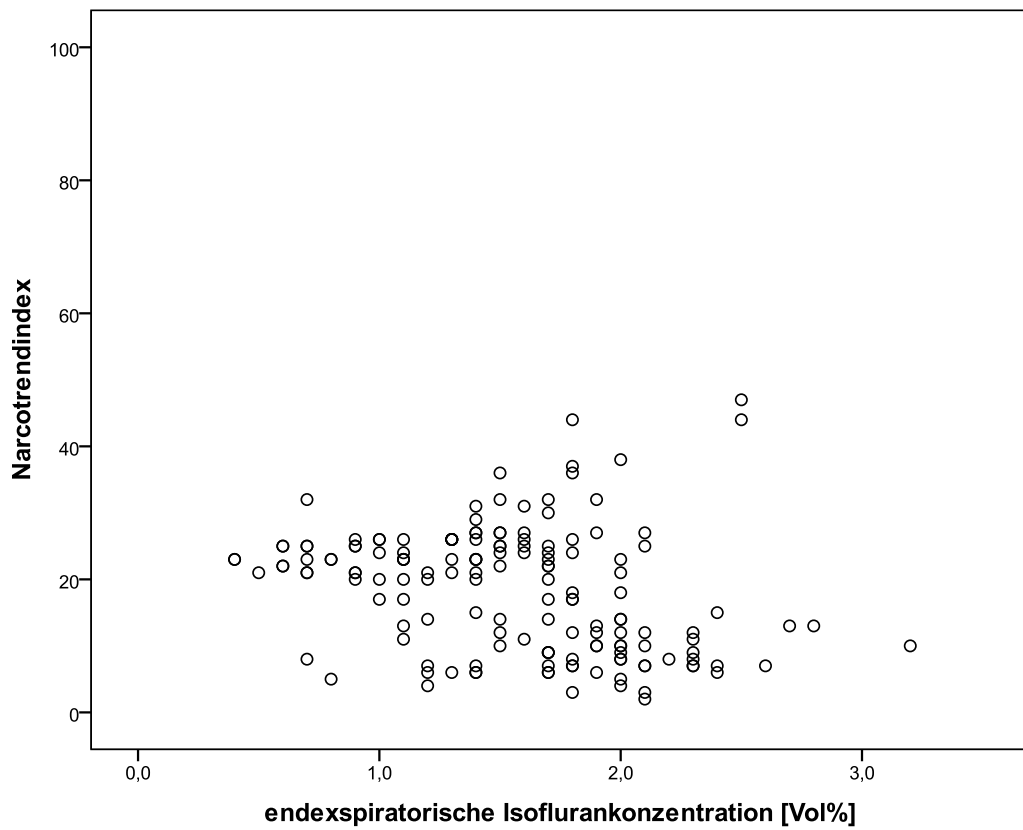


Abbildung 6: Abhängigkeit zwischen Narcotrendindex und endexpiratorischer Isoflurankonzentration (Vol%) bei Kälbern während der Vertiefungsphase in Gruppe 1 und 2 (n = 156 Wertepaare (unterschiedliche Anzahl an Wertepaaren pro Tier)).

5 Narkosestadium und Isoflurankonzentration

Die Isoflurankonzentration innerhalb der jeweiligen klinisch ermittelten Narkosestadien in Gruppe 1 sind in Abbildung 7 dargestellt. Die Mediane verteilen sich wie folgt: „wach“ 0,3 (0,3; 0,4), „zu flach“ 0,6 (0,3; 0,9), „adäquat“ 0,6 (0,4; 0,8), „zu tief“ 0,7 (0,6; 0,9). Abgesehen von den Stadien 1 und 2 unterscheiden sich alle anderen Stadien statistisch signifikant ($p < 0,001$).

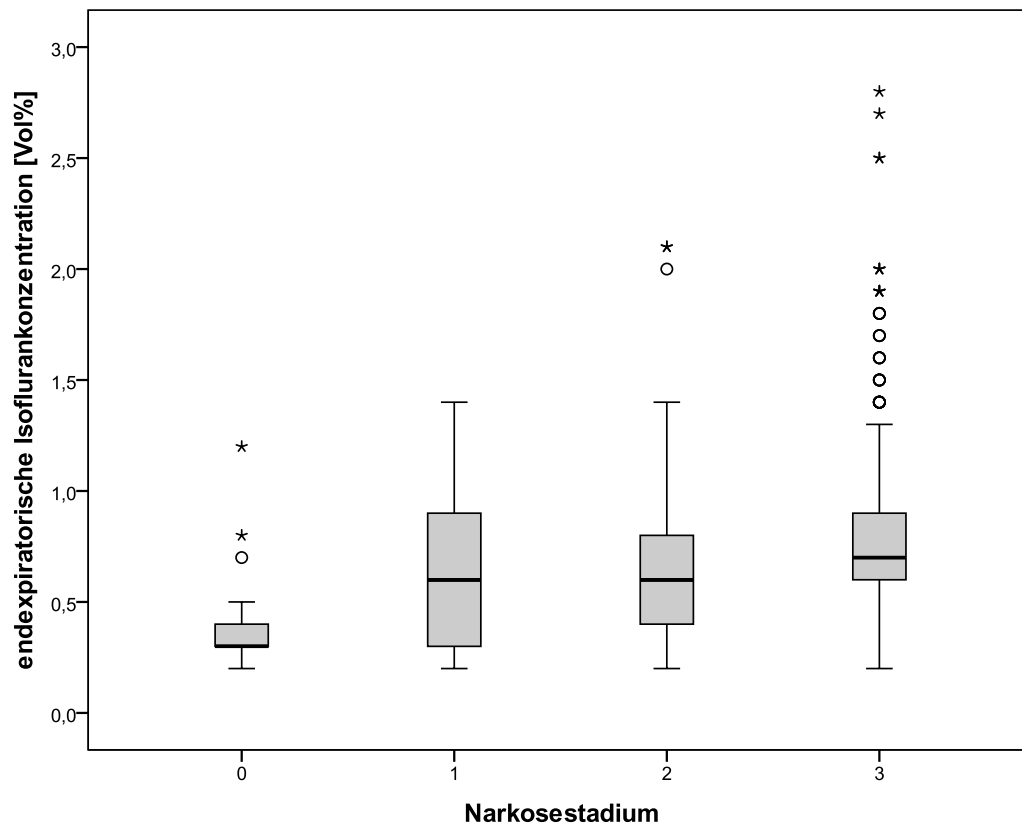


Abbildung 7: Höhe der endexpiratorischen Isoflurankonzentration bei verschiedenen Narkosestadien in Gruppe 1, dargestellt mittels Boxplots (0 = „wach“; 1 = „zu flach“; 2 = „adäquat“; 3 = „zu tief“).

6 Reaktion auf chirurgischen Reiz

Zum Zeitpunkt des Hautschnittes sowie bei Manipulation am Peritoneum wurde gesondert auf Schmerzreaktionen geachtet. Hier wurden sowohl Zuckungen im Bereich von Haut und Muskulatur, als auch Bewegungen von Gliedmaßen als positive Schmerzreaktion gewertet. Abbildung 8 zeigt sowohl für Tiere mit als auch ohne Reaktion die Verteilung der Narcotrendindices auf die jeweiligen chirurgischen Reize.

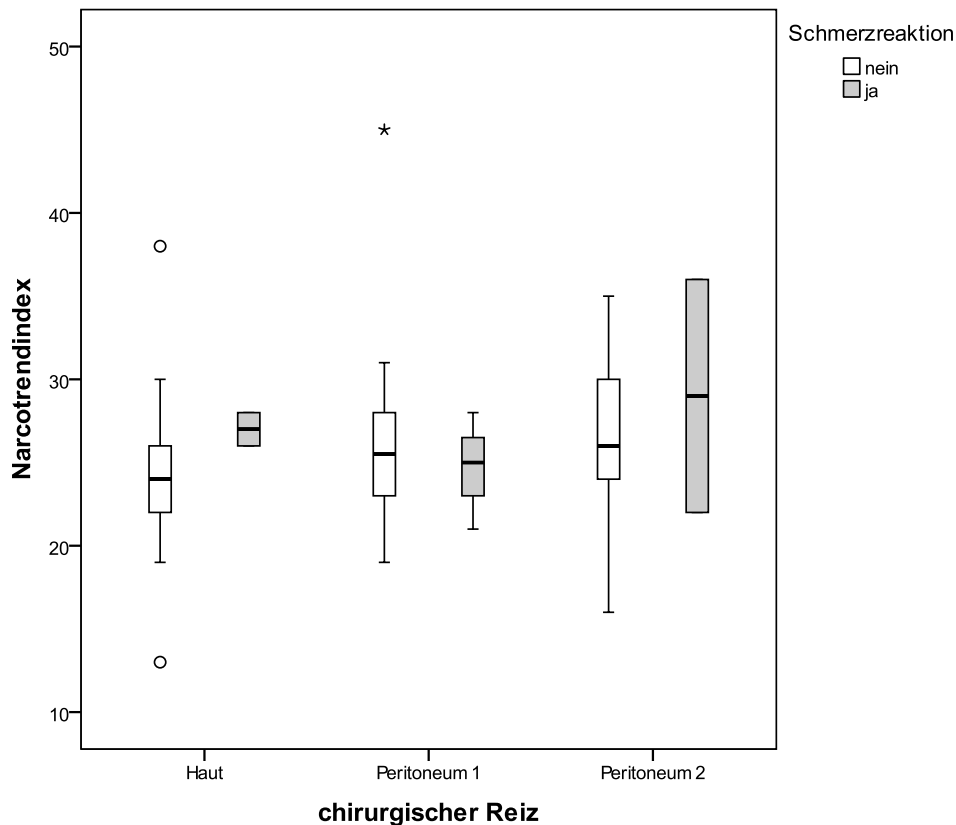


Abbildung 8: Vergleich des Narcotrendindex mit Schmerzreaktion auf verschiedene chirurgische Reize (Haut = Hautschnitt, Peritoneum 1 = Durchtrennen des Peritoneums beim Eröffnen der Bauchhöhle, Peritoneum 2 = Nähen des Peritoneums) Schmerzreaktion: nein = keine Reaktion, ja = Tier bewegt die Gliedmaßen oder zeigt Muskelzuckungen im Bereich der Schnittlinie. Darstellung mittels Boxplots.

Bei der Durchtrennung der Haut wurden 34 Zeitpunkte erfasst, da bei dem Kalb, bei dem eine Tenotomie durchgeführt wurde, an beiden Vordergliedmaßen jeweils ein Hautschnitt erfolgte. Insgesamt reagierten zwei Tiere (5,9 %) auf diesen Reiz. Das arithmetische Mittel des Narcotrendindex betrug 27 bei den Tieren, die eine Reaktion zeigten gegenüber 24 bei Tieren, die keine Reaktion zeigten.

Insgesamt reagierten die Tiere in 8,8 % der Fälle mit einer Abwehrbewegung auf Manipulation am Peritoneum. Beim Eröffnen des Peritoneums zeigten drei Tiere (10 %) eine Reaktion auf den Schmerzreiz. Da bei den drei orthopädischen Fällen keine Manipulation am Peritoneum stattfand, wurden hier insgesamt lediglich 30 Werte ermittelt. Der Narcotrendindex lag im Mittel bei den Tieren mit Schmerzreaktion bei 25. Im Gegensatz dazu lag er bei den restlichen Tieren bei 26.

Zum Zeitpunkt des Bauchhöhlenverschlusses zeigten 7,4 % der Tiere eine Reaktion auf die Manipulation am Peritoneum. Bei sechs Tieren konnte dieser Wert aus folgenden Gründen nicht erfasst werden: drei orthopädische Fälle, zwei Tiere wurden während der Operation euthanasiert, eine Messung musste während der Operation abgebrochen werden, da der Narcotrendmonitor die Fehlermeldung „Offset“ zeigte und auch nach einem Neustart des Geräts keinen Index mehr berechnete. Das arithmetische Mittel des Narcotrend betrug 29 bei den Tieren, die eine Reaktion zeigten gegenüber 26 bei Tieren, die keine Reaktion zeigten.

Innerhalb der drei Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied im Narcotrendindex zwischen den Tieren, die keine oder eine Reaktion zeigten, nachgewiesen werden. Anzahl erhobener Werte pro chirurgischem Reiz, prozentualer Anteil an Abwehrbewegungen sowie Mediane der jeweiligen Narcotrendindices finden sich in Tabelle 4 im Anhang.

7 Blutdruck und Herzfrequenz

Für die Auswertung wurde nur der mittlere Blutdruck (MBD) herangezogen. Die Darstellung der Höhe des MBD innerhalb der verschiedenen Narkosestadien findet sich in Abbildung 9. Der Median lag für das Stadium 0 bei 101 (86; 122), für das Stadium 1 bei 76 (59; 94), für das Stadium 2 bei 87 (64; 103) und für das Stadium 3 bei 89 (59; 104). Lediglich Stadium „wach“ unterschied sich statistisch signifikant von den Stadien 1 – 3. Zwischen den restlichen Narkosestadien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Den zeitlichen Verlauf des intraoperativ gemessenen mittleren Blutdrucks nach Xylazingabe zeigt Abbildung 10. Bei der Anpassungslinie nach Loess konnte weder ein linearer noch ein quadratischer Trend festgestellt werden.

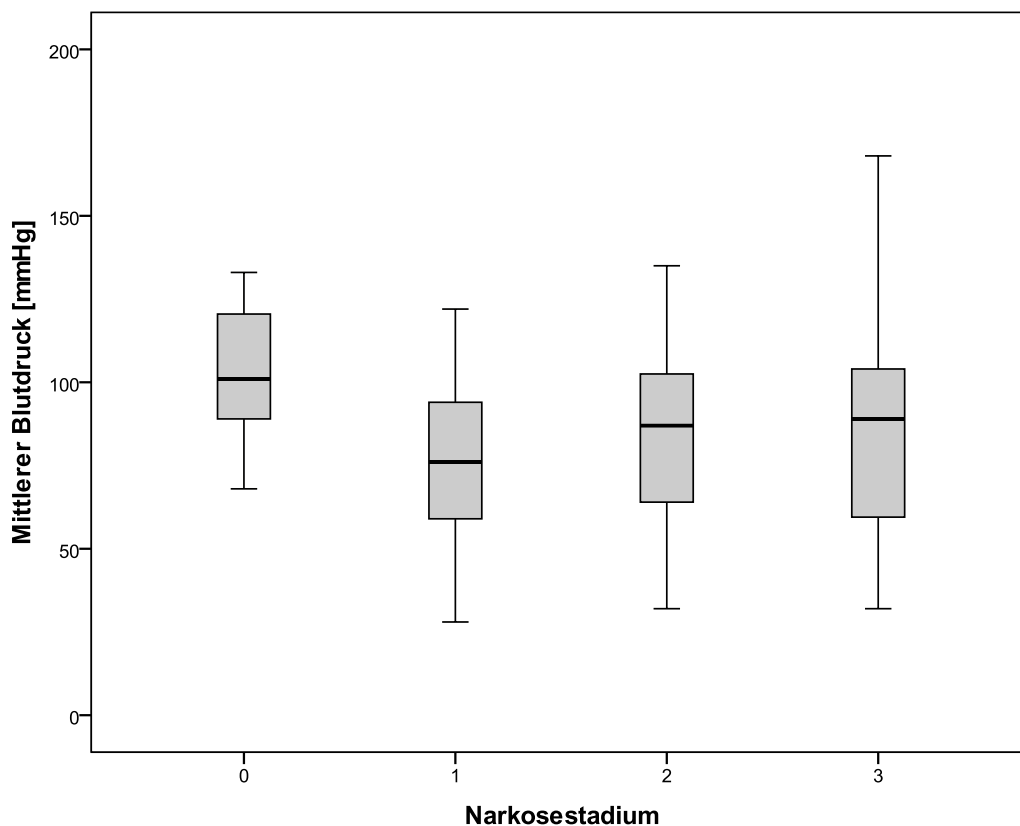


Abbildung 9: Darstellung des mittleren Blutdrucks bei verschiedenen Narkosestadien in Gruppe 1 mittels Boxplots (0 = „wach“; 1 = „zu flach“; 2 = „adäquat“; 3 = „zu tief“).

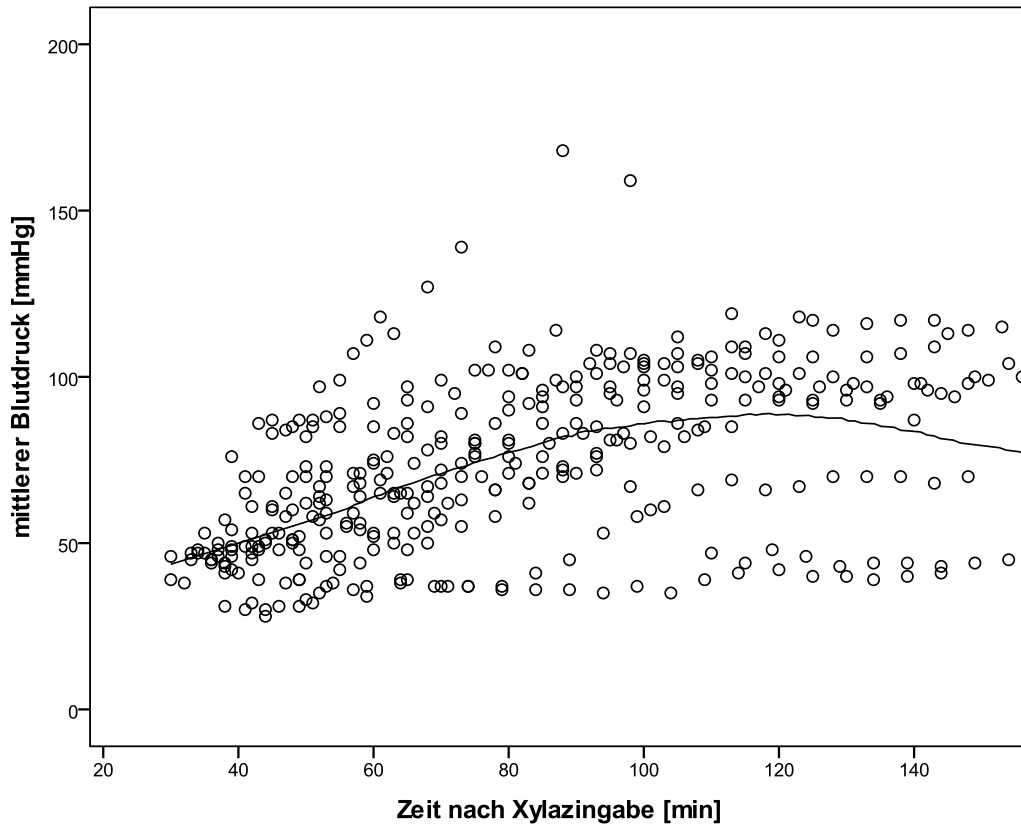


Abbildung 10: Verlauf des intraoperativ gemessenen mittleren Blutdrucks nach Xylazingabe mit Anpassungslinie nach Loess in Gruppe 1. Darstellung aller erfassten Werte bis 160 min nach Xylazingabe. (n = 338 Wertepaare (unterschiedliche Anzahl an Wertepaaren pro Tier))

Abbildung 11 zeigt die Herzfrequenz zwischen den verschiedenen Narkosestadien. Der Median lag für „wach“ bei 80 (69; 94), für „zu flach“ bei 82 (74; 92), für „adäquat“ bei 82 (76; 99) und für „zu tief“ bei 84 (78; 91). Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Stadien.

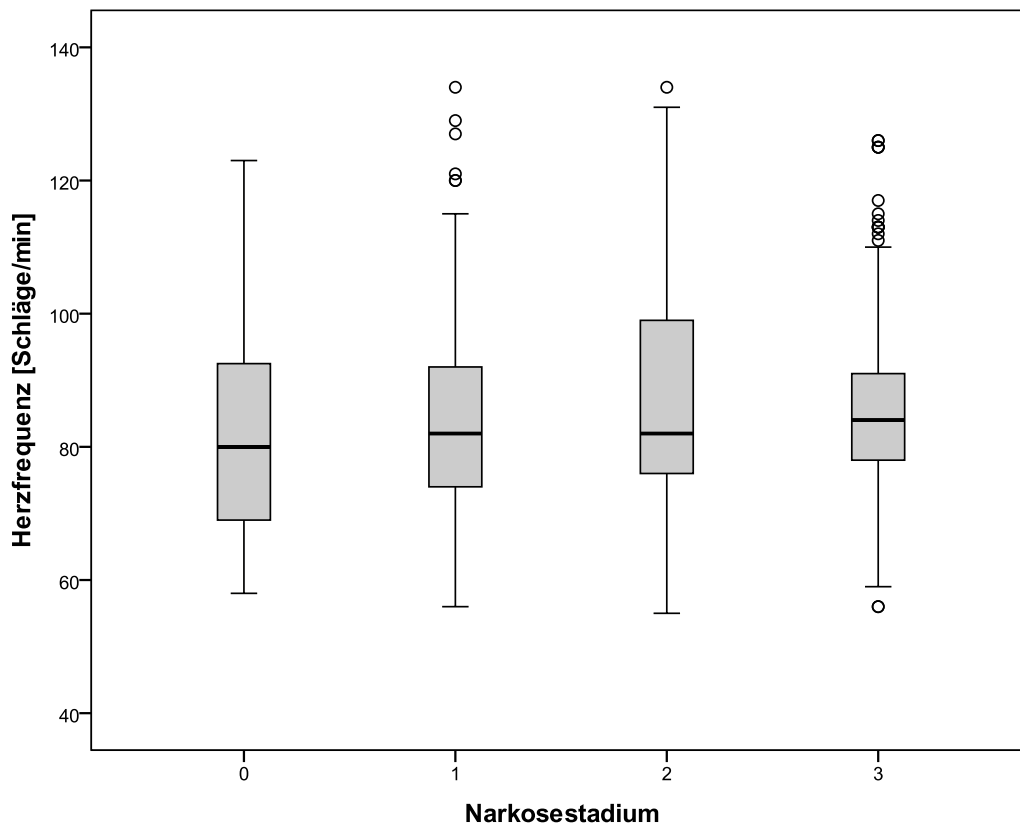


Abbildung 11: Darstellung der Herzfrequenz bei verschiedenen Narkosestadien in Gruppe 1 mittels Boxplots (0 = „wach“; 1 = „zu flach“; 2 = „adäquat“; 3 = „zu tief“).

8 Erkennung von Burst-Suppressions-Mustern

In Gruppe 1 traten in 1,6 % der betrachteten EEG-Abschnitte Burst-Suppressions-Muster auf. In Gruppe 2 waren es 31,3 %. In den Tabellen 5 und 6 im Anhang sind deren Anzahl während der Operation und Aufwachphase sowie der Vertiefungsphase in den beiden Gruppen aufgelistet. Insgesamt traten 91,8 % der erhobenen Burst-Suppressions-Muster in der Vertiefungsphase und lediglich 8,2 % während der Operation auf. EEG-Epochen mit Burst-Suppressionen waren in 83,5 % der Fälle korrekt eingeordnet (Sensitivität), ohne Burst-Suppressionen waren es 98,7 % (Spezifität). Insgesamt wurden 97,7 % der Werte richtig klassifiziert.

Hinsichtlich der korrekten Einordnung von Abschnitten mit und ohne Burst-Suppressions-Mustern konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen mit ungestörtem und gestörtem Allgemeinbefinden und Sensorium festgestellt werden ($p = 0,126$). Die Anzahl der jeweiligen eingeordneten Epochen findet sich in Tabelle 7 im Anhang.

9 Fehlen von Werten

Bei acht Tieren konnte die Messung aus unterschiedlichen Gründen nicht bis zum Eintreten erster Anzeichen für Wachheit (Stadium 0) verfolgt werden.

Bei einem Tier zeigte der Narcotrend noch während der Operation aus unbekannter Ursache die Fehlermeldung „Offset“ an. Die Messung konnte nicht weitergeführt werden. Die Aufwachphase konnte bei sieben Tieren nicht vollständig erfasst werden. Ein Tier war zu schwer (132 kg) und schreckhaft, um es im Operationssaal aufwachen zu lassen, bei zwei weiteren musste aufgrund eines Notfalls die Messung abgebrochen werden und bei einem vierten Tier erfolgte keine Messung durch den Gaswertemonitor. Ein Kalb mit Femurfraktur wurde nach der Operation geröntgt, weshalb die Überwachung nicht fortgeführt werden konnte. Bei zwei Tieren wurde zum Zeitpunkt „wach“ kein Narcotrendindex mehr berechnet. Das Gerät zeigte jeweils erhöhte EMG-Werte an.

V DISKUSSION

1 Diskussion der Methodik

1.1 Patientengut

Für die Untersuchung wurde auf das alltägliche Patientengut der Klinik für Wiederkäuer zurückgegriffen. Da es aufgrund des Charakters des Rindes möglich ist, können die meisten operative Eingriffe bei adulten Rindern lediglich unter Lokalanästhesie, also bei erhaltenem Bewusstsein durchgeführt werden (STÖBER, 1990). Auch wenn es bei bestimmten Indikationen möglich ist, Milchkälber und Jungrinder ausgebunden, unter Sedation und Lokalanästhesie, zu operieren (DIRKSEN, 2006), werden sie an der Klinik für Wiederkäuer unter Allgemeinanästhesie operiert. Somit wurden vor allem Kälber (Alter bis drei Monate) untersucht. Lediglich zwei Jungrinder waren in Gruppe 1. Weitere Jungrinder, die während dieses Zeitraums operiert werden mussten, wurden aufgrund einer zu großen Körpermasse von der Studie ausgeschlossen, da hier eine für Mensch und Tier sichere Aufwachphase im Operationssaal nicht gewährleistet werden konnte.

Es ist jedoch sowohl beim Menschen (DAVIDSON et al., 2005) als auch bei Tieren (PETERSEN et al., 1964; KLEMM, 1969) bekannt, dass sich das EEG mit zunehmendem Alter verändert. Das Gehirn neugeborener Tiere ist weder von seiner Struktur, noch seiner Funktion vollständig entwickelt. Die Unreife der neuronalen Strukturen zeigt sich auch im EEG (KLEMM, 1969). Bei jungen Tieren treten generell langsame Wellen mit hoher Amplitude auf. Mit der Zunahme des Alters werden die Aktivitäten hochfrequent (MYSINGER et al., 1985; KERSTEN, 1993). Bei Pferden konnte etwa ab einem Alter von 100 bis 200 Tagen ein dem Erwachsenen ähnliches EEG abgeleitet werden (MYSINGER et al., 1985). Bei Hunden wurden sogenannte Junghundwellen bis zu einem Alter von 4 Monaten gefunden (KERSTEN, 1993). Beim Menschen zeigt sich ein adultes EEG erst ab einem Alter von 10 – 12 Jahren (KLEMM, 1969). Auch hier kommt es mit Zunahme des Alters zu einer Frequenzerhöhung der Hintergrundaktivität (DAVIDSON et al., 2005). Daher wurden für die Klassifizierung des Narcotrendindex altersspezifische Grenzwerte für Artefakte verwendet (SCHULTZ et al., 2003). Der Narcotrend ist momentan der einzige

kommerzielle Monitor zur Überwachung der Narkosetiefe, der das Alter des Patienten bei der Berechnung des Index berücksichtigt. Einzelheiten dazu, in welcher Form das Alter des Patienten im Algorithmus berücksichtigt wird, wurden jedoch nicht veröffentlicht (WEBER et al., 2005a). Des Weiteren klassifiziert das Gerät bei Kindern unter 12 Monaten nur unvollständig. Es werden nur die Stadien F₀ und F₁ erkannt. Um eine Klassifikation aller Stadien zu erhalten und die Auswertung mit demselben Algorithmus zu garantieren, wurde nach Rücksprache mit den Entwicklern des Narcotrend bei allen Tieren das Alter mit drei Jahren angegeben (persönliches Gespräch Professor A. Schultz, Hannover, 05.10.2009).

Da auch das Allgemeinbefinden einen Einfluss auf das EEG haben soll (BINNIE et al., 1982; SCHMIDT et al., 2008), wurden, abgesehen von der Vertiefungsphase, nur Tiere mit ungestörtem Allgemeinbefinden und Sensorium für die Auswertung herangezogen.

1.2 Spontanatmung

Die Tiere atmeten während der gesamten Narkose spontan. Im Gegensatz zur künstlichen Beatmung kann hier keine Normokapnie sichergestellt werden. Die erhobenen pCO₂-Werte lagen in Gruppe 1 im Durchschnitt bei 35 mmHg, sie schwankten jedoch in einem Bereich von 14 bis 62 mmHg. Als physiologischer Bereich des paCO₂ gelten 35 bis 45 mmHg. Liegt der paCO₂ darunter oder darüber, spricht man Hypo- bzw. Hyperkapnie (GROS, 2005).

Prinzipiell kann die endexpiratorische Kohlenstoffdioxidkonzentration zur Überprüfung einer ausreichenden Beatmung dienen, da sie nahezu der alveolären Konzentration und somit auch dem arteriellen CO₂-Partialdruck entspricht (BYRNE, 2007). Voraussetzung hierfür ist, dass die Plateauphase ausreichend ausgebildet ist, da der endexpiratorische pCO₂ an deren Ende gemessen wird (ALEF & OECHTERING, 1995). Es gibt jedoch auch Umstände, bei denen dies nicht der Fall ist. So wird bei einer hohen Atemfrequenz oder einem geringen Atemzugvolumen ein niedrigerer endexpiratorischer Wert gemessen (BYRNE, 2007). Es ist bekannt, dass anästhesierte Wiederkäuer generell ein geringeres Atemzugvolumen aufweisen als andere Spezies (RIEBOLD, 1996). Auch speziell für narkotisierte Kälber ist beschrieben, dass diese bei erhaltener Spontanatmung in Rückenlage meist stark hypoventilieren (HALL & CLARKE, 2001). Weitere

Ursachen können Obstruktionen oder Bronchospasmen sein (WEINGARTEN, 1990). Falsch niedrige Werte werden auch durch Fehler im System, wie beispielsweise wenn die Probenentnahme weit entfernt von den Atemwegen liegt oder die Gase dazu neigen, sich im Kreissystem zu mischen, gemessen (BYRNE, 2007). In der vorliegenden Studie wurde der Schlauch für die Gasanalyse patientennah, am Ende des Y-Stücks, angebracht. Klappen im System sorgten für einen gerichteten Gasfluss.

Eine weitere Voraussetzung für eine korrekte Messung ist, dass eine gemischte Probe von Alveolargas bis zur Probenentnahmestelle transportiert wird und dort ausreichend lange verbleibt, damit die CO₂-Messung durchgeführt werden kann. Dies ist jedoch bei Neonaten sowie kleinen Kindern nicht der Fall, weshalb hier der endexpiratorische CO₂-Wert deutlich und anscheinend unvorhersehbar vom arteriellen CO₂-Partialdruck abweicht (GOOD, 1996). Auch BYRNE (2007) hält es für schwierig, aussagekräftige CO₂-Messungen bei Kindern durchzuführen. Zusätzlich ist zu bedenken, dass die Voraussetzung dafür, dass der endexpiratorische CO₂-Partialdruck dem paCO₂ entspricht, ist, dass der pCO₂ in den Alveolen und Kapillaren ausgeglichen ist (HASKINS, 1996).

Auch Anästhetika können den paCO₂ beeinflussen. So führt Ketamin bereits in niedrigen Konzentrationen, bei grundsätzlich erhaltener Spontanatmung, zu Atemdepression, welche sich als Hyperkapnie manifestiert (ENGELHARD & WERNER, 2009). Auch beim Einsatz von Xylazin wird die Atmung nach einer anfänglichen Vertiefung im Folgenden bei geringerer Frequenz oberflächlicher (GORANOV et al., 1971).

Die minimal gemessene SpO₂ lag mit 90 % deutlich über der physiologischen Untergrenze von 80 % (HASKINS, 1996). Ein Einfluss einer Hypoxie auf das EEG im Sinne einer Verlangsamung des EEG-Spektrums (KÖNIG et al., 2004) kann somit ausgeschlossen werden.

Bei der endexpiratorischen Isoflurankonzentration sollte ebenfalls berücksichtigt werden, dass diese den arteriellen Isofluranpartialdruck nicht ausreichend widerspiegelt, wenn sie zu stark von der inspiratorischen Isoflurankonzentration abweicht. Eine Ursache hierfür kann beispielsweise Hypoventilation oder ein hoher Blut-Gas-Verteilungskoeffizient λ sein. Beim Einsatz hochlöslicher Anästhetika sollte daher den Messungen eine Äquilibrierungsphase vorausgehen

(EGER & BAHLMAN, 1971). Der Löslichkeitskoeffizient liegt für Isofluran ($\lambda = 1,4$), welches in der vorliegenden Studie verwendet wurde, deutlich niedriger als für das in der Studie von EGER (1971) verwendete Halothan ($\lambda = 2,3$) (ERHARDT et al., 2004). EGER und BAHLMAN (1971) konnten bei spontanatmenden Patienten trotz Reduktion der Atemfrequenz aufgrund steigender Halothankonzentration im Vergleich zu kontrolliert beatmeten Patienten keinen ersichtlichen Unterschied zwischen den Konzentrationsdifferenzen alveolar zu arteriell und inspiratorisch zu alveolar feststellen.

1.3 Klinisch ermitteltes Narkosestadium und Fließdiagramm

Es gibt keinen „Goldstandard“ für die Ermittlung der Narkosetiefe (SCHMIDT et al., 2004). Daher wurde auf Literaturangaben für „zu flache“, „adäquate“ und „zu tiefe“ Stadien zurückgegriffen.

Bei der Erstellung eines Entscheidungsbaums für die Einordnung des jeweiligen Status in ein Narkosestadium wurden nacheinander Kriterien gewählt, die bei einer der möglichen Antworten bereits eine sichere Zuordnung in ein Stadium erlauben. An die zweite mögliche Antwort wurde das nächste Kriterium gehängt. Daher wurde beispielsweise als erstes Kriterium „Zeichen für Wachheit“ gewählt, da es hier, wenn diese Frage mit „ja“ beantwortet wird, keine Rolle mehr spielt, ob das Tier auch auf den Zwischenklauenreflex reagiert.

Bei der Beurteilung des Bulbusstandes wurde eine dorsale Rotation nicht in den Entscheidungsbaum mit eingebunden. Der Grund hierfür ist, dass dies in der Literatur lediglich für die Phase der Einleitung beschrieben ist (RIEBOLD et al., 1982). Hier trat dies jedoch in Gruppe 1 zu elf Zeitpunkten bei drei verschiedenen Kälbern während der Narkose, ohne Anzeichen einer zu flachen Anästhesie, auf. Unter Berücksichtigung der restlichen erhobenen Parameter hätten diese Zeitpunkte lediglich als „chirurgisch tolerant“ oder „zu tief“ eingeordnet werden können. Von den elf Werten wurden sieben in der Vertiefungsphase ermittelt. In Gruppe 2 wurde bei zwei Tieren insgesamt viermal eine Dorsalrotation des Bulbus verzeichnet, davon eine in der Vertiefungsphase. Auch hier sprachen die klinisch erhobenen Parameter nicht, wie in der Literatur beschrieben, für ein zu flaches Stadium.

Da die Parameter Blutdruck und Herzfrequenz eine hohe interindividuelle Variabilität zeigen (SCHMIDT et al., 2008) und zudem durch den Einsatz

bestimmter Anästhetika, darunter auch Xylazin (LÖSCHER, 2006) beeinflusst werden, wurden sie für die Einschätzung der Narkosetiefe nicht verwendet.

1.4 Eingesetzte Arzneimittel

In der vorliegenden Studie wurde eine kombinierte Injektions-Inhalationsnarkose unter Verwendung von Xylazin, Ketamin sowie Isofluran durchgeführt.

Für den Einfluss von Xylazin auf den Narcotrendindex liegen bislang noch keine Daten vor. Jedoch ist bei Hunden und Katzen bekannt, dass Xylazin zu EEG-Veränderungen führt, die dem normalen Schlaf sehr ähnlich sind (HOPKINS, 1972; TOURAI et al., 1985). Auch die Klassifizierung des Narcotrendmonitors basiert ursprünglich auf einer Einteilung in Schlafstadien (SCHULTZ et al., 2003).

HAACK (2008) konnte bei der Überwachung von Propofol-Remifentanil-Narkosen mit und ohne zusätzliche Ketamingabe bei Frauen keinen Unterschied im ermittelten Narcotrendindex feststellen. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass lediglich eine sehr geringe Ketamindosis, etwa 0,4 mg/kg, verabreicht wurde. Im Gegensatz dazu weist SCHMIDT (2008) darauf hin, dass die Anwendung von Ketamin Schwierigkeiten bei der automatischen EEG-Analyse bereitet. Den Grund sieht er darin, dass Ketamin zu einer Aktivitätssteigerung im β - und θ -Bereich führt, wodurch die Aktivität im δ -Band abnimmt. Dies entspricht paradoxen EEG-Veränderungen. In dieser Studie wurde Ketamin einmalig zur Narkoseeinleitung i.v. gegeben. Bei Hund und Katze ist die Wirkdauer für diese Applikationsart mit 3 – 10 min angegeben (intramuskulär (i.m.) 20 – 30 min beim Hund und 30 – 60 min bei der Katze) (PADDLEFORD & ERHARDT, 1992). Beim Kalb beträgt die Anästhesiedauer nach intravenöser Gabe und einer Dosierung von 5 mg/kg etwa 20 min (WATERMAN, 1981). Allerdings gilt es hier zu berücksichtigen, dass die Wirkdauer von Ketamin nicht nur tierartlich, sondern auch individuell große Unterschiede zeigt. Dabei spielen sowohl Art der Metabolisierung und Ausscheidung als auch das Alter und Allgemeinbefinden des Tieres eine große Rolle (ERHARDT et al., 2004).

Die verwendeten Klassifikationsalgorithmen des Narcotrend wurden von den Entwicklern neben anderen Inhalationsanästhetika auch für Isofluran getestet (SCHULTZ et al., 2003).

Da weder Chemotherapeutika noch nicht stereoidale Antiphlogistika ihren Wirk-

ort im Gehirn haben (KIETZMANN et al., 2002; KROKER et al., 2002), ist davon auszugehen, dass sie keinen Einfluss auf das EEG nehmen. Aus diesem Grund wurden hier auch keine Vorgaben für einen bestimmten Wirkstoff gemacht.

1.5 Anwendung des Narcotrendmonitors

Der Hersteller schlägt für den Einsatz des Narcotrend handelsübliche EKG-Klebeelektroden vor (SCHULTZ et al., 2004). Für die frontale Einkanalableitung werden die beiden Messelektroden mit einem Mindestabstand von 8 cm positioniert. Die Referenzelektrode wird auf der Stirn befestigt (BEDIENUNGSANLEITUNG, Stand 26.06.2007). Es können jedoch auch andere Elektrodentypen und -positionen verwendet werden. Auch eine Zweikanalableitung, wie sie hier gewählt wurde, ist möglich (SCHULTZ et al., 2004).

Die Elektrodenpositionierung erfolgte ähnlich wie OTTO und MALLY (2003) dies beim Schaf durchführten, nahe der Medianen. Allerdings wurde die Referenzelektrode nicht okzipital sondern auf den Nasenrücken gesetzt. Zudem wurden die Arbeitselektroden etwas versetzt.

Da Tiere auch an den Ableitungsstellen behaart sind, ist es hier einfacher, mit Nadelelektroden oder, wie in dieser Studie, mit Hautklammern und angesetzten Krokodilklemmen zu arbeiten. Sowohl Nadelelektroden als auch Krokodilklemmen werden häufig beim Tier eingesetzt (MYSINGER et al., 1985). Somit kann auf ein Scheren der Haut verzichtet werden. Im Rahmen dieser Studie hat sich gezeigt, dass das Gerät zum Setzen der Hautklammern wirklich fest auf die Haut aufgesetzt werden muss, damit die Klammern dann auch entsprechend gut verankert sind. Des Weiteren ist darauf zu achten, dass beim Ansetzen der Krokodilklemmen keine Haare mit erfasst werden. Wenn diese Grundprinzipien befolgt werden, ist das Setzen der Elektroden meist problemlos. In einigen Fällen zeigte der Narcotrend über mehrere Minuten keinen Index an. Es war jedoch meist ausreichend, den Sitz der Elektroden zu überprüfen und am Gerät eine neue Messung zu starten.

1.6 Körperinnentemperatur

Es ist bekannt, dass Hypothermie Auswirkungen auf das EEG in Form einer Zunahme langsamer Frequenzen zeigt (KLEMM, 1969; LEVY, 1984). MICHENFELDER und MILDE (1991) zeigten an Hunden, deren Körper-

temperatur langsam von 37 °C auf 14 °C abgesenkt wurde, deutliche Veränderungen im EEG. Dies kann bei sehr niedriger Körpertemperatur neben Burst-Suppressions-Mustern (MICHENFELDER & MILDE, 1991) sogar zur Isoelektrizität führen (STEEN et al., 1983). Die Haupteffekte einer Hypothermie auf die gesamte neuronale Funktion und damit auch das EEG treten zwischen 27 und 17 °C auf (MICHENFELDER & MILDE, 1991).

Die Körpertemperatur sank bis zum Ende der Messungen im Durchschnitt um 1,4 °C auf 37,5 °C. Die geringste gemessene Temperatur betrug 36,0 °C. Daher kann davon ausgegangen werden, dass es hierdurch zu keiner nennenswerten Beeinflussung des EEGs kam. Dass ein Temperaturabfall gemessen werden konnte, lässt sich sowohl durch eine anästhesiebedingte Abnahme der Wärmeproduktion als auch durch eine Erhöhung des Wärmeverlustes erklären. Letzterer resultiert aus der Operationsvorbereitung mit Scheren und Desinfektion und auch durch eine Eröffnung der Bauchhöhle während der Operation (HENKE & ERHARDT, 2004). Zusätzlich wurde während der Narkose auf die Verwendung einer elektrischen Wärmematte verzichtet, da eine mögliche Störung des Narcotrends ausgeschlossen werden sollte.

2 Diskussion der Ergebnisse

2.1 Narcotrendindex

Die Medianwerte des Narcotrendindex lagen bei den verschiedenen Narkosestadien bei 25 („wach“, „chirurgisch tolerant“, „zu tief“) und 26 („zu flach“). Damit konnte keine nennenswerte Unterscheidung zwischen den einzelnen Narkosestadien erfolgen. Auch die „wachen“ Tiere konnten nicht abgegrenzt werden. Des Weiteren fallen alle Medianwerte in das Stadium E₁. Narcotrend-Zielwerte beim Menschen sind jedoch intraoperativ mit D₀ bis D₁ (Index 45 – 60), in der Ausleitungsphase mit C₁ (70 – 75) angegeben (KREUER & WILHELM, 2005). In der Ausleitungsphase konnten hier jedoch nur bei drei Tieren zu insgesamt fünf Zeitpunkten Werte größer 70 gemessen werden.

DRUMMOND (2000) stellt zwei Mindestanforderungen an einen Monitor, der die Narkosetiefe messen soll, damit dieser für den Kliniker von Nutzen ist: zum einen müssen sich die Durchschnittsindices zweier unterschiedlicher Zustände, z.B. wach und bewusstlos, deutlich signifikant unterscheiden, zum anderen sollen sich

die jeweiligen Wertebereiche nicht überschneiden. Die beiden Anforderungen sind voneinander abhängig. In den vorliegenden Untersuchungen konnten sie jedoch beide nicht erfüllt werden. Im Gegenteil – die Werte und Wertebereiche waren (nahezu) identisch.

Prinzipiell ist es schwierig, einen Monitor, der die Narkosetiefe überwacht, zu validieren, wenn keine einfache Definition für Narkose- oder Hypnosetiefe existiert (DAVIDSON et al., 2005). Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass die Allgemeinanästhesie kein einheitliches Konstrukt darstellt, sondern sich aus verschiedenen Bestandteilen zusammensetzt. WOODBRIDGE (1957) unterschied zwischen vier Komponenten: sensorischer (Analgesie) und motorischer Block (Muskelrelaxation), Block vegetativer Reflexe (Atmung, Kreislauf, Magendarmtrakt) und mentaler Block (Hypnose). Andere Autoren unterteilen die Allgemeinnarkose in Bewusstlosigkeit, Analgesie, keine Bewegungen als Reaktion auf schmerzhafte Reize, Regungslosigkeit, Muskelrelaxation sowie kardiovaskuläre Stabilität (ANTOIGNINI & BERG, 1995; DE BEER et al., 1996).

Der Narcotrendmonitor beurteilt lediglich die hypnotische Komponente einer Narkose (SCHULTZ et al., 2002), welche von den klinisch erhobenen Parametern nicht oder kaum erfasst wird. Diese spiegeln eher die sensorische und motorische Komponente wider. Somit werden unterschiedliche Anteile der Narkose einander gegenübergestellt, was die Vergleichbarkeit einschränkt. Es existiert jedoch kein Vergleichsparameter, der alle Komponenten einbeziehen würde.

CO₂

Aufgrund der Spontanatmung während der Narkose kann trotz physiologischer Werte im Kapnogramm ein erhöhter paCO_2 nicht ausgeschlossen werden. Die Aussagen zu Auswirkungen von Hyperkapnie auf das EEG, sind in der Literatur nicht einheitlich. So beschrieb KALKMAN (1991) einen signifikanten Abfall der α - und β -Power bei unveränderter δ - und θ -Power. Wohingegen SMITH (1994) eine Zunahme der absoluten Power im δ -Band bei gleichzeitiger Abnahme im α -Bereich ermittelte. Diese Auswirkungen konnten auch unter CO_2 -Zufuhr bei wachen Patienten gezeigt werden (XU et al., 2011). Gemeinsam ist allen Studien jedoch, dass ein Effekt auf das EEG gezeigt werden konnte. Eine Veränderung im Roh-EEG würde damit auch zu einer Beeinflussung des daraus berechneten Narcotrendindex führen.

Alter

Bei kleinen Kindern konnte der Narcotrendindex sowohl unter Sevofluran- (Median Alter 2,7 Jahre) (WEBER et al., 2005a) als auch unter Desflurannarkose (Alter 3 – 6 Jahre) (WEBER et al., 2005b) eine gute Unterscheidung zwischen Bewusstlosigkeit und vorhandenem Bewusstsein gewährleisten. Unter Desfluran wurde hierfür lediglich die Narkoseeinleitung, unter Sevofluran zusätzlich auch die Aufwachphase berücksichtigt. Es zeigte sich in beiden Studien eine signifikante negative Korrelation zwischen der jeweiligen endexpiratorischen Inhalationsanästhetikumkonzentration und dem Narcotrendindex (WEBER et al., 2005b; WEBER et al., 2005a). Diese negative Korrelation konnte für unterschiedliche Altersgruppen nachgewiesen werden (WEBER et al., 2004; WEBER et al., 2005b). In einer anderen Studie an Kindern wurde die Narkoseeinleitung mit Propofol mit dem Narcotrendmonitor überwacht. Hierfür wurde der Sedationsgrad in fünf Stufen eingeteilt, welche vom Narcotrend ermittelt werden konnten. Allerdings überschritten sich die Bereiche des Narcotrendindex der jeweiligen Sedationsstufe. Daher ist die Aussagekraft begrenzt. Zudem bestand eine relativ große Wahrscheinlichkeit (0,18), Veränderungen im Bewusstseinszustand, wie sie durch das angewendete Schema definiert waren, nicht korrekt vorherzusagen. Des Weiteren konnte hier ein altersabhängiger Effekt des Narcotrend gezeigt werden. So hatten jüngere Kinder innerhalb einer Sedationsstufe einen höheren mittleren Indexwert als dies bei älteren Kindern der Fall war (MÜNTE et al., 2009). Von Seiten des Herstellers sind die Indexbereiche für bestimmte Narkosetiefen jedoch altersunabhängig angegeben, da das Alter bereits im Algorithmus berücksichtigt ist (SCHULTZ et al., 2003). In der Studie von WALLENBORN et al. (2007) wurde bei Säuglingen (0 – 6 Monate) unter Sevoflurannarkose in der Aufwachphase in 64 % der Fälle der wache Zustand fälschlicherweise mit einem Index kleiner 30 bewertet. Auch in der vorliegenden Studie wurde in 88 % der Fälle dem Zeitpunkt, an dem die ersten Anzeichen für Wachheit auftraten, ein Index kleiner 30 zugeordnet. Die Mittelwerte der Indices während der Narkose bei Säuglingen entsprachen allerdings denjenigen, die auch bei der Überwachung von Erwachsenen erhoben wurden (WALLENBORN et al., 2007). Zusätzlich zeigte sich bei den jüngsten Teilnehmern eine größere Bandbreite an Narcotrendwerten zum Zeitpunkt des Erwachens. Diese nahm mit Zunahme des Alters ab (WALLENBORN et al.,

2007). Auch bei dem EEG-Narkosemonitor BIS (Aspect Medical Systems Inc., Norwood, USA) rieten die Autoren bei Kindern im Alter bis 6 Monate zur Vorsicht bei der Bewertung des angegebenen Index (BANNISTER et al., 2001).

Eine zuverlässige Aussage des Narcotrendmonitors bei Neugeborenen und kleinen Kindern scheint nicht so einfach möglich zu sein. Da die Hauptursache vermutlich in der Entwicklung des Gehirns liegt, ist anzunehmen dass dies beim Tier, und damit auch beim Kalb, ähnlich ist. Unterstützen würde diese These, dass nicht nur bei Nesthockern (KERSTEN, 1993) sondern auch bei Nestflüchtern (MYSINGER et al., 1985) mit einer Zunahme des Alters Veränderungen im EEG nachweisbar waren. Bei Fohlen zeigten sich zwischen Neugeborenen und Tieren im Alter von 20 bis 60 Tagen deutliche Unterschiede im EEG. Ein dem adulten EEG ähnliches Muster konnte erst im Alter von 100 bis 200 Tagen abgeleitet werden (MYSINGER et al., 1985). DAVIDSON et al. (2005) hingegen sehen die Ursache eher in dem Wesen des Aufwachens und Bewusstseins von Kindern. Sie wechseln abrupt von einer Bewusstlosigkeit oder tiefen Sedation in das Erwachen.

Isofluran

Zwischen Narcotrendindex und endexpiratorischer Isoflurankonzentration wurde eine schwache positive signifikante Korrelation berechnet. Zu erwarten wäre jedoch eine negative Korrelation zwischen dem Index und dem verwendeten Inhalationsanästhetikum gewesen, wie sie in vielen Studien, teilweise ebenfalls ohne Durchführung einer Äquilibrationsphase, nachgewiesen werden konnte (KREUER et al., 2002; KREUER et al., 2004; WEBER et al., 2005b; KREUER et al., 2008). Dies konnte auch beim Hund sowohl für Isofluran als auch Sevofluran bestätigt werden (TÜNSMEYER, 2007). Grundsätzlich gilt es noch zu berücksichtigen, dass die Narkosetiefe nicht zwangsläufig linear zur Anästhetikadosierung verlaufen muss. Des Weiteren können auch individuelle Unterschiede im Anästhetikabedarf zur Senkung der Koeffizienten führen (SCHMIDT et al., 2008).

Anästhetikaverbrauch

Als Vorteil der Anwendung des Narcotrendmonitors wird auch das Vermeiden eines zu hohen Anästhetikaverbrauches aufgrund einer individuellen Anpassung der Narkosetiefe gesehen (SCHULZE et al., 2004; WEBER et al., 2005a; SCHULTZ et al., 2006). Daraus resultieren sowohl niedrigere Kosten als auch

verkürzte Aufwachzeiten. Da in dieser Studie allerdings weder eine Unterscheidung verschiedener Narkosetiefen noch eine negative Korrelation zwischen dem Index und der endexpiratorischen Isoflurankonzentration nachweisbar waren, kann der Narcotrend unter den gewählten Bedingungen keinen Beitrag zu einer Verbesserung der individuellen Narkotikadosierung leisten.

Tierart

Der Narcotrend wurde auch bereits in der Tiermedizin eingesetzt. An Hunden unter Sevofluran- oder Isoflurannarkose konnte eine Unterscheidung von adäquater und zu tiefer Narkose anhand des Narcotrendindex nachvollzogen werden. Es war jedoch keine Unterscheidung zwischen zu flacher und adäquater Anästhesietiefe möglich (TÜNSMEYER, 2007). Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurden die Tiere jedoch künstlich beatmet, und das Mindestalter lag bei neun Monaten. Somit konnten sowohl Beeinflussungen durch unphysiologische arterielle CO₂-Partialdrücke, als auch durch ein noch nicht adultes EEG ausgeschlossen werden.

Aufwachphase

Für die Klassifikation des Stadiums A werden typische Wachartefakte, darunter neben Lidschlag und Augenbewegung auch die Muskelaktivität herangezogen (SCHULTZ et al., 2003). Bei zwei Tieren konnte die Aufwachphase jedoch mittels Narcotrendindex nicht vollständig verfolgt werden. Der Monitor zeigte in beiden Fällen erhöhte EMG-Werte an und berechnete keinen Index mehr. Diese Tatsache wurde bereits in anderen Studien aus der Humanmedizin beschrieben. Auch hier konnte bei wachen Patienten teilweise kein Index ermittelt werden (WEBER et al., 2005b; WEBER et al., 2005a). Im Vergleich mit dem EEG-Monitor BIS zeigte der Narcotrendmonitor in der Aufwachphase mehr Fehlermeldungen („>30 Hz“ oder „EMG“) an. Das heißt, es konnten weniger Werte erfasst werden (WALLENBORN et al., 2007).

2.2 Burst-Suppressions-Muster

Zusätzlich zu der allgemeinen Auswertung der erhobenen Daten wurde gesondert eine visuelle Auswertung des EEGs zu allen erfassten Zeitpunkten im Narkoseprotokoll vorgenommen. Hier wurden EEG-Abschnitte hinsichtlich des Vorkommens oder Fehlens von Burst-Suppressions-Muster eingeteilt und mit dem jeweils ermittelten Narcotrendindex verglichen.

Laut Herstellerangaben besteht ein zusätzlicher Algorithmus, basierend auf der Erkennung flacher EEG-Abschnitte, um diese Muster richtig klassifizieren zu können. Das heißt, dass diese Abschnitte, je nach Anteil und Intensität der in der Auswerte-Epoche vorhandenen Suppressionslinien in die Stadien F_1 (entspricht Index 0–4), F_0 (Index 5–12), sowie E_2 (Index 13–19), welches den Übergangsbereich von kontinuierlicher δ -Aktivität zum Burst-Suppressions-EEG darstellt (SCHULTZ et al., 2004), eingeordnet werden (SCHULTZ et al., 2003). Bei den im Rahmen dieser Studie erfassten EEG-Epochen konnte der Narcotrendmonitor Abschnitte ohne Burst-Suppressions-Muster zu 98,7 % korrekt einordnen. Epochen mit Burst-Suppressions-Muster konnten zu 83,5 % richtig eingeordnet werden. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dies ist zu erwarten, da lediglich das Erkennen eines bestimmten Musters, unabhängig von der Ursache des Auftretens, überprüft wurde. Die beiden Gruppen unterscheiden sich jedoch sehr deutlich hinsichtlich der Häufigkeit von Burst-Suppressions-Mustern. In Gruppe 1 lag der Anteil mit 1,6 % deutlich niedriger als mit 31,3 % in Gruppe 2. Dies lässt sich dadurch erklären, dass in Gruppe 2 90 % der Tiere euthanasiert werden mussten und somit eine Vertiefungsphase mit steigender Isoflurankonzentration erfasst wurde. In Gruppe 1 lag der Anteil euthanasierter Tiere jedoch nur bei 9 %. Zusätzlich lag die durchschnittliche Operationsdauer in Gruppe 2 (18 min) deutlich unter der in Gruppe 1 (79 min). Es ist sowohl beim Menschen (EGER et al., 1971; HOMI et al., 1972; CLARK & ROSNER, 1973), als auch beim Tier (NEWBERG et al., 1983; KOCHS et al., 1993) bekannt, dass Isofluran in höheren Konzentrationen Burst-Suppressions-Muster oder sogar Isoelektrizität hervorrufen kann. Diese ZNS-Depression resultiert aus einer Reduktion der zerebralen metabolischen Aktivität und kann bereits in klinisch relevanten Konzentrationen auftreten (NEWBERG et al., 1983). Dieses Muster zeigt nach Aussage von EGER (1971) und HOMI (1972) somit eine angemessene bis zu tiefe Anästhesie an. Bei der Einteilung der Narcotrendstadien werden diese Muster jedoch in die Kategorie „tiefe Allgemeinanästhesie“ oder tiefer eingeordnet (SCHULTZ et al., 2003). In beiden Gruppen traten die Burst-Suppressions-Muster vor allem in der Vertiefungsphase auf.

Prinzipiell können als weitere Ursachen für Burst-Suppressions-Muster oder Isoelektrizität eine schwerwiegende zerebrale Ischämie, Hypoxämie (STÖHR &

KRAUS, 2002; ZSCHOCKE, 2002) oder Hypothermie (MICHENFELDER & MILDE, 1991) zugrunde liegen. Dies scheint jedoch in Gruppe 1 keine Rolle zu spielen, da die Sauerstoffsättigung hier während der gesamten Überwachung im physiologischen Bereich lag und auch kein großer Temperaturabfall zu verzeichnen war. In Gruppe 2 hingegen schwankte die SpO₂ bei einem Tier bereits intraoperativ zwischen 40 und 60 %. Gleichzeitig traten hier Burst-Suppressionen auf. Da die Isoflurankonzentration unter dem ermittelten durchschnittlichen intraoperativen Wert lag, ist davon auszugehen, dass diese nicht ursächlich für die Burst-Suppressionen verantwortlich war. Bei zwei weiteren Tieren lagen die SpO₂-Werte am Ende der Vertiefungsphase unter der physiologischen Grenze von 80 %. Gleichzeitig war die endexpiratorische Isoflurankonzentration erhöht (2,0 – 2,4 Vol%). Welche Komponente hier für das Auftreten von Burst-Suppressions-Mustern hauptsächlich verantwortlich war, kann nicht geklärt werden.

2.3 Reaktion auf chirurgischen Stimulus

Für die jeweilige Einordnung in ein klinisches Narkosestadium wurde die Reaktion auf einen chirurgischen Reiz mit herangezogen. Tiere, die positiv reagierten, wurden automatisch als „zu flach“ eingestuft (sofern sie nicht Zeichen von Wachheit zeigten und bereits als „wach“ eingestuft waren). Der klinische Score kann hierfür also nicht ausgewertet werden.

Insgesamt reagierten mehr Tiere auf einen Reiz am Peritoneum (8,8 %) als auf den Hautschnitt (5,9 %). Dies mag daran liegen, dass das Peritoneum ein sehr schmerzempfindliches Gewebe ist (HENKE & ERHARDT, 2001; ANDERHUBER & BREHMER, 2003).

Grundsätzlich kann es während einer Narkose unter Ketamineinfluss auch zu Spontanbewegungen kommen, was fälschlicherweise als ungenügende Narkosetiefe gewertet werden kann (HALL & CLARKE, 2001). Da in der vorliegenden Studie jedoch immer zeitgleich mit einem chirurgischen Reiz auf eine Reaktion geachtet wurde, erscheint es wahrscheinlicher, dass es sich tatsächlich um Abwehrbewegungen handelte.

Hinsichtlich des Narcotrendindex konnte keine Unterscheidung zwischen Tieren mit und ohne Reaktion auf den chirurgischen Stimulus getroffen werden. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass der Narcotrendmonitor dafür entwickelt wurde,

die hypnotische Komponente der Narkose beim Menschen zu objektivieren (KREUER et al., 2003). Die analgetische Komponente des Opioids Remifentanil während einer Propofol-Narkose konnte weder während der Einleitungsphase (SCHMIDT et al., 2004) noch während der Narkoseausleitung (SCHMIDT et al., 2002) vom Narcotrendindex widerspiegelt werden. Hypnotika wirken auf den Cortex und beeinflussen damit das EEG. Im Gegensatz dazu entfalten Opiode ihre analgetische Wirkung bereits auf Höhe subkortikaler Strukturen, darunter auch das Rückenmark (GUIGNARD et al., 2000). Jedoch wurde für Inhalationsanästhetika ebenfalls eine Wirkung auf Rückenmarksebene nachgewiesen (DE JONG et al., 1968; NAMIKI et al., 1980). Es wird vermutet, dass die Reaktion auf einen chirurgischen Reiz bereits subkortikal stattfindet und somit nicht im EEG registriert werden kann (RAMPIL et al., 1993; ANTOGNINI & BERG, 1995). SCHMIDT et al. (2002) gehen jedoch trotzdem davon aus, dass das Fehlen von Änderungen im Narcotrendindex nicht auf diese Tatsache zurückzuführen ist, da sich zusätzlich erfasste klassische EEG-Variablen (wie Leistungen der Frequenzbänder, SEF oder MED) sehr wohl auf die Gabe von Remifentanil veränderten. Daher vermuten die Autoren, dass die Ursache auch in dem Algorithmus liegen könnte, welcher der Berechnung des Index zugrunde liegt.

Auch TÜNSMEYER (2007) wollte in ihren Untersuchungen an Hunden überprüfen, ob sich die analgetische Komponente der Narkose mit Hilfe des Narcotrend beurteilen lässt. Da jedoch kein Tier zu irgendeinem Zeitpunkt auf den somatischen Stimulus reagierte, konnte diese Frage nicht beantwortet werden.

2.4 Herzfrequenz und Blutdruck

Ob Herzfrequenz und Blutdruck zur Bestimmung der Narkosetiefe herangezogen werden können, wird kontrovers diskutiert. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, welche Anästhetika verwendet werden, da einige von ihnen Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem haben.

Da die Gabe von Anästhetika zu einem dosisabhängigen Blutdruckabfall führt, kann die Blutdruckmessung neben der Beurteilung des Kreislaufs auch zur Einschätzung der Narkosetiefe herangezogen werden (WAGNER & BRODBELT, 1997). So resultiert während einer Inhalationsnarkose der Abfall des MBD aus der anästhetikainduzierten Reduktion des Herzminutenvolumens (KLIDE, 1976;

STEFFEY & HOWLAND, 1977, 1980; GRANDY et al., 1987). Chirurgischer Stimulus führt hingegen zu einem Blutdruckanstieg (WAGNER et al., 1996). Als Hinweis für eine unzureichende Narkosetiefe gilt hier ein Anstieg des MBD oder der HF um mindestens 10 % (OTTO & GERICH, 2001) oder 20 % (WHITE & BOYLE, 1989). In einer dieser Studie vorangegangenen Arbeit konnte jedoch unter Verwendung des gleichen Narkoseregimes bei Tieren, die Abwehrbewegungen zeigten, keine Erhöhung von Herzfrequenz oder mittlerem Blutdruck nachgewiesen werden (HEFTI, 2010).

In der vorliegenden Studie konnte mittels Herzfrequenz und Blutdruck nicht zwischen den verschiedenen Narkosestadien unterschieden werden. Lediglich beim Stadium „wach“ wurde ein signifikanter Anstieg des mittleren Blutdrucks gegenüber den anderen Stadien festgestellt. Auch andere Autoren halten diese Parameter für nicht geeignet, um die Narkosetiefe zu steuern (WEBER et al., 2005b), da sie keine Möglichkeit bieten, die Hypnosetiefe abzuschätzen (SCHMIDT et al., 2008). Zudem zeigen autonome Reaktionen wie Herzfrequenz und mittlerer Blutdruck eine große Variabilität und entsprechen nicht unbedingt einem bestimmten Bewusstseinszustand. Dadurch kann auch eine intraoperative Wachheit unentdeckt bleiben (WHELAN & FLECKNELL, 1992). Dies zeigt auch eine Analyse aus den USA, in der retrospektiv über einen Zeitraum von 35 Jahren Narkosen mit intraoperativer Wachheit ausgewertet wurden. Intraoperativer Wachheit ging lediglich bei 15 % mit einem Blutdruckanstieg und bei 7 % mit Tachykardie einher. Nur in 2 % der Fälle reagierte der Patient mit einer Bewegung. Die meisten Patienten hatten jedoch Muskelrelaxantien erhalten (DOMINO et al., 1999).

Auch bestimmte Anästhetika zeigen einen Einfluss auf Herzfrequenz und Blutdruck. So kommt es nach Gabe von α_2 -Agonisten aufgrund von Vasokonstriktion und dem damit einhergehenden erhöhten intravasalen Widerstands initial zu einem Blutdruckanstieg (KNIGHT, 1980; WAGNER & BRODBELT, 1997; LÖSCHER, 2006). Nach etwa 15 min lässt dieser Effekt nach und es kommt zu einem Blutdruckabfall (SAGNER et al., 1968; GORANOV et al., 1971; LÖSCHER, 2006). Da die ersten Messungen 30 min nach Xylazingabe stattfanden, zeigt sich der initiale Blutdruckanstieg nicht in den erhobenen Daten. Es lässt sich jedoch ein langsamer Anstieg des mittleren Blutdrucks bis etwa 100 min nach Xylazingabe beobachten.

Die mittlere Herzfrequenz der anästhesierten Kälber lag mit 86/min im von RIEBOLD (1996) angegebenen Bereich von 70–90/min. Diese sinkt mit zunehmender Anästhesietiefe (RIEBOLD, 1996).

Als Mindestmaß für den mittleren Blutdruck gelten 60 mmHg. Fällt er unter diesen Wert, so ist davon auszugehen, dass eine adäquate zerebrale und coronare Durchblutung nicht mehr gewährleistet ist (HASKINS, 1996). In der vorliegenden Studie lag der mittlere Blutdruck im Durchschnitt bei 76 mmHg, jedoch mit einer Standardabweichung von 27 mmHg. Es konnte also nicht zu allen Zeitpunkten ein ausreichend hoher Blutdruck gewährleistet werden. Hier spielt sicherlich der Blutdruckabfall infolge der Gabe von Xylazin eine Rolle. Zusätzlich führt auch Isofluran zu einer Reduktion des Blutdrucks (EGER, 1981).

2.5 Endexpiratorische Isoflurankonzentration

Die intraoperativ gemessene endexpiratorische Isoflurankonzentration lag im Durchschnitt bei 0,8 Vol%. Diese liegt damit deutlich unter dem für Rinder ermittelten MAC-Wert von 1,3 (CANTALAPIEDRA et al., 2000). Dieser wird im Rahmen einer Monoanästhesie ermittelt (MERKEL & EGER, 1963), hier wurde jedoch eine Kombinationsanästhesie durchgeführt. Durch die Kombination mit anderen Anästhetika reduziert sich der MAC-Wert (ERHARDT et al., 2004).

Mit zunehmender Isoflurankonzentration zeigte sich auch eine Vertiefung der Narkose. Lediglich zwischen „zu flacher“ und „adäquater“ Narkosetiefe konnte kein Unterschied hinsichtlich der Isoflurankonzentration festgestellt werden. Ein Richtwert für die Narkoseüberwachung lässt sich dennoch nicht ableiten, da sich die einzelnen Wertebereiche deutlich überschneiden. Zusätzlich wies die Isoflurankonzentration bei den Narkosestadien eine relativ große Streuung auf. Ein Grund hierfür mag sein, dass keine Äquilibrierungsphasen durchgeführt wurden und rasche Änderungen der endexpiratorischen Isoflurankonzentration damit nicht exakt den Partialdruck in den Arterien und im Gehirn widerspiegeln. Es ist bekannt, dass die endexpiratorische Isoflurankonzentration nicht als geeignetes Maß für den arteriellen Anästhetikumpartialdruck dient, wenn eine große Differenz zwischen inspiratorischer und endexpiratorischer Isoflurankonzentration besteht (EGER & BAHLMAN, 1971). Dies kann jedoch bei raschem An- oder Abfluten des Narkotikums in der Aufwach- oder Vertiefungsphase der Fall sein. Zudem muss die Ausgleichsphase zwischen

arteriellem Blut und Gehirn berücksichtigt werden. Diese gibt MUNSON (1966) bei Halothan mit 15 min an. Die Angaben für Isofluran variieren sehr stark. So geht SCHULTE AM ESCH (2002) auf Grund der guten Durchblutung des Gehirns von einer Zeitspanne von lediglich 4 – 8 min aus. Im Gegensatz dazu ermittelten LU et al. (2003), abhängig von der Höhe der inspiratorischen Isoflurankonzentration, jedoch eine Dauer von 40 bis 50 min für eine vollständige Äquilibration.

3 Fazit

In der vorliegenden Studie war es anhand des Narcotrendindex nicht möglich, zwischen wachen Tieren sowie zu flacher, adäquater und zu tiefer Narkose zu unterscheiden. Somit kann dieser unter den gewählten Bedingungen nicht zur Narkoseüberwachung beitragen. Zu beachten ist jedoch zum einen, dass es sich hier um ein Gerät handelt, das eigens auf EEG-Muster beim Menschen abgestimmt ist. Zum anderen waren die Tiere in dieser Untersuchung sehr jung, der Narcotrend dient jedoch vor allem dem Einsatz bei Kindern mit vollendetem ersten Lebensjahr und Erwachsenen. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse scheint der Narcotrendalgorithmus nicht eins zu eins auf das Kalb übertragbar zu sein. So stellt sich die Frage, ob ein eigens für das Kalb entwickelter Algorithmus dieses Problem beheben könnte. Hierbei sollte jedoch bedacht werden, dass Narkosen beim Kalb aus wirtschaftlichen und praktikablen Gründen in der Praxis meist als reine Injektionsnarkosen mit Xylazin und Ketamin durchgeführt werden. Auf ein Gerätemonitoring wird hier in der Regel vollständig verzichtet. Somit erscheint es fraglich, ob es einen ausreichend großen Markt gäbe, der die aufwendige neue Programmierung rechtfertigt und wirtschaftlich rentabel macht.

Aufgrund der erhaltenen Spontanatmung kann ein Einfluss einer Hyper- oder Hypokapnie nicht ausgeschlossen werden. Zur Gewährleistung einer Normokapnie hätte eine künstliche Beatmung stattfinden müssen. Ziel der Untersuchung war es jedoch, den Einsatz des Gerätes unter dem in der Klinik für Wiederkäuer gängigen Narkoseregime zu testen.

Die Handhabung des Gerätes ist nach einer kurzen Einarbeitung problemlos und kann einfach in die Narkoseüberwachung integriert werden. Teilweise fand, vor allem zu Beginn einer Messung, keine Berechnung des Index statt. Nach einer Neujustierung der Elektroden und dem Neustart der Messung konnte dieses

Problem in den meisten Fällen gelöst werden.

Die Parameter Herzfrequenz und Blutdruck zeigten sich als wenig geeignet, die Narkosetiefe zu überwachen.

Aus der Untersuchung geht hervor, dass sich der Anästhesist, unter den gewählten Bedingungen, bei der Narkoseüberwachung des Kalbes weiterhin an klinischen Parametern orientieren sollte. Zusätzliche wertvolle Hinweise können ein Pulsoxymeter, ein Kapnograph und die Bestimmung der inspiratorischen und endexpiratorischen Isoflurankonzentrationen liefern.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Evaluierung des Narcotrend EEG-Monitors zur Überwachung der Narkose bei
Kälbern

(Maria Doll, 2011)

Die meisten chirurgischen Eingriffe beim Kalb werden unter Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die Narkoseüberwachung und -steuerung erfolgt in der Regel lediglich anhand klinischer Parameter. In der Humanmedizin werden jedoch zunehmend zusätzlich EEG-Monitore eingesetzt. So handelt es sich auch beim Narcotrendmonitor um ein computergestütztes Auswertungssystem für Elektroenzephalogramme (EEG), welches das Roh-EEG in einen numerischen Index von 0 (sehr tiefe Narkose) bis 100 (wach) umwandelt.

Das Gerät wurde für die Humanmedizin entwickelt und soll hier eine verbesserte Narkoseüberwachung und individuelle Anästhetikadosierung ermöglichen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Anwendbarkeit des Narcotrendmonitors (Version 4.7) beim Kalb zu überprüfen.

Material und Methodik:

Hierfür wurde bei 43 Fleckviehkälbern sowohl während der Operation als auch in der sich anschließenden Aufwach-, oder Vertiefungsphase bei Tieren, die euthanasiert werden mussten, die Narkose überwacht und die Daten erhoben. Somit wurden auch Wachzeitpunkte oder Phasen zu flacher oder zu tiefer Narkosestadien mit erfasst. Des Weiteren wurde vor der Narkoseeinleitung das Allgemeinbefinden sowie das Sensorium der Tiere als ungestört (Gruppe 1) oder gestört (Gruppe 2) eingestuft. Das Alter der Tiere lag zum Zeitpunkt der Operation zwischen 2 Tagen und 4,5 Monaten.

Für die Narkose wurde das Standardregime der Klinik für Wiederkäuer verwendet, das heißt Sedation mit Xylazin (0,2 mg/kg i.m.), Einleitung mit Ketamin (2 mg/kg i.v.) und Narkoseerhaltung mit Isofluran (per inhalationem). Die Tiere atmeten während der gesamten Narkose spontan. Die Einschätzung der Narkosetiefe erfolgte anhand der klinischen Parameter Reflexe (Zwischenklauen-, Lid-, Kornealreflex), Bulbusstand und Abwehrbewegungen in vier Stadien: „wach“, „zu flach“, „adäquat“ und „zu tief“. Der Narcotrendindex wurde lediglich

miterfasst, hatte jedoch keinen Einfluss auf die Narkosesteuerung. Zu den Zeitpunkten Hautschnitt und bei Manipulation am Peritoneum wurde gesondert auf Schmerzreaktionen geachtet. Das Roh-EEG wurde im Anschluss in einer visuellen Auswertung auf Burst-Suppressionen (Muster, welche in tiefer Narkose auftreten) überprüft. Dies geschah für beide Gruppen, ebenso wie die Auswertung der Vertiefungsphase. Für die restliche Datenauswertung wurden lediglich Tiere mit ungestörtem Allgemeinbefinden und Sensorium herangezogen.

Ergebnisse:

Zwischen Narcotrendindex und den klinisch ermittelten Narkosestadien „zu flach“, „adäquat“ und „zu tief“ gab es keine erkennbare Beziehung. Auch das Stadium „wach“ konnte nicht abgegrenzt werden. Des Weiteren konnte der Narcotrendindex die analgetische Komponente der Narkose nicht widerspiegeln. Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Tieren, die auf einen chirurgischen Reiz hin eine Reaktion zeigten oder nicht. Zwischen dem Narcotrendindex und der endexpiratorischen Isoflurankonzentration zeigte sich in beiden Gruppen eine schwache signifikante Korrelation nach Spearman (Gruppe 1: $r = 0,309$, Vertiefungsphase (beide Gruppen): $r = 0,317$).

Hinsichtlich der Klassifizierung von Burst-Suppressionen konnten 83,5 % der EEG-Abschnitte mit und 98,7 % ohne diesem Muster korrekt eingeordnet werden. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Sie unterschieden sich jedoch sehr deutlich bezüglich der Häufigkeit von Burst-Suppressions-Mustern. So waren es in Gruppe 1 1,6 %, in Gruppe 2 hingegen 31,3 %.

Schlussfolgerung:

Eine eins zu eins Anwendung der Algorithmen des Narcotrendindex, der für Menschen entwickelt wurde, auf das Kalb war unter diesen Voraussetzungen nicht möglich. Somit konnte der Narcotrendmonitor unter den gewählten Bedingungen keinen Beitrag zum Narkosemonitoring beim Kalb leisten.

VII SUMMARY

Evaluation of the Narcotrend EEG monitor for supervising anesthesia in calves

(Maria Doll, 2011)

Most surgeries in calves are done under general anesthesia. Monitoring and control of anesthesia is done by clinical parameters alone. In humans, additional EEG monitors are increasingly used. The Narcotrend monitor is also a computer assisted evaluation system for electroencephalograms (EEG), which converts the original EEG into a numeric index from 0 (deep anaesthesia) to 100 (awake).

The monitor was developed for humans and is intended to improve anesthesia and to enable individual dosing of anesthetics.

The aim of this study was to test the Narcotrend (version 4.7) in calves.

Materials and methods:

In 43 Simmental calves anesthesia was monitored and data collected during surgery and during the subsequent waking phase or deepening in those animals which had to be euthanized. Additionally, waking times were measured as well as the phases in which the level was too light or too deep. Before anesthesia, the animals were divided into two groups according to the general condition and sensorium – either unremarkable (group 1) or disturbed (group 2). At the time of surgery the age of the calves ranged between 2 days and 4.5 months.

For anesthesia the standard protocol of the Clinic for Ruminants was used, namely sedation by xylazine (0.2 mg/kg i.m.), induction by ketamine (2.0 mg/kg i.v.) and maintenance of anesthesia by isoflurane (by inhalation). The patients breathed spontaneously throughout the entire anesthesia. Depth of anesthesia was assessed by clinical parameters such as reflexes (pedal, palpebral and corneal reflex), position of the bulbus and response to surgical stimuli. It was divided into four planes: "awake", "too light", "adequate" and "too deep". The Narcotrend index was noted but did not influence control of anesthesia. At the moment of skin incision and manipulation of the peritoneum it was noted whether or not movement following the surgical stimulus occurred. The EEG was visually analyzed, looking for burst suppressions (patterns which occur in deep stages of anesthesia). This, as well as the evaluation of the deepening phase was done for

both groups. All other analyses were done only for animals with undisturbed general condition and sensorium.

Results:

There was no discernable relationship between the Narcotrend index and the clinically determined plane of anesthesia. Furthermore “awake” could not be distinguished, nor did the Narcotrend index reflect the analgesic part of anesthesia. There was no significant difference in the index between animals that reacted to the surgical stimulus and those that did not. Between the Narcotrend index and end-tidal isoflurane concentration there was a weak significant correlation (Spearman) (group 1: $r = 0.309$, plane of deepening (both groups): $r = 0.317$).

Regarding the classification of burst suppressions, 83.5 % with and 98.7 % without these patterns were correctly classified. There was no statistically significant difference between the two groups. However, there was a large difference in the incidence of these patterns. In group one it was 1.6 %, whereas in group two it was 31.3 %.

Conclusion:

A one-to-one application to calves of the algorithm developed for humans was not possible under these constraints. Therefore the Narcotrend could make no contribution to the monitoring of anesthesia in calves, under the given circumstances.

VIII LITERATURVERZEICHNIS

Abrahamsen EJ (2008)

Ruminant Field Anesthesia.

The Veterinary clinics of North America. Food animal practice; 24 (3): 429-41

Adrian ED, Matthews BHC (1934)

The Berger Rhythm: Potential changes from the occipital lobes in man.

Brain; 57 (4): 355-85

Alef M, Oechtering G (1995)

Nichtinvasive Patientenüberwachung in der Tiermedizin: Pulsoxymetrie und Kapnographie. Teil II: Kapnographie.

Tierärztliche Praxis; 23: 1-16

Anderhuber F, Brehmer A (2003)

Bauchhöhle, Cavitas abdominis (abdominalis).

In: Waldeyer - Anatomie des Menschen. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R (Hrsg.)

De Gruyter, Berlin, 17. Auflage. 931-1026

Antognini JF, Berg K (1995)

Cardiovascular Responses to Noxious Stimuli During Isoflurane Anesthesia Are Minimally Affected by Anesthetic Action in the Brain.

Anesthesia & Analgesia; 81 (4): 843-8

Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS (2001)

The Effect of Bispectral Index Monitoring on Anesthetic Use and Recovery in Children Anesthetized with Sevoflurane in Nitrous Oxide.

Anesthesia & Analgesia; 92 (4): 877-81

Berger H (1929)

Über das Elektrenkephalogramm des Menschen.

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience; 87 (1): 527-70

Binnie CD, Rowan AJ, Gutter T (1982)

A manual of electroencephalographic technology.

Cambridge University Press, Cambridge.

Borck C (2005)

Hirnströme. Eine Kulturgeschichte der Elektroenzephalographie.

Wallstein, Göttingen.

Burghardt M, Theilen H (2008)

Wie zuverlässig ist eine Narkose? Verfahren zur Messung der Narkosetiefe bei Operationen.

Wissenschaftliche Zeitschrift der Technischen Universität Dresden; 57: 21-9

Byrne AJ (2007)

Monitoring.

In: Textbook of anesthesia. Aitkenhead AR, Smith G, Rowbotham DJ (Hrsg.)

Churchill Livingstone Elsevier, Edinburgh, 5. Auflage

Campbell KB, Klavano PA, Richardson P, Alexander JE (1979)

Hemodynamic Effects of Xylazine in the Calf.

American Journal of Veterinary Research; 40 (12): 1777-80

Cantalapiedra AG, Villanueva B, Pereira JL (2000)

Anaesthetic potency of isoflurane in cattle: determination of the minimum alveolar concentration.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia; 27 (1): 22-6

Caton R (1875)

The Electric Currents of the Brain.

British Medical Journal; 2: 278

Clark D, Rosner B (1973)

Neurophysiologic Effect of General Anesthetics: I. The Electroencephalogram and Sensory Evoked Responses in Man.

Anesthesiology; 38 (6): 564-82

Corssen G, Miyasaka M, Domino E (1968)

Changing concepts in pain control during surgery: dissociative anesthesia with CI-581. A progress report.

Anesthesia & Analgesia; 47 (6): 746-59

Davidson AJ, Huang GH, Rebmann CS, Ellery C (2005)

Performance of entropy and Bispectral Index as measures of anaesthesia effect in children of different ages.

British Journal of Anaesthesia; 95 (5): 674-9

de Beer NAM, van Hooff JC, Cluitmans PJM, Korsten HHM, Grouls RJE (1996)

Haemodynamic responses to incision and sternotomy in relation to the auditory evoked potentials and spontaneous EEG.

British Journal of Anaesthesia; 76 (5): 685-93

de Jong RH, Robles R, Corbin RW, Nace RA (1968)

Effect of inhalation anesthetics on monosynaptic and polysynaptic transmission in the spinal cord.

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics; 162 (2): 326-30

Detsch O, Kochs E (1997)

Perioperatives Neuromonitoring.

Der Anaesthesist; 46 (11): 999-1014

Dirksen G (2006)

Krankheiten von Gekröse, Bauchfell und Bauchwand.

In: Innere Medizin und Chirurgie des Rindes. Dirksen G, Gründer H-D, Stöber M (Hrsg.)

Parey, Stuttgart, 5. Auflage. 667-94

Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW (1999)

Awareness during Anesthesia: A Closed Claims Analysis.

Anesthesiology; 90 (4): 1053-61

Drummond JC, Brann CA, Perkins DE, Wolfe DE (1991)

A comparison of median frequency, spectral edge frequency, a frequency band power ratio, total power, and dominance shift in the determination of depth of anesthesia.

Acta Anaesthesiologica Scandinavica; 35 (8): 693-9

Drummond JC (2000)

Monitoring Depth of Anesthesia: With Emphasis on the Application of the Bispectral Index and the Middle Latency Auditory Evoked Response to the Prevention of Recall.

Anesthesiology; 93 (3): 876-82

Ebert U, Frey H-H, Schulz R (2002)

Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS).

In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. Frey H-H, Löscher W (Hrsg.)

Enke Verlag, Stuttgart, 2. Auflage. 87-138

Eger E (1981)

Isoflurane: A review.

Anesthesiology; 55 (5): 559-76

Eger EI, Bahlman SH (1971)

Is the End-tidal Anesthetic Partial Pressure an Accurate Measure of the Arterial Anesthetic Partial Pressure?

Anesthesiology; 35 (3): 301-3

Eger EI, Stevens WC, Cromwell TH (1971)

The Electroencephalogram in Man Anesthetized with Forane.

Anesthesiology; 35 (5): 504-8

Engelhard K, Werner C (2009)

Narkose – Inhalations- und Injektionsanästhetika.

In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K (Hrsg.)

Elsevier, Urban & Fischer, München, Jena, 10. Auflage. 253-74

Erhardt W, Haberstroh J (2004a)

Anästhesietiefe und Anästhesiezeichen.

In: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen. Erhardt W, Henke J, Haberstroh J (Hrsg.)

Schattauer, Stuttgart. 309-17

Erhardt W, Haberstroh J (2004b)

Mechanismen der Anästhesie.

In: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen. Erhardt W, Henke J, Haberstroh J (Hrsg.)

Schattauer, Stuttgart. 309-35

Erhardt W, Henke J, Kroker R (2004)

Allgemeinanästhetika.

In: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen. Erhardt W, Henke J, Haberstroh J (Hrsg.)

Schattauer, Stuttgart. 17-86

Faissler D, Jaggy A, Grevel V, Schimke E, Lautersack O (2007)

Zentrales und peripheres Nervensystem.

In: Klinik der Hundekrankheiten. Christoph H-J, Grünbaum E-G, Schimke E (Hrsg.)

Enke, Stuttgart, 3. Auflage. 783-855

Fleming R, Smith N (1979)

An Inexpensive Device for Analyzing and Monitoring the Electroencephalogram.

Anesthesiology; 50 (5): 456-60

Gallinat J, Hegerl U (1998)

Elektroenzephalographie.

In: Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie. EEG, EKP, Schlafpolygraphie, Motorik, autonome Funktionen. Hegerl U (Hrsg.)

Springer, Wien, New York. 7-94

Gibson TJ, Johnson CB, Stafford KJ, Mitchinson SL, Mellor DJ (2007)

Validation of the acute electroencephalographic responses of calves to noxious stimulus with scoop dehorning.

New Zealand Veterinary Journal; 55 (4): 152-7

Good ML (1996)

Capnography - Principles and Practice.

ASA American Society of Anesthesiology, 1996 Annual Refresher Course Lectures. New Orleans, October, 19-23, 1996. Lecture number 226

Goranov S, Nejetshev O, Koitschev K (1971)

Experimentelle und klinische Untersuchung der Wirkung des Präparates Rompun® beim Rind.

Deutsche Tierärztliche Wochenschrift; 78 (18): 485-9

Grandy JL, Steffey EP, Hodgson DS (1987)

Arterial hypotension and the development of postanesthetic myopathy in halothane-anesthetized horses.

American Journal of Veterinary Research; 48: 192-7

Gros G (2005)

Atmung.

In: Physiologie der Haustiere. von Engelhardt W, Breves G (Hrsg.)

Enke Verlag, Stuttgart, 2. Auflage. 230-67

Gründer H-D (1990)

Haare, Haut, Unterhaut, sichtbare Schleimhäute und Hörner.

In: Die klinische Untersuchung des Rindes. Rosenberger G, Dirksen G, Gründer H-D, Stöber M (Hrsg.)

Parey, Berlin, Hamburg, 3. Auflage. 142-62

Guedel AE (1951)

Inhalation Anesthesia. A Fundamental Guide.

The Macmillan Company, New York, 2. Auflage.

Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M (2000)

The Effect of Remifentanyl on the Bispectral Index Change and Hemodynamic Responses After Orotracheal Intubation.

Anesthesia & Analgesia; 90 (1): 161

Haack T (2008)

Präventive analgetische Wirksamkeit von intravenösem Ketamin bei vaginalen Hysterektomien.

Saarbrücken, Universität, Medizinische Fakultät, Dissertation.

Hall LW, Clarke KW (2001)

Veterinary anaesthesia.

Saunders, London, 10. Auflage.

Haskins SC (1996)

Monitoring The Anesthetized Patient.

In: Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (Hrsg.)

Williams & Wilkins, Baltimore, 3. Auflage. 409-24

Hefti AK (2010)

Vergleich verschiedener Narkoseformen bei Kälbern in Hinblick auf Herzfrequenz, Blutdruck und Kortisol als Indikatoren für "chirurgischen Stress".

München, Universität, Tierärztliche Fakultät, Dissertation.

Hegerl U (1998)

Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie. EEG, EKP, Schlafpolygraphie, Motorik, autonome Funktionen.
Springer, Wien, New York.

Henke J, Erhardt W (2001)

Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren.
Enke Verlag, Stuttgart.

Henke J, Erhardt W (2004)

Notfälle im Rahmen der Anästhesie.
In: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen. Erhardt W, Henke J, Haberstroh J (Hrsg.)
Schattauer, Stuttgart. 549-94

Henke J, Erhardt W, Haberstroh J (2004)

Präanästhetische Untersuchung und Einschätzung der Anästhesiefähigkeit.
In: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen. Erhardt W, Henke J, Haberstroh J (Hrsg.)
Schattauer, Stuttgart. 282-307

Holliday TA, Williams C (1999)

Clinical Electroencephalography in Dogs.
Veterinary Neurology & Neurosurgery Journal; 1 (1): 1-16

Homi J, Knochigeri HN, Eckenhoff JE, Linde HW (1972)

A New Anesthetic Agent - Forane[®]: Preliminary Observations in Man.
Anesthesia & Analgesia; 51: 439-47

Hopkins TJ (1972)

The clinical pharmacology of xylazine in cattle.
Australian veterinary journal; 48 (3): 109-12

Hudson RJ, Stanski DR, Saidman LJ, Meathe E (1983)

A Model for Studying Depth of Anesthesia and Acute Tolerance to Thiopental.
Anesthesiology; 59 (4): 301-8

Johnson CB, Wilson PR, Woodbury MR, Caulkett NA (2005a)

Comparison of analgesic techniques for antler removal in halothane-anaesthetized red deer (*Cervus elaphus*): electroencephalographic responses.
Veterinary Anaesthesia and Analgesia; 32 (2): 61-71

Johnson CB, Stafford KJ, Sylvester SP, Ward RN, Mitchinson S, Mellor DJ (2005b)

Effects of age on the electroencephalographic response to castration in lambs anaesthetised using halothane in oxygen.
New Zealand Veterinary Journal; 53 (6): 433-7

Johnson CB, Sylvester SP, Stafford KJ, Mitchinson SL, Ward RN, Mellor DJ (2009)

Effects of age on the electroencephalographic responses to castration in lambs anaesthetized with halothane in oxygen from birth to 6 weeks old.
Veterinary Anaesthesia and Analgesia; 36: 273-9

Kalkman CJ, Boezeman EH, Ribberink AA, Oosting J, Deen L, Bovill JG (1991)

Influence of Changes in Arterial Carbon Dioxide Tension on the Electroencephalogram and Posterior Tibial Nerve Somatosensory Cortical Evoked Potentials during Alfentanil/Nitrous Oxide Anesthesia.
Anesthesiology; 75 (1): 68-74

Kersten U (1993)

Möglichkeit der EEG-Diagnostik beim Hund.
Monatshefte für Veterinärmedizin; 48 (9): 451-5

Kietzmann M, Scherkl R, Schulz R (2002)

Pharmakologie der Entzündung und der Allergie.

In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. Frey H-H, Löscher W (Hrsg.)

Enke, Stuttgart, 2. Auflage. 318-44

Klemm WR (1969)

Animal electroencephalography.

Academic Press, New York.

Klemm WR (1974)

Current Status and Trends in Veterinary Electroencephalography.

Journal of the American Veterinary Medical Association; 164 (5): 529-32

Klide AM (1976)

Cardiopulmonary effects of enflurane and isoflurane in the dog.

American Journal of Veterinary Research; 37: 127-31

Knight AP (1980)

Xylazine.

Journal of the American Veterinary Medical Association; 176 (5): 454-5

Kochs E, Hoffman WE, Werner C, Albrecht RF (1993)

Cerebral blood flow velocity in relation to cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, and electroencephalogram analysis during isoflurane anesthesia in dogs.

Anesthesia & Analgesia; 76 (6): 1222-6

König SA, Nolle F, Ehret T, Koelfen W, Longin E, Daffertshofer M (2004)

Zum Mechanismus der hyperventilationsbedingten EEG-Veränderungen: EEG-Powerspektren und Nahinfrarotspektroskopie nach Hyperventilation und Hypoxie.

Klinische Neurophysiologie; 35 (1): 39-44

Kreuer S, Molter G, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Wilhelm W (2002)

Narcotrend-Stadien und endexpiratorische Desflurankonzentrationen.

Der Anaesthesist; 51 (10): 800-4

Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W (2003)

Narcotrend Monitoring Allows Faster Emergence and a Reduction of Drug Consumption in Propofol-Remifentanyl Anesthesia.

Anesthesiology; 99 (1): 34-41

Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Grundmann U, Shafer SL, Wilhelm W (2004)

Application of Bispectral Index® and Narcotrend® Index to the Measurement of the Electroencephalographic Effects of Isoflurane with and without Burst Suppression.

Anesthesiology; 101 (4): 847-54

Kreuer S, Wilhelm W (2005)

Der Narcotrend-Monitor.

In: Überwachung der Narkosetiefe Grundlagen und klinische Praxis. Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.)

Deutscher Ärzte-Verlag, Köln. 108-27

Kreuer S, Bruhn J, Walter E, Larsen R, Apfel CC, Grundmann U, Biedler A, Wilhelm W (2008)

Comparative Pharmacodynamic Modeling Using Bispectral and Narcotrend-Index With and Without a Pharmacodynamic Plateau During Sevoflurane Anesthesia.

Anesthesia & Analgesia; 106 (4): 1171-81

Kroker R, Scherkl R, Ungemach FR (2002)

Chemotherapie bakterieller Infektionen.

In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. Frey H-H, Löscher W (Hrsg.)

Enke Verlag, Stuttgart, 2. Auflage. 353-93

Kuckartz U, Rädiker S, Ebert T, Schehl J (2010)

Statistik. Eine verständliche Einführung.

VS Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden.

Kugler J (1981)

Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis. Eine Einführung.

Thieme, Stuttgart, 3. Auflage.

Levy WJ (1984)

Quantitative Analysis of EEG Changes during Hypothermia.

Anesthesiology; 60 (4): 291-7

Lin HC (1996)

Dissociative Anesthetics.

In: Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (Hrsg.)

Williams & Wilkins, Baltimore, 3. Auflage. 241-96

Löscher W (2006)

Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem.

In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Löscher W, Ungemach FR, Kroker R (Hrsg.)

Parey, Stuttgart, 7. Auflage. 63-124

Löscher W (2010)

Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem.

In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Löscher W, Ungemach FR, Kroker R (Hrsg.)

Enke Verlag, Stuttgart, 8. Auflage. 64-133

Lu C-C, Ho S-T, Wang J-J, Wong C-S, Hu OY-P, Chang S-Y, Lin C-Y (2003)

Pharmacokinetics of Isoflurane: Uptake in the Brain.

Pharmacology; 69: 102-7

Merkel G, Eger EI (1963)

A Comparative Study of Halothane and Halopropane Anesthesia: Including Method for Determining Equipotency.

Anesthesiology; 24 (3): 346-57

Michenfelder JD, Milde JH (1991)

The Relationship among Canine Brain Temperature, Metabolism, and Function during Hypothermia.

Anesthesiology; 75 (1): 130-6

Muir WW (1995)

Handbook of veterinary anesthesia.

Mosby, St. Louis, 2. Auflage.

Munson ES, Larson PC, Babad AA, Regan MJ, Buechel DR, Eger EI (1966)

The Effects of Halothane, Fluroxene and Cyclopropane on Ventilation: A Comparative Study in Man.

Anesthesiology; 27 (6): 716-28

Münte S, Klockars J, van Gils M, Hiller A, Winterhalter M, Quandt C, Gross M, Taivainen T (2009)

The Narcotrend Index Indicates Age-Related Changes During Propofol Induction in Children.

Anesthesia & Analgesia; 109 (1): 53-9

Mysinger PW, Redding RW, Vaughan JT, Purohit RC, Holladay JA (1985)

Electroencephalographic patterns of clinically normal, sedated, and tranquilized newborn foals and adult horses.

American Journal of Veterinary Research; 46 (1): 36-41

Namiki A, Collins JG, Kitahata LM, Kikuchi H, Homma E, Thalhammer JG (1980)

Effects of Halothane on Spinal Neuronal Responses to Graded Noxious Heat Stimulation in the Cat.

Anesthesiology; 53 (6): 475-80

Neundörfer B (2002)

Entstehungsmechanismen.

In: EEG-Fibel. Das EEG in der ärztlichen Praxis. Neundörfer B (Hrsg.)

Urban & Fischer, München, 5. Auflage. 2-3

Newberg LA, Milde JH, Michenfelder JD (1983)

The Cerebral Metabolic Effects of Isoflurane at and above Concentrations that Suppress Cortical Electrical Activity.

Anesthesiology; 59 (1): 23-8

Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF (1997)

Multiple Mechanisms of Ketamine Blockade of N-methyl-D-aspartate Receptors.

Anesthesiology; 86 (4): 903-17

Otto K, Short CE (1991)

Electroencephalographic Power Spectrum Analysis as a Monitor of Anesthetic Depth in Horses.

Veterinary Surgery; 20 (5): 362-71

Otto KA, Gerich T (2001)

Comparison of simultaneous changes in electroencephalographic and haemodynamic variables in sheep anaesthetised with halothane.

The Veterinary Record; 149 (3): 80-4

Otto KA, Mally P (2003)

Noxious stimulation during orthopaedic surgery results in EEG 'arousal' or 'paradoxical arousal' reaction in isoflurane-anaesthetised sheep.

Research in veterinary science; 75 (2): 103-12

Paddleford RR, Erhardt W (1992)

Allgemeinanästhesie.

In: Anästhesie bei Kleintieren. Paddleford RR, Erhardt W (Hrsg.)

Schattauer, Stuttgart. 36-87

Pauca AL, Dripps RD (1973)

Clinical experience with Isoflurane (Forane®).

British Journal of Anaesthesia; 45: 697-703

Petersen J, Di Perri R, Himwich WA (1964)

The comparative development of the EEG in rabbit, cat and dog.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology; 17 (5): 557-63

Pichlmayr I, Lips U, Künkel H (1983)

Das Elektroenzephalogramm in der Anästhesie. Grundlagen, Anwendungsbereiche, Beispiele.

Springer, Berlin.

Práwdicz-Neminski W (1925)

Zur Kenntnis der elektrischen und der Innervationsvorgänge in den funktionellen Elementen und Geweben des tierischen Organismus. Elektrocerebrogramm der Säugetiere.

Pflügers Archiv European Journal of Physiology; 209 (1): 362-82

Rampil IJ, Sasse FJ, Smith NT, Hoff BH, Flemming DC (1980)

Spectral Edge Frequency - A New Correlate of Anesthetic Depth.

Anesthesiology; 53 (3): S12

Rampil IJ, Mason P, Singh H (1993)

Anesthetic Potency (MAC) Is Independent of Forebrain Structures in the Rat.

Anesthesiology; 78 (4): 707-12

Riebold TW, Goble DO, Geiser DR (1982)

Large animal anesthesia: principles and techniques.

Iowa State University Press, Ames.

Riebold TW (1996)

Anesthesia and immobilization of specific species: ruminants.

In: Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (Hrsg.)

Williams & Wilkins, Baltimore, 3. Auflage. 610-26

Rosenberger G, Hempel E, Baumeister M (1968)

Beitrag zur Wirkung und den Anwendungsmöglichkeiten des Präparates Rompun[®] beim Rind.

Deutsche Tierärztliche Wochenschrift; 22: 572-7

Sagner G, Hoffmeister F, Kroneberg G (1968)

Pharmakologische Grundlagen eines neuartigen Präparats für die Analgesie, Sedation und Relaxation in der Veterinärmedizin (Bay Va 1470).

Deutsche Tierärztliche Wochenschrift; 75 (22): 565-72

Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Voigt M, Papavero L, Schulte am Esch J (2002)

Narcotrend, Bispectral Index, and classical electroencephalogram variables during emergence from propofol/remifentanyl anesthesia.

Anesthesia & Analgesia; 95 (5): 1324-30

Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Lankenau G, Hilbert M, Schulte Am Esch J (2004)

Comparative evaluation of Narcotrend, Bispectral Index, and classical electroencephalographic variables during induction, maintenance, and emergence of a propofol/remifentanyl anesthesia.

Anesthesia & Analgesia; 98 (5): 1346-53

Schmidt GN, Bischoff P (2005)

EEG-Monoparameter.

In: Überwachung der Narkosetiefe Grundlagen und klinische Praxis. Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.)

Deutscher Ärzte-Verlag, Köln. 39-47

Schmidt GN, Müller J, Bischoff P (2008)

Messung der Narkosetiefe.

Der Anaesthesist; 57 (1): 9-36

Schneider J, Gunstheimer H, Eckold KH (1978)

Die Bedeutung der Elektroenzephalographie in der Veterinärmedizin. Methoden zur Ableitung des Elektroenzephalogrammes beim Rind.

Archiv für experimentelle Veterinärmedizin; 32 (1): 9-21

Schulte am Esch J, Kochs E, Bause H (2002)

Anästhesie und Intensivmedizin.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage.

Schultz A, Grouven U, Beger FA, Schultz B (2004)

The Narcotrend Index: classification algorithm, correlation with propofol effect-site concentrations, and comparison with spectral parameters.

Biomedizinische Technik; 49 (3): 38-42

Schultz B, Grouven U, Schultz A (2002)

Automatic Classification Algorithms of the EEG Monitor Narcotrend for Routinely Recorded EEG Data from General Anaesthesia: a Validation Study.

Biomedizinische Technik; 47 (1-2): 9-13

Schultz B, Kreuer S, Wilhelm W, Grouven U, Schultz A (2003)

Der Narcotrend®-Monitor.

Der Anaesthesist; 52 (12): 1143-8

Schultz B, Büttner NA, Schönberg G, Bezler C, Schultz A (2006)

EEG-gestützte Narkoseüberwachung: Untersuchung hinsichtlich einer EEG-adaptierten Propofoldosierung.

Klinische Neurophysiologie; 37: 1-5

Schulze K, Kraus G, Nordhausen R, Bartlog M, Schultz A (2004)

Fast-Track-Anästhesie in der Thoraxchirurgie – total intravenöse Anästhesie (TIVA) mit EEG-Monitoring.

Anästhesiologie & Intensivmedizin; 746-7

Schüttler J, Stanski DR, White PF, Trevor AJ, Horai Y, Verotta D, Sheiner LB (1987)

Pharmacodynamic Modeling of the EEG Effects of Ketamine and Its Enantiomers in Man.

Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics; 15 (3): 241-53

Schwender D, Dauderer M, Mulzer S, Klasing S, Finsterer U, Peter K (1996)

Spectral edge frequency of the electroencephalogram to monitor "depth" of anaesthesia with isoflurane or propofol.

British Journal of Anaesthesia; 77 (2): 179-84

Schwilden H, Stöckel H (1980)

Untersuchungen über verschiedene EEG-Parameter als Indikatoren des Narkosezustands.

Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie; 15: 279-86

Schwilden H, Stöckel H (1987)

Quantitative EEG analysis during anaesthesia with isofurane in nitrous oxide at 1.3 and 1.5 MAC.

British Journal of Anaesthesia; 59 (6): 738-45

Smith LJ, Greene SA, Moore MP, Keegan RD (1994)

Effects of altered arterial carbon dioxide tension on quantitative electroencephalography in halothane-anesthetized dogs.

American Journal of Veterinary Research; 55 (4): 467-71

Soma LR (1971)

Depth of General Anesthesia.

In: Textbook of veterinary anesthesia. Soma LR (Hrsg.)

Williams & Wilkins, Baltimore. 178-87

Steen PA, Newberg L, Milde JH, Michenfelder JD (1983)

Hypothermia and Barbiturates: Individual and Combined Effects on Canine Cerebral Oxygen Consumption.

Anesthesiology; 58 (6): 527-32

Steffey EP, Howland D (1977)

Isoflurane potency in the dog and cat.

American Journal of Veterinary Research; 38: 1833-6

Steffey EP, Howland D (1980)

Comparison of circulatory and respiratory effects of isoflurane and halothane anesthesia in horses.

American Journal of Veterinary Research; 41: 821-5

Steffey EP (1996)

Inhalation Anesthetics.

In: Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (Hrsg.)

Williams & Wilkins, Baltimore, 3. Auflage. 297-329

Steffey EP (1999)

Inhalant Anesthetics.

In: Essentials of small animal anesthesia & analgesia. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (Hrsg.)

Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia. 157-74

Stöber M (1990)

Umgang mit dem Rind.

In: Die klinische Untersuchung des Rindes. Rosenberger G, Dirksen G, Gründer H-D, Stöber M (Hrsg.)

Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg, 3. Auflage. 1-74

Stoeckel H, Lange H, Burr W, Hengstmann JH, Shüttler J (1979)

EEG-Spektralanalyse zur Dokumentation der Narkosetiefe.

Praktische Anästhesie, Wiederbelebung und Intensivtherapie; 14: 227

Stoelting RK (1991)

Pharmacology and physiology in anesthetic practice.

Lippincott, Philadelphia, 2. Auflage.

Stöhr M, Kraus R (2002)

Einführung in die klinische Neurophysiologie. EMG - EEG - evozierte Potenziale.

Steinkopff, Darmstadt.

Thurmon J, Benson GJ (1986)

Anesthesia in Ruminants and Swine.

In: Current veterinary therapy 2, Food animal practice. Howard JL (Hrsg.)

Saunders, Philadelphia, 2. Auflage. 51-71

Tourai K, Senba H, Sasaki N, Tokuriki M, Ohashi F, Takeuchi A, Usui K (1985)

Developmental EEG of the Beagle Dog under Xylazine Sedation.

Nippon Juigaku Zasshi; 47 (3): 459-63

Tümsmeyer J (2007)

Verarbeitetes Elektroenzephalogramm (Narcotrend) als zusätzliches Monitoring der Anästhesietiefe bei Hunden unter Inhalationsanästhesie.

Hannover, Tierärztliche Hochschule, Dissertation.

Ungemach FR, Emmerich I, Preuß J, Hajek P, Otilie H

VETIDATA - Veterinärmedizinischer Informationsdienst für Arzneimittel-anwendung, Toxikologie und Arzneimittelrecht der Universität Leipzig.

<http://www.vetidata.de/>

Letzter Zugriff: 27.03.2011

Wagner AE, Dunlop CI, Wertz EM (1996)

Evaluation of five common induction protocols by comparison of hemodynamic responses to surgical manipulation in halothane-anesthetized horses.

American Journal of Veterinary Research; 208: 252-7

Wagner AE, Brodbelt DC (1997)

Arterial blood pressure monitoring in anesthetized animals.

Journal of the American Veterinary Medical Association; 210 (9): 1279-85

Wallenborn J, Kluba K, Olthoff D (2007)

Comparative evaluation of Bispectral Index and Narcotrend Index in children below 5 years of age.

Pediatric Anesthesia; 17 (2): 140-7

Waterman AE (1981)

Preliminary observations on the use of a combination of xylazine and ketamine hydrochloride in calves.

The Veterinary Record; 21: 464-7

Weber F, Hollnberger H, Gruber M, Frank B, Taeger K (2004)

Narcotrend® depth of anesthesia monitoring in infants and children.

Canadian Journal of Anesthesia / Journal canadien d'anesthésie; 51 (8): 855-6

Weber F, Hollnberger H, Gruber M, Frank B, Taeger K (2005a)

The correlation of the Narcotrend Index with endtidal sevoflurane concentrations and hemodynamic parameters in children.

Pediatric Anesthesia; 15 (9): 727-32

Weber F, Gruber M, Taeger K (2005b)

The correlation of the Narcotrend® Index and classical electroencephalographic parameters with endtidal desflurane concentrations and hemodynamic parameters in different age groups.

Pediatric Anesthesia; 15 (5): 378-84

Weingarten M (1990)

Respiratory monitoring of carbon dioxide and oxygen: a ten-year perspective.

Journal of Clinical Monitoring; 6 (3): 217-25

Westhues M, Fritsch R (1961)

Die Narkose der Tiere. Band II Allgemeinnarkose.

Parey, Berlin und Hamburg.

Whelan G, Flecknell PA (1992)

The assessment of depth of anaesthesia in animals and man.

Laboratory Animals; 26 (3): 153-62

White PF, Boyle WA (1989)

Relationship Between Hemodynamic and Electroencephalographic Changes During General Anesthesia.

Anesthesia & Analgesia; 68 (2): 177-81

Wilhelm W, Kreuer S, Larsen R (2002)

Narcotrend-EEG-Monitoring bei total intravenöser Anästhesie.

Der Anaesthesist; 51 (12): 980-8

Wilhelm W (2005)

EEG-Veränderungen bei Allgemeinanästhesie.

In: Überwachung der Narkosetiefe. Grundlagen und klinische Praxis. Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.)

Deutscher Ärzte-Verlag, Köln. 48-52

Willig M, Schultz B, Kneif T, Schultz A (2010)

Einfluss des EEG-Monitorings auf das Dosierverhalten bei intravenöser Anästhesie – Eine multizentrische Analyse.

Klinische Neurophysiologie; 41 (1): 28-32

Woodbridge PD (1957)

Changing concepts concerning depth of anesthesia.

Anesthesiology; 18 (4): 536-50

Xu F, Uh J, Brier MR, Hart J, Jr., Yezhuvath US, Gu H, Yang Y, Lu H (2011)

The influence of carbon dioxide on brain activity and metabolism in conscious humans.

Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism; 31 (1): 58-67

Yamamura T, Okamura A, Kemmotsu O (1990)

Is the Site of Action of Ketamine Anesthesia the N-Methyl-D-Aspartate Receptor?

Anesthesiology; 72: 704-10

Zschocke S (1991a)

Vom Neuron über den elektrischen Dipol zum EEG: Die Entstehungsmechanismen des EEG I. Die Potentialquellen des EEG.

Das EEG-Labor; 13: 43-57

Zschocke S (1991b)

Vom Neuron über den elektrischen Dipol zum EEG: Die Entstehungsmechanismen des EEG II. Das EEG als Ableitung der kortikalen Feldpotentiale.

Das EEG-Labor; 13: 87-102

Zschocke S (2002)

Klinische Elektroenzephalographie.

Springer, Berlin, 2. Auflage.

Zschocke S (2005)

Entstehung des EEG: Das normale EEG und pathologische Befunde.

In: Überwachung der Narkosetiefe Grundlagen und klinische Praxis. Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.)

Deutscher Ärzte-Verlag, Köln. 5-26

Legende zu Abbildung 12:

Temp. A = innere Körpertemperatur anfangs (Zeitpunkt der Narkoseeinleitung), Temp. E = innere Körpertemperatur am Ende der Datenerfassung

AB = Allgemeinbefinden

♂ = männlich; ♀ = weiblich

Bemerkung: hier wurden unter anderem Zeichen für Wachheit eingetragen

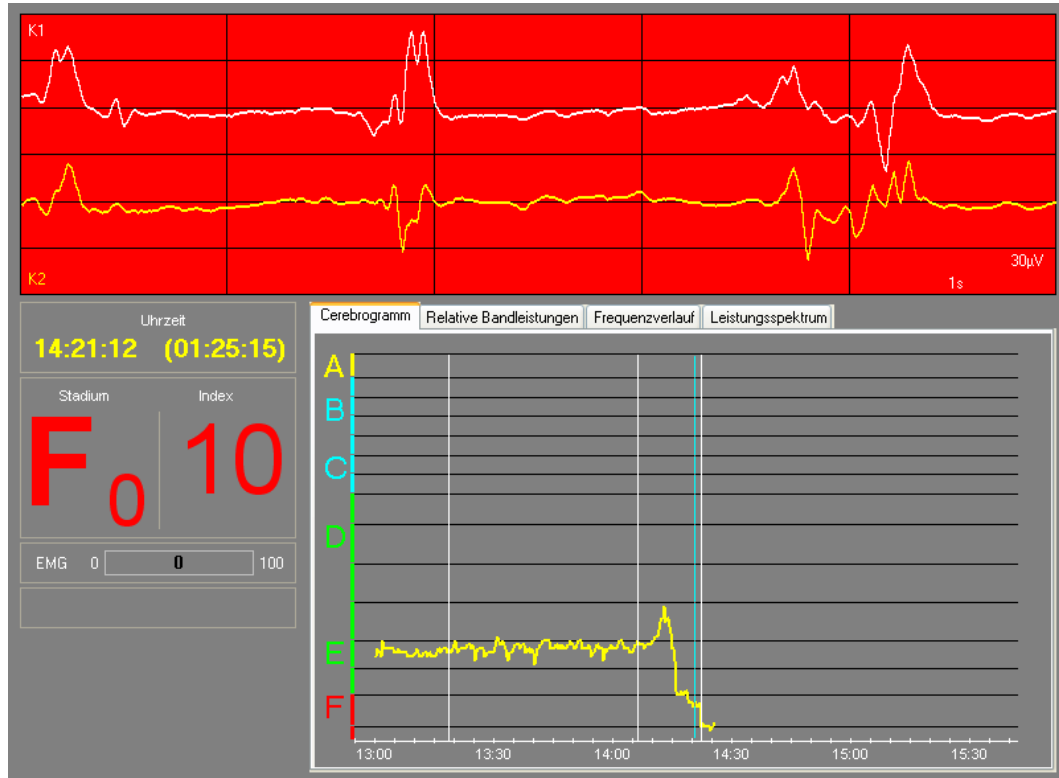


Abbildung 13: Burst-Suppressions-Muster in der Vertiefungsphase einer Narkose in der ersten (K1) und zweiten (K2) Ableitung (Anzeige des Narcotrendmonitors).

Tabelle 2: Tiere mit ungestörtem Allgemeinbefinden und Sensorium. Übersicht zu erhobenen Befunden, Alter (in Tagen), Körpermasse (in kg), Geschlecht (m = männlich, w = weiblich) und Operationsdauer (OP-Dauer; in Minuten)

Tier	Befund(e)	Alter (Tage)	Körpermasse (kg)	Geschlecht	OP-Dauer (min)
1	Urachusabszess, Ophaloarteritis, Omphalitis	10	51,0	w	46
2	Nabelbruch, persistierender	136	132,0	m	68
3	Urachuszyste, Omphalitis	8	47,0	w	86
4	Omphaloarteriitis	85	79,5	m	123
5	nicht durchgebrochenes Labmagengeschwür	44	60,5	w	65
6	unkomplizierter Nabelbruch	39	61,0	m	52
7	unkomplizierter Nabelbruch	18	48,0	w	17
8	Omphalophlebitis	43	84,5	w	145
9	Omphalitis	22	72,0	w	76
10	Omphalitis	55	94,5	w	60
11	unkomplizierter Nabelbruch	8	61,0	w	52
12	Omphaloarteriitis, Urachusabszess	44	83,5	w	175
13	Nabelabszess	19	67,0	w	106
14	Neuromyodysplasia congenita	6	33,0	m	57
15	unkomplizierter Nabelbruch, Omphalophlebitis	19	52,0	w	67
16	Femurfraktur	8	53,0	w	48
17	Omphalitis	11	56,5	w	41
18	Femurfraktur	2	29,0	m	112
19	unkomplizierter Nabelbruch	10	51,5	w	33
20	persistierender Urachus	61	87,5	m	119
21	Hernia inguinalis, "Penisplastik"	2	45,5	w	92
22	unkomplizierter Nabelbruch, Omphaloarteriitis	30	53,0	m	88
23	unkomplizierter Nabelbruch	59	73,0	m	55
24	periarteriellles Hämatom, Urachuszyste, Peritonitis	8	64,5	w	179
25	Nabelabszess	56	106,0	w	
26	nekrotische Omphalourachitis, lokale Peritonitis	4	37,4	m	107
27	unkomplizierter Nabelbruch	64	76,0	w	66
28	fibrinöse Peritonitis	8	39,5	m	39
29	unkomplizierter Nabelbruch, Omphalourachitis,	107	92,0	m	76
30	Omphaloarteritis	15	60,0	m	110
31	Nabelvenenabszess	36	85,5	w	74
32	unkomplizierter Nabelbruch	55	88,0	m	45
33	unkomplizierter Nabelbruch	25	80,5	w	49

Tabelle 3: Tiere mit gestörtem Allgemeinbefinden oder Sensorium. Übersicht zu erhobenen Befunden, Alter (in Tagen), Körpermasse (in kg), Geschlecht (m = männlich, w = weiblich) und Operationsdauer (OP-Dauer, in Minuten)

Tier	Befund(e)	Alter (Tage)	Körpermasse (kg)	Geschlecht	OP-Dauer (min)
1	generalisierte fibrinöse Peritonitis	4	49,0	w	8
2	Labmagen - und Blinddarmdilatation	36	62,0	m	111
3	Colonaplasie	2	45,0	w	25
4	generalisierte Peritonitis, Darmnekrose	68	104,0	m	14
5	Coloninvagination, Adhäsionsileus	44	69,0	m	
6	Volvolus, Jejunumanschoppung, paralytischer Ileus	11	50,5	m	24
7	Blinddarmnekrose	10	55,0	w	34
8	Darmperforation, generalisierte Peritonitis	7	41,0	w	11
9	Bridenileus, Darmnekrose	13	48,2	m	15
10	Colonaplasie	5	41,8	w	15

Tabelle 4: Übersicht zu Zeitpunkten der definierten Schmerzerfassung (Haut = Hautschnitt, Peritoneum 1 = Eröffnung der Bauchhöhle, Peritoneum 2 = Nähen des Peritoneums beim Verschluss der Bauchhöhle) mit gesamt Anzahl der erfassten Werte, prozentualer Anteil der positiven und negativen Schmerzreaktionen sowie jeweiliger Median des Narcotrendindex

	Schmerzreaktion	prozentualer Anteil [%]	Median Narcotrend
Haut n = 34	ja	5,9	27
	nein	94,1	24
Peritoneum 1 n = 30	ja	10,0	25
	nein	90,0	25
Peritoneum 2 n = 27	ja	7,4	29
	nein	92,6	26

Tabelle 5: Verteilung der EEG-Epochen mit und ohne Burstsuppressionsmustern auf die jeweiligen Narcotrend-Stadien in Gruppe 1. Die zugehörigen Indexbereiche sind in Klammern angegeben. (BS = Burst-Suppressionen, OP = intraoperativ)

		F ₁ -E ₂ (0-19)	E ₁ -A (20-100)	gesamt
BS ja	OP + Aufwachphase	1	2	3
	Vertiefungsphase	7	9	16
BS nein	OP + Aufwachphase	13	1154	1167
	Vertiefungsphase	0	24	24
gesamt		21	1189	1210

Tabelle 6: Verteilung der EEG-Epochen mit und ohne Burstsuppressionsmustern auf die jeweiligen Narcotrend-Stadien in Gruppe 2. Die zugehörigen Indexbereiche sind in Klammern angegeben. (BS = Burst-Suppressionen, OP = intraoperativ)

		F ₁ -E ₂ (0-19)	E ₁ -A (20-100)	gesamt
BS ja	OP + Aufwachphase	4	0	4
	Vertiefungsphase	59	3	62
BS nein	OP + Aufwachphase	5	91	96
	Vertiefungsphase	0	49	49
gesamt		68	143	211

Tabelle 7: Übersicht zu korrekter oder falscher Einordnung der EEG-Epochen hinsichtlich des Kriteriums „Burst-Suppressions-Muster“ in den Gruppen 1 und 2

	Einordnung		gesamt
	richtig	falsch	
Gruppe 1	1186	24	1210
Gruppe 2	203	8	211
gesamt	1389	32	1421

X DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. W. Klee für die Überlassung des Themas sowie die Bereitstellung der Arbeitsmöglichkeiten sehr herzlich danken.

Bei Herrn Dr. M. Metzner möchte ich mich herzlich für den Themenvorschlag sowie die zuverlässige und geduldige Betreuung sowohl während der (Vor-) Versuche als auch während der Auswertungen bedanken. Ein großes Dankeschön auch für seinen persönlichen Einsatz (Fahrt nach Hannover), seine viele Anregungen und seinen enthusiastischer Einsatz, wenn es um technische Fragen ging.

Herrn Prof. Dr. K. Otto aus der Medizinischen Hochschule Hannover danke ich für die vielen konstruktiven Anregungen hinsichtlich Versuchsaufbau und Datenauswertung sowie die stets freundliche, schnelle und kompetente Hilfe bei Anfragen.

Ein weiteres Dankeschön geht an Herrn T. Kneif aus dem Klinikum Region Hannover, der mir in unzähligen Stunden am Telefon stets beratend zur Seite stand, um mich bei den EEG-Auswertungen zu unterstützen.

Ein ganz herzliches Dankeschön gilt auch Dr. Carola Sauter-Louis für ihre geduldige Einführung in die Statistik und ihren großen Einsatz - trotz geschienter Hand.

Außerdem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Klinik bedanken, die stets daran gedacht haben, mir Bescheid zu sagen, wenn Kälber zur Operation vorgesehen waren. Desweiteren auch ein Dankeschön an alle operierenden Tierärzte für ihre Geduld. An dieser Stelle auch noch vielen Dank vor allem an Sandra Uebelhack, Nina Reischer und Chrissy Seifert für ihre stete Hilfsbereitschaft. Ein besonderer Dank an Chrissy fürs Korrekturlesen und ihre Geduld mit mir.

Meiner Familie möchte ich ganz herzlich für ihre fortwährende Unterstützung danken! Meiner Schwester Agnes sei noch für die Beantwortung mathematischer Fragen sowie die Korrektur meiner Arbeit gedankt.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch meinem Freund Gergö, der mir nicht nur mit seinem computertechnischen Wissen, sondern auch mit aufmunternden Worten stets zur Seite stand.

Last but not least: Thank you, Ed!