Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
der Universität Rostock
Direktorin: Prof. Dr. med. Gabriele Nöldge-Schomburg

Mehrgrößenregelung von neuromuskulärer Blockade und Hypnosetiefe in der klinischen Anästhesie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Danny Mann
geb. am 26.10.1977 in Berlin
aus Bern

Rostock 2013

urn:nbn:de:gbv:28-diss2015-0051-4

z. Zt. Dekan: Prof. Dr. med. Emil Reissinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Rainer Hofmockel
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin,
Universität Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr.-Ing. habil. Olaf Simanski
Fakultät für Ingenieurwissenschaften
Hochschule Wismar

3. Gutachter: PD Dr. med. Martin Luginbühl
Institut für Anästhesiologie Tiefenau-Ziegler
Spitalnetz Bern

Tag der Einreichung: 28.10.2013

Tag der Promotion: 25.08.2014

Inhalt

1 Einleitung 1

2 Zielstellung 3

3 Literaturübersicht 4

3.1 Allgemeines Monitoring in der Anästhesie 4
3.1.1 Neuromuskuläres Monitoring und Relaxometrie 4
3.1.2 Hypnosetiefemonitoring 5
3.2 Regler und Regelungen in der Anästhesie 7
3.2.1 Mehrgrößenregelung 8
3.3 Datenerfassung 13

4 Material und Methoden 15

4.1 Studienprotokoll 15
4.2 Regelungskonzept 16
4.3 Anästhesieverlauf 18
4.3.1 Messung und Regelung der neuromuskulären Blockade 19
4.3.2 Messung und Regelung der Hypnosetiefe 23
4.4 Datenerfassung und statistische Auswertung 26

5 Ergebnisse 27

5.1 Patienten- und Operationsdaten 27
5.2 Ergebnisse der Regelung der neuromuskulären Blockade 27
5.3 Ergebnisse der Regelung der Hypnosetiefe 32
5.4 Ergebnisse der gemeinsamen Regelung 36
5.5 Störgrößen 39
5.5.1 Technische Störgrößen 39
5.5.2 Instrumentelle Störungen 39
5.5.3 Einflüsse 39

6 Diskussion 40

6.1 Studiendesign und Patientenkollektiv 40
6.2 Monitorverfahren 40
6.2.1 Monitoring der neuromuskulären Blockade 40
6.2.2 Monitoring der Hypnosetiefe 41
6.3 Medikamentenübersicht 47
6.4 Mehrgrößenregelung 48
6.4.1 Regelung der neuromuskulären Blockade 49
6.4.2 Regelung der Hypnosetiefe 50
6.5 Ergebnisse 51
6.5.1 Regelung der neuromuskulären Blockade 51
6.5.2 Regelung der Hypnosetiefe 53
6.5.3 Mehrgrößenregelung 56
6.5.4 Fehlerquellen 59

7 Zusammenfassung und Ausblick 60

8 Literaturverzeichnis 63

8.1 Abbildungsverzeichnis 63
8.2 Tabellenverzeichnis 78

9 Thesen 80

10 Selbstständigkeitserklärung 82

11 Danksagung 83

Abkürzungen

AD	Analog-Digital
AEP	akustisch evozierte Potentiale
AMG	Acceleromyographie
aGPC	adaptive General Predicted Controller
ARX	autoregressive with external input
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUTOMED	Automatisierungstechnische Systeme für die Medizin
BIS	Bispectral-Index-Score
BMI	Body-Mass-Index
BR	Beta Ratio
BSV	Burst Suppression
CCI	Computer-Controlled-Infusion
DBS	Double-Burst-Stimulation
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
eMMG	Evozierte Mechanomyographie
EPS	spontan evozierte Potentiale
FAEP	Frühe akustisch evozierte Potentiale
FFT	Fast-Fourier-Transformation
aGPC	adaptive General Predictive Control
HRV	Heart Rate Variability
KG	Körpergewicht
MDPE	Median Performance Error
MDAPE	Median Absolute Performance Error
MPC	Model Predictive Control
MPF	Mediane Power Frequenz
MLAEP	Mid-Latency Auditory Evoked Potentials
NMB	Neuromuskuläre Blockade
pEEG	Peripheres Elektroenzephalogramm
PEEP	Positive Endexspiratory Pressure
PRST-Score	Pressure-Rate-Sweating-Tears-Score
PID-Controller	Proportional-Integral-Derivative-Controller
SD	Standard Deviation
SEP 90/ SEF	Spektrale Eckfrequenz
SFF	Synch Fast Flow
STFD	Single-Twitch-Force-Depression
TCI	Target Controlled Infusion
TIVA	Total Intravenous Anaesthesia
TOF	Train-of-Four

1 Einleitung

Die Hauptaufgabe der klinischen Anästhesie besteht in der Einleitung und Aufrechterhaltung einer adäquaten Hypnose, Muskelrelaxation und Analgesie. Die Validität von Erfassungsmethoden dieser Parameter ist intraoperativ jedoch eingeschränkt. Da zwischen den zugrunde liegenden organischen Veränderungen und dem Auftreten von entsprechenden klinischen Zeichen eine gewisse Latenz liegt, ändert der Anästhesist bei Veränderungen der Hypnosetiefe, der Muskelrelaxation oder der Analgesie die Dosierung der Medikamente erst mit einer Verzögerung von wenigen Minuten. Darüber hinaus müssen in der klinischen Anästhesie diverse Einflüsse berücksichtig werden, insbesondere der klinische Status des Patienten und seine Monitordaten aber auch die Veränderungen im Operationsfeld, die eine direkte Zuordnung gemessener Größen zusätzlich erschweren können. Bei inadäquater Anästhesieführung besteht jedoch die Gefahr einer so genannten „Awareness“ bzw. Wachheit. Es wird angenommen, dass unabhängig von Hypnosetiefe und fehlendem Aktivitätsnachweis über der Großhirnrinde implizierte (unbewusste) und insbesondere auditorische Erinnerungen stattfinden können [68] [69]. Gemäß Bischoff et al. [21] kommt es in 0,1 - 0,2% aller Anästhesien zu bewusstem Wacherleben mit Schmerzerinnerung. Bewusstseinsleistungen ohne Erinnerungen und unbewusste Erinnerungen sind laut den Studienergebnissen noch häufiger. Da die hämodynamischen Parameter der Narkoseprotokolle häufig nicht auf die postoperativ gelieferten Awareness-Berichte schließen lassen und viele Patienten den Anästhesisten nicht darüber informieren bleibt das Awareness-Problem oft unerkannt [79,121] [173].

Die Arbeitsgruppe "Anaesthesia Control" der Universität Rostock hat sich daher zum Ziel gesetzt, mit Hilfe eines „closed-loop“ Verfahrens, d.h. der automatisierten Dosierung der Anästhetika mittels online-erfassten Parametern in Kombination mit einem anerkannten Verfahren [157] [62] des „feedback control systems“ die Medikamentendosierung individuell an den Patienten anzupassen und durch die daraus resultierende Optimierung des Anästhesieführung das Risiko einer Awareness zu reduzieren. Als positiven Nebeneffekt bringt ein solches System zudem zusätzliche Vorteile für die Anästhesie, denn die kontinuierliche Überwachung der Anästhesie entlastet den Anästhesisten, der seinen Blick auf

das gesamte operative Geschehen erweitern kann und fördert so die Sicherheit des Patienten [174]. Darüber hinaus kann mit dem Verfahren des "feedback control systems" die postoperative Aufwachphase verkürzt werden [70] [104] [172].

2 Zielstellung

In der Arbeitsgruppe „Anaesthesia Control“ wurde ein Assistenzsystem im Sinnes eines "feedback-control"-Systems entwickelt, das Anästhetika automatisch basierend auf der gleichzeitigen computergestützten Erfassung der Hypnosetiefe (BIS) und der neuromuskulären Blockade (EMG) regulieren kann.
Diese Art des kombinierten Kontrollverfahrens wurde bisher nicht ausreichend evaluiert. Anhand dieser Studie soll der klinische Einsatz einer kontinuierlichen neuromuskulären Blockade (Sollwert von 90%) und einer Hypnosetiefe (BIS-Index von 40) mit den Gütekriterien [179] evaluiert werden. Zu folgenden Fragen der simultanen Regelung der Hypnosetiefe und Muskelrelaxation soll Stellung bezogen werden:

1. Wie zuverlässig verhält sich die kombinierte „closed-loop“ Regelung von Muskelrelaxation und Hypnosetiefe unter Verwendung der von der Arbeitsgruppe „IAR“ entwickelten Reglern bei allgemein- und orthopädischen Operationen?
2. Wie zuverlässig erfolgt die "closed-loop"-Regelung der neuromuskulären Blockade mit der Regelgröße der Elektromyographie bei einem intraoperativen Sollwert von 90% und Verwendung von Mivacurium?
3. Liegen Relaxanzüberdosierungen und postoperative Restblockaden vor?
4. Wie zuverlässig erfolgt die "closed-loop"-Regelung der Hypnosetiefe mit der Regelgröße des Bispektralindex mit einem Zielwert von 40 unter Einsatz von Propofol?
5. Kommt es zu intraoperativen Awareness-Erlebnissen?

Die Erkenntnisse dieser Studienergebnisse sollen entscheidend bei der Entwicklung eines anästhesiologischen Arbeitsplatzes beitragen, der durch eine automatisierte Dosisanpassung für Muskelrelaxans und Hypnotikum den Anästhesisten bei der Narkoseführung unterstützen soll.

3 Literaturübersicht

3.1 Allgemeines Monitoring in der Anästhesie

Während der Narkoseeinleitung und -führung werden die wichtigsten physiologischen Verlaufsparameter auf dem Vitalparametermonitor dargestellt. Neben der Überwachung der hämodynamischen und respiratorischen Parameter nehmen das neuromuskuläre Monitoring und die Überwachung der Hypnosetiefe zunehmend eine wichtige Rolle ein. Eine sichere Narkoseführung erfordert ein optimales Einstellen der Medikamentendosierungen, die auf pharmakokinetischen und -dynamischen Studien und fachlichen Erfahrungen des Anästhesisten beruhen. Zur Optimierung der Medikamentenzufuhr kann in der Anästhesie ein Feedback-Controller eingesetzt werden. [54].

3.1.1 Neuromuskuläres Monitoring und Relaxometrie

1941 führten Harvey und Masland [65] erste Messungen einer neuromuskulären Blockade mittels Nervenstimulation durch. Mit der mechano- und elektromyographischen Registrierung entwickelte Botelho [23] 1955 Methoden zur Messung der Muskelantwort. Nach Hofmockel et al. [72] werden für die quantitative Messung der neuromuskulären Blockade folgende Punkte vorausgesetzt, die wir in unserer Studie mit berücksichtigt haben:

1) Auswahl des Stimulationsortes und Zielmuskulatur
2) Einsatz eines qualitativ hochwertigen Stimulators
3) Auswahl eines geeigneten Stimulationsmusters
4) Auswahl des Messverfahren

Das bei uns eingesetzte EMG am M. interosseus Digiti I in Form des „single twitch force depression“ (STFD)- Musters gilt nach Bradlow [26] und Sheiner et al. [161] als sicherer Parameter zur Bestimmung des Relaxationsgrades. Da die klinischen Zeichen das Ausmaß der Muskelrelaxation nicht genau wiedergeben, haben wir die Elektromyographie (EMG) für die genaue Relaxometrie bzw. Relaxographie

mit berücksichtigt. Die elektrische Aktivität des Muskels kann auf diese Art und Weise erfasst und die neuromuskuläre Blockade quantifiziert werden [50].

3.1.2 Hypnosetiefemonitoring

1837 definierte Plomley erstmalig den Begriff Hypnosetiefe und differenzierte zwischen Intoxikation, Erregung und Narkose. Gemäß Goldmann et al. [58] ist Hypnose selbst eine feststehende Bezeichnung für den Zustand der Bewusstlosigkeit und der postoperativen Amnesie für Ereignisse, die sich während des chirurgischen Eingriffs abspielen. Ein wichtiger Aspekt ist die intraoperative Wachheit, die gemäß Kerssens et al. [91] als unscharfes Erinnerungsvermögen an Ereignisse während der Hypnose definiert wird. Besonders kardiochirurgische und traumatologische Notfalloperationen oder Intubationsnarkosen bei Notfall-Kaiserschnitten haben ein erhöhtes Awareness-Risiko. Aus der Inzidenz der Awareness von 0,1-0,2% unter Allgemeinanästhesie [20] und den Nebenwirkungen, die gemäß Heier [67] und Schwarz et al. [153] aus posttraumatischem Belastungssyndrom bestehen, wird die Notwendigkeit eines besseren Monitoring der intraoperativen Hypnosetiefe ersichtlich.

Die Erfahrung des Anästhesisten, seine Bewertung der Vitalfunktionen und des vegetativen Zustands des Patienten nach Evans [46] und dem PRST-Score (Pressure, Rate, Sweat, Tears) spielen bei der Bewertung der Hypnose im klinischen Alltag eine große Rolle [168].

Seit 1937 wird nach Gibbs et al. [56] das Elektroenzephalogramm (EEG) zur Messung der Hirnaktivität und Hypnosetiefe klinisch eingesetzt. Die Signalamplitude bzw. die Signalleistung diente bei der ersten Hypnosetieferegelung [32] als Regelgröße. Auf der Grundlage des EEG sind bislang mehrere Verfahren für die Hypnosetiefeabschätzung publiziert worden [84], die aber klinisch noch nicht etabliert wurden.
In Kombination mit diversen Monitorsystemen, wie Narcotrend-Monitor [14] [149], akustisch evozierten Potentialen (AEP) [60], „Medianfrequenz“ (MPF 50%), die „Spektrale Eckfrequenz“ (SEF 90/ SSEP 90%, pEEG-Monitor [29] [77]), und

„Akustisch Evozierten Potentialen Mittlerer Latenz“ (MLAEP) [137] lässt sich mittels EEG-Ableitung heutzutage die Hypnosetiefe quantitativ gut abschätzen.
Die Morphologie des EEG liefert hierbei u.a. wichtige Informationen über die Abbildung von Anästhetikaeffekten [144]. AEP und MLAEP werden gemäß Daunderer [34] und Doi et al. [41] mit verschiedenen Anästhetika erfolgreich zur Hypnosetiefemessung eingesetzt [88]. Gemäß Heier et al. [67] können implizierte und insbesondere auditorische Erinnerungen unabhängig von der Hypnosetiefe trotz fehlendem Aktivitätsnachweis stattfinden. Die „Somatosensorisch Evozierten Potentiale“ (SSEP) bieten neben den „Visuell Evozierten Potentialen“ (VEP) eine weitere Möglichkeit zur Erfassung der Hypnosetiefe, werden aber in der Literatur nicht einheitlich positiv eingeschätzt und sollten gemäß Schwilden et al. [155] [81] auch in einer simultanen Studie quantitativ weiter untersucht werden.

Ein allgemeines Hypnosemonitoring, wie es bei den meisten TIVA-Anästhesien unter Propofol und Remifentanil mit dem BIS-Monitor empfohlen wird [1], ist an diversen Anästhesiearbeitsplätzen u.a. am Philips-Monitor als Modul integriert, jedoch nicht standardisiert.

3.1.2.1 BIS-Monitor

Seit 1996 werden die diversen Schlaf- und Wach-EEG-Wellen, wie die isoelektrische Nulllinie mit 0 und der wache Patient mit 100 numerisch wie auch per Wellenverlauf am BIS-Monitor sichtbar gemacht, und können dem klinischen Wachheitszustand des Patienten zugeordnet werden [52]. Dafür wurden bei ca. 5.000 Erwachsenen EEG-Daten abgeleitet, mit verschiedenen EEG-Signalverarbeitungstechniken, wie der bispektralen Analyse [163], der Power-Spektralanalyse und der Zeitdomänenanalyse reanalysiert, statistisch modelliert und über einen BIS-Algorithmus zur Quantifizierung kombiniert. Die vier wichtigsten EEG-Merkmale wurden in den Algorithmus mit aufgenommen: Grad der Hochfrequenzaktivierung, Ausmaß der Niederfrequenzsynchronisierung, Ausmaß der annähernd unterdrückte und vollständig unterdrückte Perioden, d.h. Perioden mit isoelektrischen Nulllinien [133].

Das BIS-Monitoring ist gegenwärtig eines der in der anästhesiologischen Regelungstechnik am häufigsten eingesetzten Verfahren zur Hypnosetiefemessung, das mit seinem BIS-Index die Regelgröße bestimmt [4] [55] [172] [83]. Laut Lehmann [96] und Saboya [141] et al. ist dieses Verfahren marktführend und gilt, wie Studien von Bruhn [28] und Kreuer et al. [94] belegen, als validiertes automatisches Narkose-EEG-Interpretationssystem. Der BIS-Monitor erkennt mögliche Fehlmessungen durch eine Reihe zusätzlicher Informationen, wie den „Signalqualitätsindex“ (SQI). Die Parameter „Burst Suppression“ (BSV), „Beta Ratio“ (BR) und „Synch Fast Flow“ (SFF) wurden zum Bispektral-Index ergänzend hinzugefügt und bei der Entwicklung des BIS-Monitors empirisch ermittelt [132]. Miller et al. [120] hatten hierbei den SFF, der die relative bispektrale Leistung im Frequenzbereich 40-47 Hz wiedergibt, als wesentlichen Bestandteil des Bispektral-Index identifiziert. Mit Hilfe des BIS-Monitoring können in die Anästhetikadosierungen, sowie die Ausleitungs- und Aufwachzeiten reduziert werden. Auch das Problem der bewussten intraoperativen Wahrnehmung „awareness“ kann mit diesem Monitoring verringert werden [124].

3.2 Regler und Regelungen in der Anästhesie

Seit 1999 hat die Entwicklung von Mess- und Anzeigegeräten mit physiologischen Parametern von Patienten zu einer Zunahme komplexer chirurgischer Eingriffe geführt [37]. Die modernen Methoden der Regelungs- und Systemtechnik umfassen neben der eigentlichen Technik auch die Modellierung der physiologischen Prozesse, zu deren Diagnose oder Therapie sie eingesetzt werden.

Im Bereich der Regelungstechnik sind zwei Kontrollmethoden der Medikamentensteuerung bekannt: die Steuerung (open-loop-System) und die Regelung (closed-loop-System). Die Titration der Anästhetika und die zeitnahe Identifikation und Korrektur von Sollwert-Abweichungen sollen mit Hilfe eines closed-loop-Systems für den Patienten individuell appliziert werden. Erste einfache Regelungen der Hypnosetiefe und der Muskelrelaxation erfolgten mit 2-Punkt, P-,PI-,oder PID-Reglern [36] [99] betrieben. Da sie aber durch Störgrößen wie Volumenänderung, zusätzliche Medikamentengabe, chirurgische Stimulation

oder Temperaturschwankungen nicht stabil funktionierten, setzte man auf adaptive Regelungen [85] [129]. Linkens et. al [99] entwickelten in diesem Zuge einen modell-basierten self-tuning Regler, wonach Änderungen im Regelkreis durch eine sogenannte Identifikationsstufe erkannt und mit Hilfe eines Gütekriteriums angepasst werden. Es folgte mit Mahfouf et al. [111] das System des „Generalised Predictive Controller“ (GPC) [103] [99] [100]. Der GPC soll gemäß Linkens gegenüber variablen, unbekannten Totzeiten und Überparametrisierung des Prozessmodells stabil sein.
In Zusammenarbeit mit der Gruppe um Zbinden et al. [54] wurde ein Fuzzy-Logic-System entwickelt, das mittels "target controlled infusion" (TCI)-System die Hypnosetiefe und Analgesie steuert. Ying et al. [39] waren im Jahre 2000 Vorreiter in der Anästhesie, die mit der Entwicklung des ersten Fuzzy-Reglers einen entscheidenden Schritt in der Blutdruckregelung machten, und diesen in der postoperativen Überwachung kardiochirurgischer Patienten einsetzten. Das Verfahren der Fuzzy-Logic-Regleralgorithmen erwies sich als nützlich, schnell und effizient.

3.2.1 Mehrgrößenregelung

Mehrgrößenregelungen müssen gemäß Lunze [110] immer dann verwendet werden, wenn mehrere Regelgrößen und Stellgrößen untereinander stark verkoppelt sind und die Arbeitsweise einer Anlage durch unterschiedliche physikalische Größen charakterisiert ist, die in starker Wechselwirkung zueinander stehen. Die folgende Grafik (s. Abb. 1) zeigt nach Gentilini et al. [54] einen Überblick über die manipulierbaren Variablen, Störgrößen und Ausgangsgrößen der Mehrgrößenregelung am Patienten:

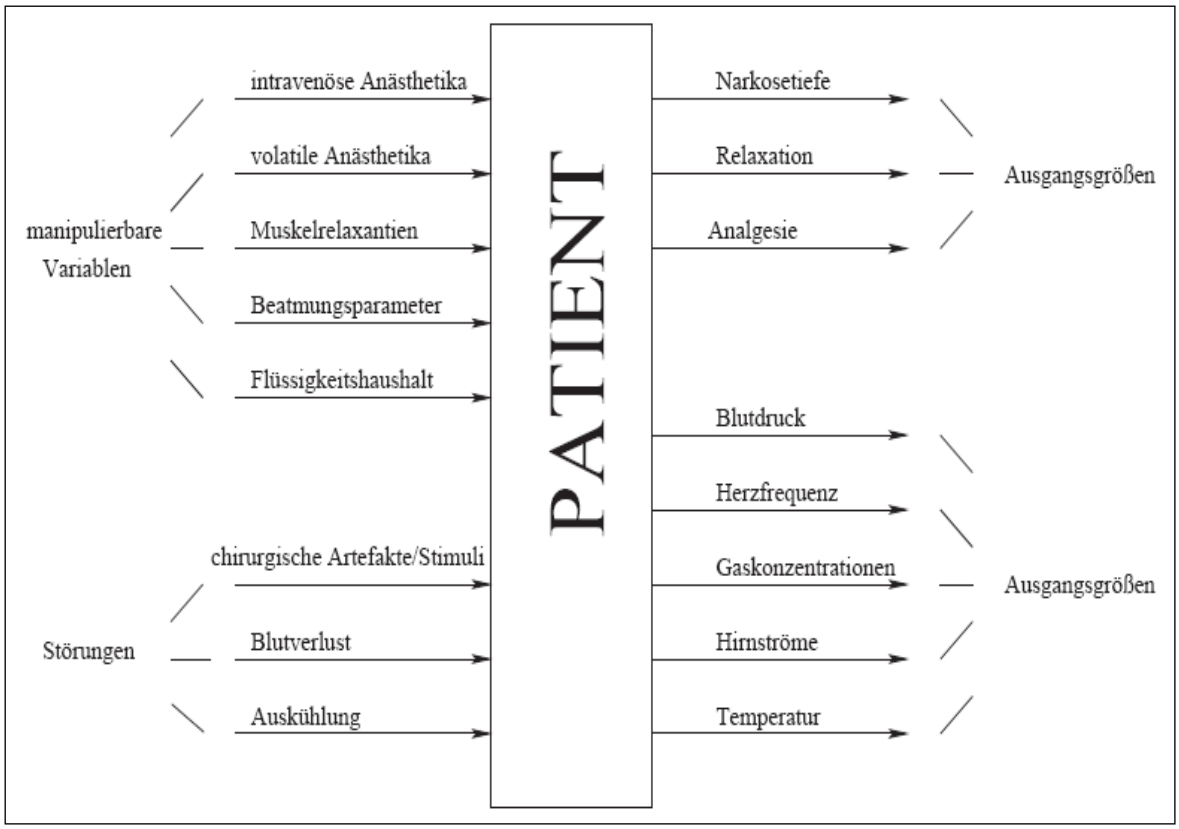

Abb. 1: Mehrgrößenregelung am Patienten [54]

Ähnlich wie Linkens et al. [100] stellten Nunes et al. [127] ein Fuzzy-Klassifikationssystem vor, das die Herzfrequenz, den systolisch arteriellen Blutdruck und die AEP gleichzeitig regelt und die Hypnosetiefe beschreibt. Mit Hilfe des EKG bzw. der Blutdruckkurve können diese Frequenzänderungen des Patienten als Herzfrequenzvariabilität (HRV) bzw. als Blutdruckvariabilität gemessen werden. Die aus der Herzfrequenzvariabilität extrahierte respiratorische Sinusarrhythmie wird durch die Hypnosetiefe direkt beeinflusst [182] und kann gemäß Blues et al. [21] als Messverfahren der Hypnosetiefe am Fathom- Monitor (Fa. Amtec Medical Systems) ausgewertet werden. Parallel zu unserer Studie wurden weitere Untersuchungen zur Mehrgrößenregelung mittels closed-loop-System unter Einbeziehung der Analgesie über die HRV, des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP), des Arzneimittelverbrauchs und möglicher Awareness Ereignisse durchgeführt. Die gleichzeitige Online-Erfassung des BIS-Index und der HRV ist laut Diamond et. al [38] ein geeignetes Verfahren zur Beurteilung der Hypnosetiefe. In einigen Studien war eine Korrelation zwischen der reduzierten

HRV und der reduzierten EEG-Aktivität zu erkennen. Mit der veränderten Propofol-Infusionsrate wechselte auch die Herzfrequenzvariabilität [11].

Entscheidende Vorteile eines closed-loop-Systems, das auf pharmakodynamischen und -kinetischen Modellen basiert [117] [129] [160] [178], sind gegenüber der manuellen Steuerung in der klinischen Anästhesie die automatisierte Auswertung der online erfassten neuromuskulären Aktivität und die Einbeziehung adaptiver Reglersysteme in die individuelle Dosisanpassung für einen definierten Grad der neuromuskulären Blockade. Mögliche ökonomische Vorteile infolge einer optimalen Anpassung der eingesetzten Hypnotika, Analgetika und Relaxantien an bestimmte Situationen sind anzunehmen. Aufgrund der präzisen Datenerfassung und praktischen Handhabbarkeit wird die Mehrgrößenregelung gemäß Dubay et al. [44] als geeignet zur Implementierung in das Regelsystem angesehen. Neue Parameter können flexibel in das vorhandene Gesamtsystem eingebaut werden. Wenn die Routineaufgaben der Narkose vom Regler übernommen werden, kann sich der Anästhesist auf die Überwachung der Vitalparameter konzentrieren und Überdosierungen verhindern [54]. Automatisierte Regler sollen bei gut eingestellten Zielgrößen in der Lage sein, die Medikamentenkonzentration entsprechend der chirurgischen Stimulationsintensität anzupassen [101].

Als einen Nachteil der Mehrgrößenregelung nennen Vivien et al. [180] mögliche Fehlbestimmungen des BIS-Index bei sedierten und relaxierten Intensivpatienten. In ihrer Studie nahm der BIS-Wert unter der Relaxation mit 0,5 mg/kg KG/h Atracurium und gleich bleibender Analgosedierung signifikant ab. Nach Gentilini et al. [54] können die eingebauten closed-loop-controller auch falsche physiologische Signale (z.B. durch Kalibrierungsfehler) in ihre Regelung einbeziehen, die die Regelung stören und den Patienten schließlich gefährden. In unserer Studie wurde deshalb ein Überwachungssystem und ein „fehlertoleranter“ Regler in die „real- time“ Plattform eingebaut, der Sensorenfehler entdecken soll.

3.2.1.1 Regelung der neuromuskulären Blockade

Mit der Einführung immer kürzer wirkender Muskelrelaxantien und deren kontinuierlichen Applikation wurde auch deren Regelung einfacher.
Infolge dessen wurden, wie bei Hofmockel [73] [74] [72], Pohl [131] und Simanski et al. [167] beschrieben, zahlreiche Untersuchungen über die Regelung der neuromuskulären Blockade durchgeführt. Die Arbeitsgruppe um Linkens und Mahfouf [26] [36] beschäftigte sich ebenso mit der Anästhesieregelung und der neuromuskulären Blockade und nutzte unter anderem den PID-Regler. Olkkola [129] und Schwilden et al. [156] setzten für ihre Regelung ein pharmakokinetisches Model, das sogenannte 3-Kompartiment-Modell ein.
Da Veränderungen der Verteilungsvolumina oder der Verteilungs- und Eliminationskoeffizienten während der Regelung auftreten können, die durch Blutungen, Auskühlung oder Volumensubstitution die Zuverlässigkeit des genannten Systems einschränken, wurde ein Fuzzy-Modell entwickelt, das gemäß Mason [114] [115] und Ross et al. [139] viele Störfaktoren reduzieren soll. Shieh et al. [162] haben die regelungsbasierte Überwachung der neuromuskulären Blockade mittels „Fuzzy logic system“ und einem Relaxographen während einer Allgemeinanästhesie mit Rocuronium untersucht. Der „fuzzy logic controller“ wurde dafür mit dem „fuzzy logic and rule-based control“ in das System eingebunden und erreichte bei einer durchschnittlichen Infusionsrate von 0,21-0,49 mg/kg KG/min einen mittleren T1-Fehler von -0,19 (SD 0,66). Trotz der individuellen Variabilität der neuromuskulären Blockade konnte mit diesem „fuzzy logic controller“-System die neuromuskuläre Blockade sicher geregelt werden.
Geldner et al. [53] setzten in ihrer Studie ein weiteres Regelungsverfahren bei der closed-loop-Regelung ein. Mit Hilfe eines neuronalen Netzwerks als Prädiktor [112] [128] und eines Dynamic Matrix Reglers wurde die Mivacuriumgabe erfolgreich geregelt (MSPE 0,1 ± 0,2%). Santanen et al. [143] wiesen 2003 mit dem künstlichen neuronalen Netzwerk (KNN) eine bessere Vorhersagbarkeit der neuromuskulären Blockade gegenüber klassischen statistischen Verfahren bzw. der reinen klinischen Beurteilung nach. Gemäß Lendl et al. [97] schaffen

künstliche neurale Netzwerke eine zweckmäßige Angleichung spezifischer Parameter ohne die Kenntnis innerer pharmakodynamischer Prozesse.

3.2.1.2 Regelung der Hypnosetiefe

Eine regelmäßige Anpassung der Hypnotikaapplikation an den Patienten und die auf ihn wirkenden Faktoren können laut Kähler [84] sowohl eine intraoperative Wachheit als auch eine Überdosierung verhindern und die Aufwachzeit verkürzen. Es sind bereits verschiedene klinisch evaluierte Assistenzsysteme mit unterschiedlichen Regelstrategien zur Kontrolle der Hypnosetiefe auf dem Markt [4] [35] [70] [104] [107] [172]. Schüttler et al. [152] haben Anfang der 80er Jahre die modell-basierte Infusion als „Computer Assisted Total Intravenous Anaesthesia“ (CATIA) vorgestellt. Ein modell-basierter adaptiver Regler wurde für die Auslenkung des Rückkopplungssystems und ein lineares Zwei-Kompartimentmodell für die Beschreibung der Beziehung im Bereich der Medikamenteneingangskonzentration eingesetzt. In der EEG-abgeleiteten Interaktion von Alfentanil und Propofol stellten sie eine Addition der applizierten Menge fest. Verschiedene Gruppen, wie Absalom [4], Kenny [90] oder Mortier et al. [122] haben an weiteren Komponenten des closed-loop-Systems und der Hypnosetieferegelung gearbeitet. 1999 wurde der BIS-Indexwert mit dem „Target Controlled Infusion“ (TCI)-System und Propofol kombiniert erfolgreich eingesetzt [2]. Basierend auf dem pharmakokinetischen und - dynamischen Model (Schnider [145], Marsh et al. [113]) wird für die Patienten eine an ihre Körpergrösse und -gewicht, Geschlecht [186] und Alter angepasste Zielkonzentration berechnet. Auch Sakai et al. [142] konnten in ihren Untersuchungen mit ihrem BIS-Regelungssystem die intraoperative hämodynamische Stabilität und den sedierend-hypnotischen Propofoleffekt zeigen. Den Studien zur Folge müssen die closed-loop-Systeme mit einer implementierten Zielgröße, der von der Hypnosetiefe abhängt, in der Anästhesieführung besser sein als die open-loop-TCI- Systeme [79].

3.3 Datenerfassung

Allgemein ist die Auswahl und die Qualität des Feedbacksignals für die Güte der Regelung von entscheidender Bedeutung [131]. In der Literatur werden für die Bewertung von rechnergesteuerten bzw. computer-kontrollierten Infusionspumpen verschiedene Verfahren vorgeschlagen [4] [86] [179]. Eine Form der Bewertung ist die objektive Qualitätsbestimmung der geschlossenen Regelung. Locher et al. [104] etablierten mit ihrer BIS-Regler-Studie die drei folgenden Parameter nach Varvel et al. [179] als Gütekriterien für Reglersysteme: "Median Performance Error" (MDPE [%]), "Median Absolute Performance Error" (MDAPE [%]) und Wobble [%]. Laut Liu et al. [104] können Ergebnisse mit diesen Indices nur im Zusammenhang mit dem BIS-Zielbereich/-wert bewertet werden.

Diese drei genannten "Performance"-Marker leiten sich vom Percentage "Performance Error" (PE) ab. Der mediane Abweichungsfehler (MDPE) ist dabei ein Maß für den Bias und drückt aus, inwieweit systematisch gemessene Werte tendenziell eher über oder unter dem Zielwert liegen. Der mediane absolute Abweichungsfehler (MDAPE) ist ein Maß für die Genauigkeit dieser Messungen [86]. Der Median der absolut, gewichteten Abweichung (Wobble) hingegen zeigt die intraindividuelle Variabilität innerhalb dieser Messungen. Alle drei Performance Marker stehen bei einem niedrigen Wert für eine hohe Systemqualität.

Es gilt die folgende Definition des Percentage "Performance Error" für den i-ten Patienten und die j-te BIS-Wert Messung, die während der automatischen Kontrolle durchgeführt wird [178]:

$$PE_{ij} = \left(\frac{\text{BIS oder T1 Messung} - \text{BIS oder T1 Start}}{\text{BIS oder T1 Start}} \right) \times 100$$

Es gelten folgende Defintionsgleichungen für den i-ten Patienten bei N_j Messungen von BIS-Werten:

$MDPE_i =$ median {PE_{ij}. j = 1. .... N_i}{Janda, 2011 #891}

$MDAPE_i =$ median {$|PE_{ij}|$. j = 1. …. N_i}

$Wobble_i =$ median {$|PE_{ij} - MDPE_i|$. j = 1. ….. N_i}

Der prozentuale Anteil der BIS-Werte um 40 wie auch der prozentuale Anteil der $T1/T1_0$ Werte um 10% wurde anhand des MDAPE in eine exzellente Performance mit einem BIS ± 10% / T1 ± 10% bzw. mit einer unzureichenden Performance des BIS ± 30% / T1 ± 30% festgelegt und ausgerechnet.

4 Material und Methoden

4.1 Studienprotokoll

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinische Studie zur Evaluierung der Güte der Mehrgrößenregelung während einer Allgemeinanästhesie basierend auf den Daten des Projekts „Mehrgrößenregelung von neuromuskulärer Blockade und Hypnosetiefe in der klinischen Anästhesie“. Dieses DFG- geförderte Projekt wurde in der Arbeitsgruppe „Anästhesie Control“, einer Gruppe aus Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universität Rostock, dem Institut für Automatisierungstechnik (Fakultät für Informations- und Elektrotechnik) und der Abteilung Mess- und Regelungstechnik (Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik) der Universität Rostock entwickelt und durchgeführt. Für die Realisierung einer solchen Regelung hatte die Arbeitsgruppe ein „Anästhesie-Assistenzsystem“ entwickelt, das bereits in klinischen Studien eingesetzt wurde. Das Studienprotokoll wurde vor Beginn der Untersuchungen durch die Ethikkomission der Universität Rostock unter der Registrierungs-Nummer II HV 19/2001 geprüft und genehmigt.

An dieser Studie haben 22 Patienten zwischen 30 und 67 Jahren mit einer ASA-Klassifikation zwischen I und III teilgenommen, die für einen elektiven allgemeinchirurgischen oder orthopädischen Eingriff in Rückenlage vorgesehen waren. Ausschlusskriterien waren neben einem bekannten gastro-ösophagealen Reflux auch Psychopharmaka und Analgetika, die einen Einfluss auf die zentrale Aktivität des Gehirns bzw. auf die neuromuskuläre Erkrankungen, wie Muskeldystrophien oder Myasthenia gravis gehabt und die Wirkintensität und -dauer der Relaxantien gesteigert hätten [15] [31]. Mögliche Kontraindikationen gegenüber Mivacurium aufgrund einer pathologischen Plasmacholinesteraseaktivität [130] [95], Lebererkrankungen, Einschränkungen der Nierenfunktion und ein im Voraus schon ersichtlicher schwieriger Atemweg mit einem Mallampati-Grad von 3 schlossen den Patienten aus. Die mündliche und schriftliche Aufklärung einschließlich Einholung der Einverständniserklärung des Patienten erfolgte einen Tag vor der Operation durch den Anästhesisten.

4.2 Regelungskonzept

Das folgende Übersichtsmodell zeigt das gesamte System der Mehrgrößenregelung mit den einzelnen Regelungskomponenten der Hypnosetiefe und Relaxometrie (s. Abb. 2):

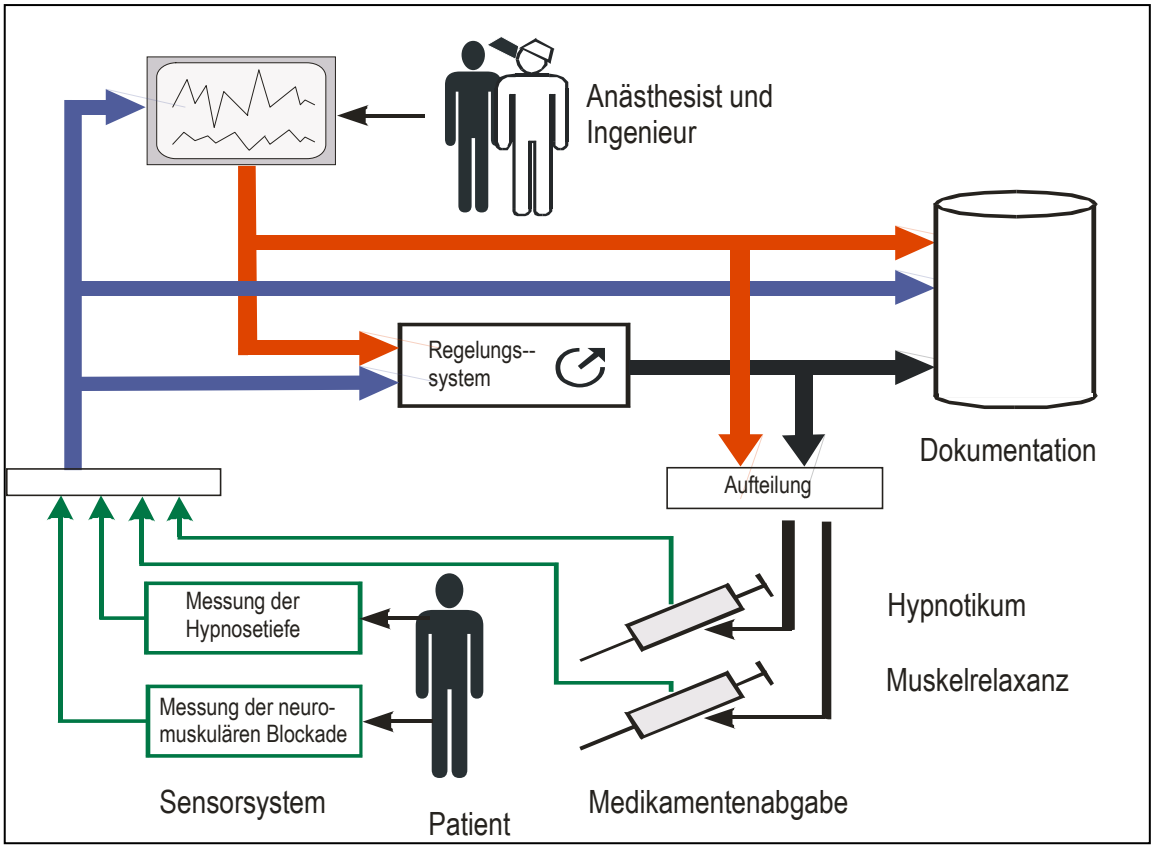

Abb. 2: Übersichtsmodell der Mehrgrößenregelung

Nach dem das Muskelrelaxanz bzw. Hypnotikum dem Patienten intravenös gegeben wurde, erfolgt eine Messung der Hypnosetiefe und neuromuskuläre Blockade in bestimmten Zeitabständen. Diese Messergebnisse werden dem Anästhesisten wie auch dem involvierten Ingenieur am Monitor visualisiert, im Computer gespeichert und dokumentiert. Gleichzeitig werden die erworbenen Messwerte dem Kontrollsystem übermittelt, dokumentiert und entsprechend der vorgegebenen Sollwerten für die Hypnosetiefe und die neuromuskulären Blockade die Medikamentendosierung angepasst.

Ein Überblick der technischen Reglerkomponenten, wie sie in unserer Studie eingesetzt wurden, ist im Blockschaltbild Abbildung 3 zu sehen:

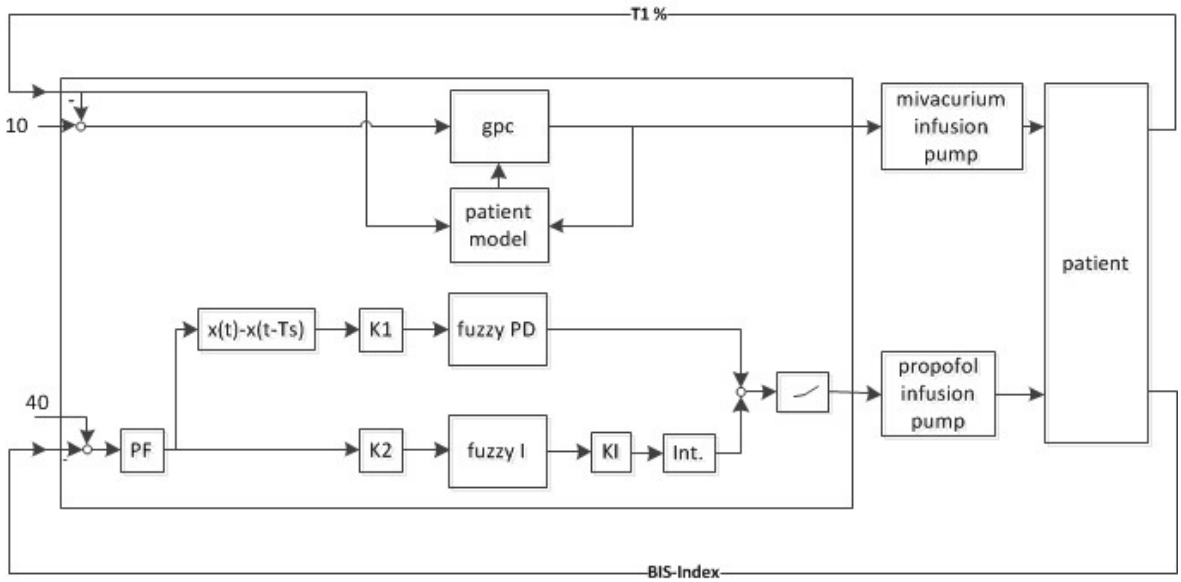

Abb. 3: Blockschaltbild des closed-loop Anästhesie-Kontroll-Systems.

Signalflussplan des "multi-input-multi-output"-Systems (MIMO) zur Kontrolle der neuromuskulären Blockade und der Hypnosetiefe mit einem Fuzzy Regler, bestehend aus einem vorgesetzten Filter (PF), Skalierungsfaktoren (K1, K2, KI), Int. (Integrator), fuzzy PD (P, proportional-, D, differential Anteil) Referenzsystem, fuzzy I (I, integral Anteil) Referenzsystem, und einem gpc (generalised predictive controller), Ts: Abtastzeit (5s) [79]

Die gesamte Regelung basiert auf einem unter "MATLAB" realisierten dezentralisierten "multi-input-multi-output" (MIMO) Regler. Die neuromuskuläre Blockade wurde mit dem On-Off- bzw. GPC-Regler, dem Relaxations-Interface-Modul, und dem "Computer-Controlled Infusion" (CCI)-Perfusor (Graseby® 3400, Fa. Smith Medical) mit dem Relaxans Mivacurium (Mivacron® 20mg/ml, GlaxoSmithKline GmbH & CoKG) geregelt. Der Messplatz zur Regelung der Hypnosetiefe setzte sich zusammen aus dem BIS/ XP-Monitor (A-2000 BIS™. V.3.30. Aspect Medical Systems Inc.), dem unter "MATLAB" realisierten Fuzzy-PD+I-Regler [166] und dem CCI- Perfusor mit dem Hypnotikum Propofol (Disoprivan® 2%, Astra Zeneka GmbH) (s. Abb. 4).

Über die am Patienten fixierten Sensoren wurden die neuromuskuläre Blockade alle 12 s und die Hypnosetiefe alle 5 s erfasst, und über die RS232-Schnittstelle an den Regler weitergeleitet. Die vom Regler berechnete Infusionsrate wurde dann im gleichen Zeitfenster den Infusionspumpen über die RS232-Schnittstelle übermittelt.

Abb. 4: Anästhesie-Arbeitsplatz.

Links: Monitor mit den Softwareprogrammen „Relax 5.1." und „Relaxst. 1.1."; mittig: Laptop mit den Softwaretools zur Regelung der Hypnosetiefe und neuromuskulären Blockade und dem MonTool für die Datenaufzeichnung; rechts oben: BIS-Monitor zur Erfassung der Hypnosetiefe; rechts unten: Monitor zur Visualisierung der EEG-Ableitung; rechter Bildrand: zwei CCI-Perfusoren.

Das Regelungssystem dokumentierte und definierte so die zu injizierende Medikamentendosis. Der Anästhesist konnte die visualisierten Daten analysieren und bei Bedarf die Reglereinstellung manuell korrigieren.

4.3 Anästhesieverlauf

Nach oraler Prämedikation mit Midazolam 7,5 mg (Dormicum®) und präoperativer Identitätskontrolle, wurde der Patient für alle Vitalparameter an das standardisierte Überwachungssystem, wie 1-Kanal-EKG-Ableitung, Pulsoxymeter, invasive bzw. nicht invasive Blutdruckmessung am Datex AS/3 und BIS-Monitor angeschlossen. Über den peripherven öse Zugang (Vasofix®. B. Braun) bekamen alle Patienten prä-. intra-. und postoperativ eine auf 37°C vorgewärmte Vollelektrolytlösung

(Sterofundin® Infusionslösung. B. Braun Melsungen AG bzw. Jonosteril®. Fresenius) in einer Dosierung von 10 ml/kg KG/h.
Nach 3-minütiger Präoxygenierung wurde die Anästhesie über den „Perfusor compact“ (Fa. B. Braun) mit Remifentanil (Ultiva®. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG) 0,4 µg/kg KG/min eingeleitet und seitens des Anästhesisten mit 0,25 µg/kg KG/min fortgesetzt. Drei Minuten nach dem Anästhesiestart wurde die Hypnose mit 2 mg/kg KG/min Propofol manuell gestartet. Der Patient wurde bei Bewusstlosigkeit ohne Muskelrelaxans endotracheal intubiert (Rüschtubus®. Fa. Rüsch) und druckkontrolliert mit einem PetCO2 zwischen 4,5 und 5,5 kPa und einem F_IO_2 von 0,4 am Narkosegerät (Primus®. Fa. Dräger) beatmet. Intraoperativ wurde auf eine Körpertemperatur von über 35°C bzw. eine Hauttemperatur von über 32°C des Patienten geachtet, und bei Bedarf dieser mit einer Heizdecke gewärmt. Zwei Minuten nach der Intubation wurde die Mehrgrößenregelung mit Propofol und Mivacurium gestartet und mit Abschluss der chirurgischen Naht beendet.

4.3.1 Messung und Regelung der neuromuskulären Blockade

Unter Einsatz des „adaptive-generalised predictive controller“ (aGPC) [165] und eines Sensorsystems zur quantitativen Relaxometrie unter elektromyographischer Kontrolle wurde dieses System zur neuromuskulären Blockade bereits erfolgreich in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock eingesetzt [84].

Die Regulation der neuromuskulären Blockade wurde in unserer Studie in zwei Phasen aufgeteilt. In der Phase 1, der sogenannten Identifikationsphase, sollte der angestrebte Sollwert einer 90%igen neuromuskulären Blockade genauso so schnell erreicht werden, wie die individuelle Reaktion des Patienten auf eine vorgegebene Relaxansdosis. Während der Phase 2 sollte der Fokus auf dem gezielten neuromuskulären Block innerhalb einer schmalen Toleranzbreite von ± 3% liegen, wobei der Regler sich aufgrund intraindividueller Variabilität kontinuierlich an den wechselnden Patientenstatus anpassen musste und auftretende Störungen ausregeln sollte. Gemäß diesen Vorgaben haben wir uns in

unserer Studie für den aGPC mit einem vorgeschalteten On-Off-Regler entschieden. Mit dem Blockschaltbild Abbildung 5 wird die einzelne Regelung der neuromuskulären Blockade veranschaulicht:

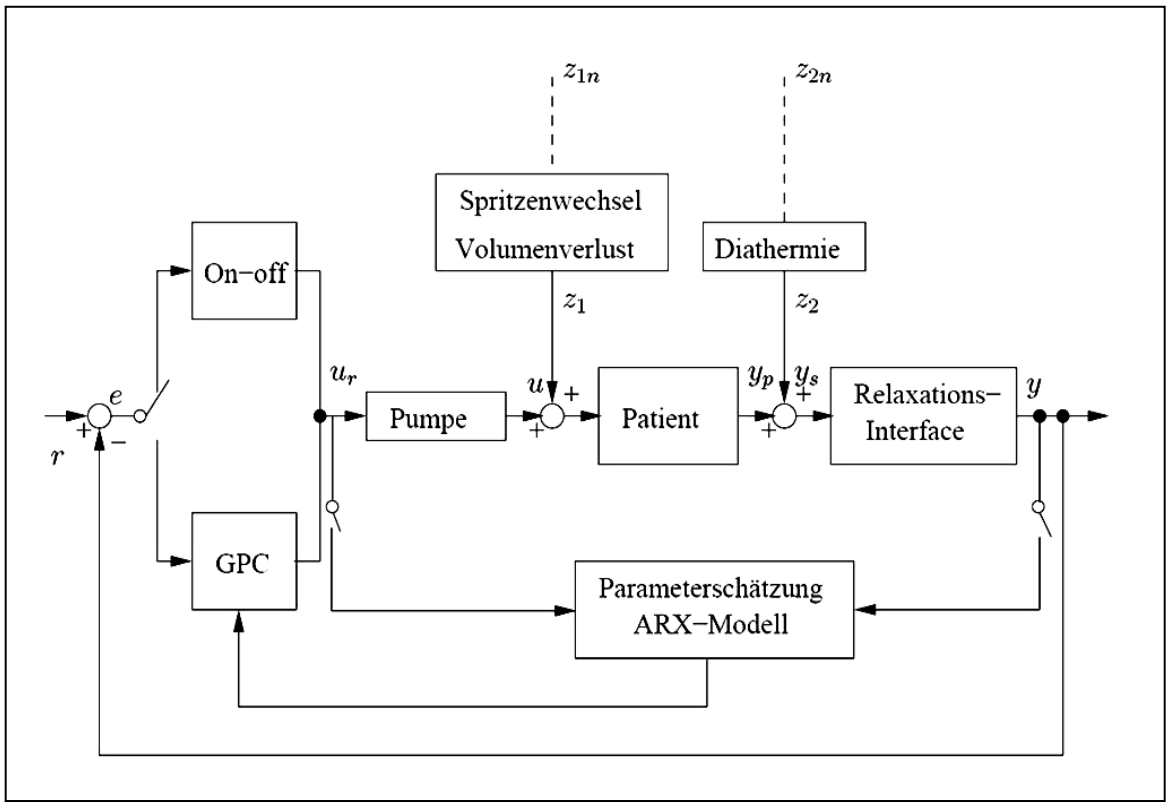

Abb. 5: Blockschaltbild der NMB- Regelung.

r = Sollwert der neuromuskulären Blockade (90%); e = Regelabweichung (Differenz zwischen dem Ist- und Sollwert); On-Off = 2-Punkt-Regler; GPC = Generalised Predicted Controller; u_r = vom Regler ausgegebene Dosierung; u = Stellgröße (Dosierung des Relaxans); z_1, z_2 = Störungsvariable wie Spritzenwechsel, Volumenverlust, Diathermie; y = Regelgröße (Grad der neuromuskulären Blockade).

Für diese Regelung wurde das von der Arbeitsgruppe „Anaesthesia Control“ entwickelte Softwareprogramm „NMB-Control 7.0“ am Laptop gestartet. Das Programm „Relax 5.1.“ erfasste in der Folge alle 12 s das EMG-Signal des M. interosseus dorsalis Digitus I, das beim nichtrelaxierten Patienten als Ausgangswert mindestens 10 mV stark sein sollte. Hierfür wurden zwei Klebeelektroden als Stimulationselektroden parallel der Arteria ulnaris und des Nervus ulnaris im Abstand von etwa 3-6 cm am Vorderarm des Patienten fixiert, und mit dem batteriebetriebenen Stimulator (Biometer- Myotest) verbunden (s. Abb. 6).

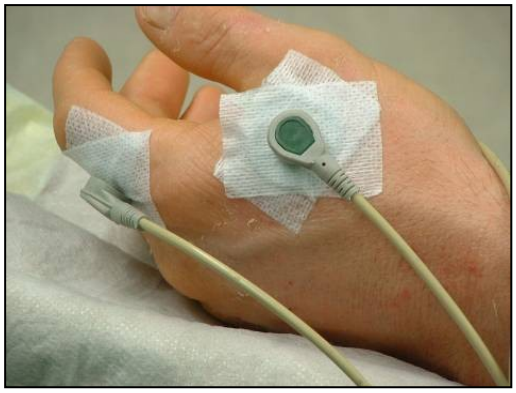

Abb. 6: EMG-Stimulator (Biometer-Myotest) und EMG-Elektroden

Diese beiden Oberflächenelektroden am Handrücken im Versorgungsgebiet des N. ulnaris registrierten die Muskelbewegungen und lieferten über den EMG-Eingang am Sensormodul das elektrische Signal für den Regler. Die Elektrode am Daumenballen galt dabei als „Masse“ der Sensorik. Das Stimulationsmuster, die Single-twitch-Stimulation bzw. T1-Stimulation wurde vom Programm „Relaxst. 1.1.“ (MesSen Nord GmbH) erstellt. Anhand der Programme „Relax 5.1.“ und „Relaxst. 1.1.“ wurde der Grad der neuromuskulären Blockade bzw. die T1/$T1_0$-Werte ausgelesen.

Die erste Phase der Regelung begann bei fehlender Muskelrelaxation über den CCI-Perfusor mit einem gewichtsadaptierten Mivacurium-Bolus. Über das eingebaute Interface-Modul (MesSen Nord) und den Rechner wurde die quantitative Online-Registrierung des EMG und seine Messdaten am Monitor dargestellt. Nach einer 3minütigen Sperrzeit überprüfte das Interface-Modul die Boluswirkung und korrigierte diese gegebenenfalls über die Pumpe bzw. schloss diese in der Phase 1 ab. War keine weitere Bolusgabe mehr nötig oder eine gewisse Wartezeit von einer Minute abgelaufen, ging der Regler in den modifizierten 2-Punkt- bzw. ON-OFF-Reglermodus über. Entsprechend der Differenz aus Ist- und Sollwert der Relaxation wurde dann bei Über- bzw. Unterschreiten des gewünschten Relaxationsgrades von 90%-Blockade die Mivacuriumgabe über den ON-OFF-Regler an die CCI-Pumpe weitergegeben oder pausiert (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Dosierungen des modifizierten 2-Punkt-Reglers [164]

Situation/Bezeichnung	*Dosis in mg/ kg KG*
Bolusgabe	0,1
Nachinjektion nach 3 Minuten	
Blockade unter 70%	0,015
Blockade zwischen 70% und 80%	0,01
Blockade zwischen 80% und 88%	0,005
2-Punkt-Regler	0,002

Sobald die gewünschte neuromuskuläre Blockade von 90% erreicht wurde und der $T1/T1_0$ – Twitch bei 10% lag, der 2-Punkt-Regler das Regelungssystem mit zwei positiven Relaxanswerten von mindestens zwei Minuten Dauer angeregt hatte, wurde die kontinuierliche Applikation unterbrochen. Parallel dieser 2-minütigen Kontrollphase wurde die 2. Phase der rekursiven „autoregressive with external input“ (ARX)- Modellbildung 3. Ordnung gestartet. Kam es dann zu einer hinreichenden Modellgüte und suffizienten Blockaden wurde auf den aGPC gewechselt und die NMB fortan vom aGPC geregelt. Ziel war auch hier eine 90%-ige neuromuskuläre Blockade bzw. eine $T1/T1_0$- Wechselgrösse von 10%. Dies war in unserer Studie der Beginn der simultanen Regelung der Hypnosetiefe und neuromuskuläre Blockade.

Schon in der Vorbereitungsphase wurde versucht mit der Plausibilitätskontrolle Veränderungen des Relaxationsgrades durch Störungen wie z.B. Passivbewegungen des Patienten zu vermeiden. Auch intraoperativ eingesetzte hochfrequente elektrische Geräte zur chirurgische Thermokoagulation sollten mittels Plausibilitätskontrolle die Messung nicht stören. Vom Regler wurden in den Störungsphasen als fehlerhaft erkannte Messwerte mit dem letzten gültigen Messwert ersetzt und im Aufzeichnungsprotokoll gekennzeichnet. Ein Messwert wurde dann als gültig erkannt, wenn er nicht mehr als 3% in der Blockade vom vorausgegangenen Wert abwich. Für den Fall, dass über mehrere Messzeitpunkte (f) kein gültiger Messwert aufgenommen werden konnte, erweiterte sich automatisch die als gültig angesehene Signaländerungsbreite um 2%. So wurde bei lang anhaltenden Störeinflüssen ein gültiger Messwert akzeptiert, der schon weiter vom eigentlichen Ausgangspunkt entfernt lag. Unabhängig von der Plausibilitätskontrolle konnte für den Fall, dass der aGPC nicht zuverlässig arbeitete, jederzeit manuell auf den 2-Punkt-Regler umgestellt werden. Sank der

NMB auf unter 80% reagierte der Regler automatisch mit einer Umschaltung auf den 2-Punkt-Regler und einer erneuten Modellbildung.
Die Regelung der NMB wurde ca. 20 min vor Operationsende beendet und die Aufzeichnungsdaten gespeichert.

4.3.2 Messung und Regelung der Hypnosetiefe

Die Hypnosetiefe wurde auf einen BIS-Indexwert von 40 nach folgendem Blockschaltbild Abbildung 7 geregelt:

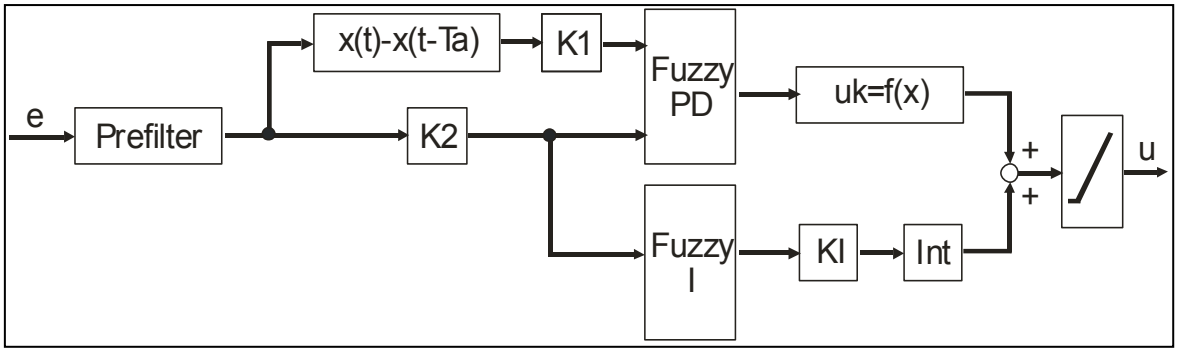

Abb. 7: Blockschaltbild der Hypnosetieferegelung.

e = Differenz zwischen Istwert und Sollwert; K1, K2, KI = Verstärkungsfaktor; Ta = Abtastzeit; Fuzzy PD = Fuzzy- Proportional-Differential- Regler; Fuzzy I = Fuzzy- Integral-Regler; Int. = Integrator; u = Stellgröße (Propofoldosis).

Zur Ableitung des EEG wurde vor dem Anästhesiestart der selbstklebende Sensor BIS-Quatro™ (Aspect™ Medical System Inc. Newton, MA, USA) auf der mit Desinfektionsmittel gereinigten Stirn des Patienten fixiert. Die EEG-Signale wurden über die BIS-Elektroden an den BIS-Monitor gesendet und dort visualisiert (s. Abb. 8).

Abb. 8: BIS-Monitor A-2000 intraoperativ.

BIS/XP-Monitor mit der Anzeige des BIS-Index von 40, EEG-Wellen, EMG und SQI bei einem mit Propofol hypnotisierten Patienten.

Nach positiver Impedanzprüfung wurde das Programm „BIS-CONTROL“ am Laptop gestartet, und Patientenname, Kurzdiagnose, Gewicht, Größe und Alter für die Berechnung der benötigten Propofolinfusionsmenge ins Datenfeld eingetragen. Über die Konfigurationsmaske „CONFIG-MASKE“ wurden die Schnittstelle (6) des Portservers für den BIS-Monitor und die Schnittstelle (4) für die Pumpe 1 (Propofol) festgelegt (s. Abb. 9).

Nach Abschluss aller Reglereinstellung wurde die Regelung der Hypnosetiefe am intubierten Patienten gestartet. Um hochfrequente Störungen aus dem verwendeten EEG-Signal herauszufiltern, wurde dem Regler ein linearer Vorfilter vorgesetzt.

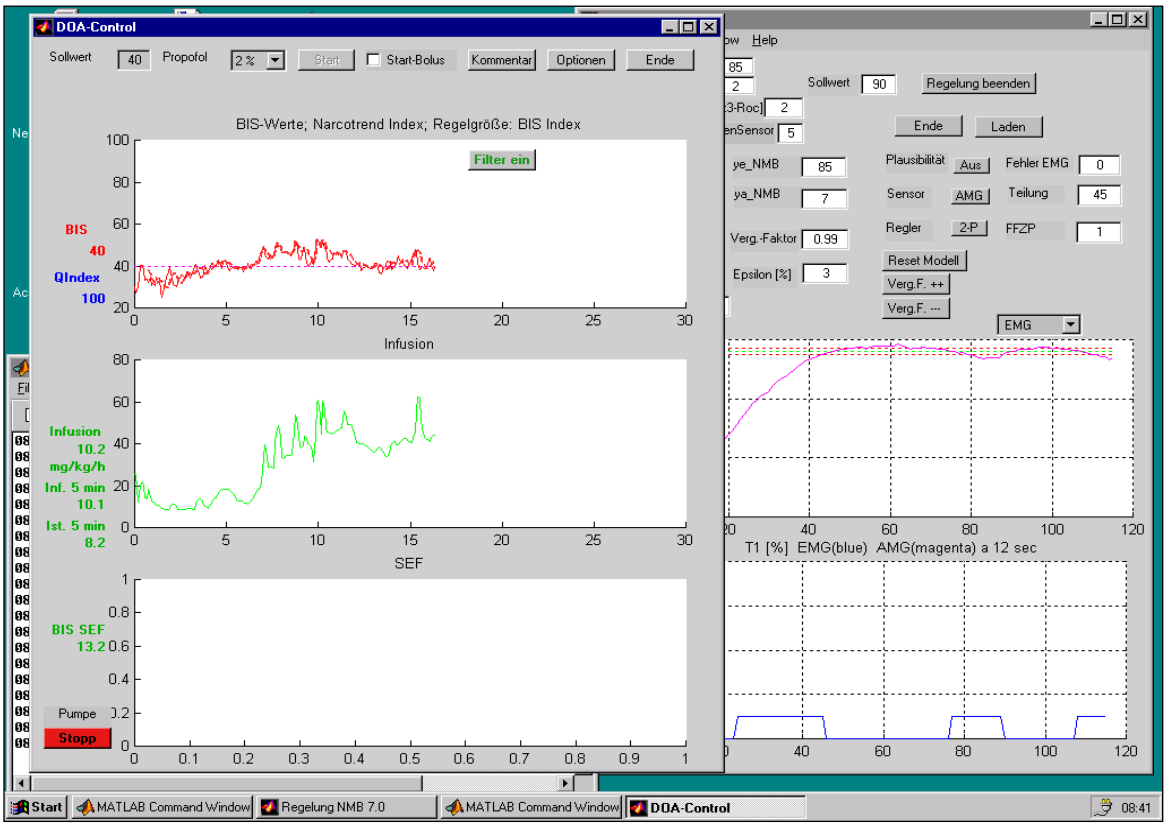

Abb. 9: Monitor mit DAO- Control- Programm und BIS-Index

Auch hier wurde der Messwert alle 5 s gespeichert und mit dem Sollwert von 40 verglichen. Die Differenz zwischen dem Messwert und dem vom Fuzzy-PD+I-Regler vorgegeben Sollwert ging als Eingangsgröße in die Regelung der Hypnosetiefe ein. Der Regler berechnete auf der Basis eines sogenannten Mamdani-Interferenzsystem die Infusionsmenge in mg/kg KG/h. Der Integrator (I)-Anteil hatte während der Regelung die Aufgabe bleibende Abweichungen vom ausgewählten Sollwert zu vermeiden. Der Differenzial (D)-Anteil im Regler sollte durch eine rasche Infusionsratenerhöhung eine eventuell schnell abflachende Narkose ausgleichen. Über die CCI-Pumpe wurde dem Patienten das Propofol gegeben. Da bei länger anhaltenden geringen Infusionsraten die Gefahr der Awareness zunimmt, wurde aus Sicherheitsgründen im Vorfeld eine kontinuierliche Minimalinfusionsrate von 2 mg/kg KG/h vereinbart. Der Anästhesist konnte jederzeit mit der manuellen Anästhetikadosierung die Regelung unterbrechen. Zum Zeitpunkt der Hautnaht wurde die Hypnosetieferegelung dann beendet. Etwa 15 min vor Operationsende wurde nach Abschluss der Mehrgrößenregelung das Analgetikum Paracetamol (Perfalgan®. Bristol-Myers

Squibb GmbH & CoKG.) in einer Kurzinfusion verabreicht. Die Volumenbilanz erfolgte regulär unter Beachtung der Urinausscheidung, des intraoperativen Blutverlustes und der klinischen Parameter, wie Blutdruck und Herzfrequenz.

4.4 Datenerfassung und statistische Auswertung

Neben der standardisierten Protokollführung des Anästhesisten wurden alle Messwerte, Medikamentenangaben der Spritzenpumpen, Daten des AS/3-Monitors und des BIS-Monitors am Narkosearbeitsplatz mit dem unter MATLAB® entwickelten „MonTool-System“ online erfasst. Die absoluten Ist- und Sollwerte einschließlich Pumpenprotokolle der Regelung für die neuromuskuläre Blockade und Hypnosetiefe wurden intraoperativ auf dem Mess-Laptop gespeichert. Die spezifischen Ereignisse, wie Intubation, Hautschnitt, zusätzlich injizierte Anästhetika- und Analgetikamengen wurden während der Regelung vom Anästhesisten am Laptop eingetragen.

Für die Berechnung der Ableitungsfehler bzw. Gütekriterien nach Locher [107] und Varvel [179] et al. (s. Kapitel 3.3) und der Medikamentenmenge wurde schlussendlich der Zeitpunkt gewählt, zu dem der BIS-Indexwert von 40 und die NMB mit einem $T1/T1_0$ von 10% erreicht waren. Außerdem wurden für die Analyse, wie bei Liu et al. [104] nur BIS-Werte mit einem Signal-Qualitäts-Indexwert (SQI) von über 50 akzeptiert. Aus den aufgezeichneten Datenreihen wurden für jeden Patienten der Mittelwert (MW) sowie die Standardabweichung (SD) der durchschnittlichen BIS- und $T1/T1_0$- Werte, die Medikamentenmenge und die Gütekriterien mit Excel (Microsoft Office Excel 2007, Microsoft Corp., Redmond WA, USA) berechnet.
Weiterhin wurde der Zeitabschnitt, in denen der BIS-Index und die $T1/T1_0$ Werte um ± 10% des Zielwertes lagen als exzellent und um ± 30% als inadäquat bewertet. Die Patientenzufriedenheit über das Anästhesieverfahren wurde wie auch bei Bauer et al. [13] 24 h postoperativ mit einem Fragebogen ausgewertet.

5 Ergebnisse

5.1 Patienten- und Operationsdaten

Von 22 in der Studie untersuchten Patienten wurden wegen EMG-Ableitungsfehlern 2 Patienten ausgeschlossen. Die Daten von 20 Patienten (m = 12; w = 8) mit einem Durchschnittsalter von 47,3 Jahren (SD 10,4) und einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von 25,8 kg/m^2 (SD 4,7) gelangten in die Auswertung. 14 von ihnen wurden in der Viszeralchirurgie und 6 in der Traumatologie elektiv versorgt (s. Tabelle (2)).

Tabelle 2: Übersicht aller operativen Eingriffe:

Art des chirurgischen Eingriffs		
Abdominalchirurgie	Pankreaschirurgie	6
	Hemihepatektomie	2
	Kolorektale Resektion	3
	Reversion eines Ileostoma	1
Allgemeinchirurgie	Herniotomie	1
Schilddrüsenchirurgie	Thyreoidektomie	1
Orthopädische Chirurgie	Osteosynthese bei Frakturen	4
	Tibiale Osteotomie	1
	Acetabulumrekonstruktion	1

5.2 Ergebnisse der Regelung der neuromuskulären Blockade

Tabelle (3) zeigt die EMG-Gütekriterien (EMG-MDPE [%], EMG-MDAPE [%], EMG-Wobble [%]) aller 20 Patienten und Abbildung 10 die entsprechende grafische Darstellung des mittleren EMG in T1/T1$_0$ (EMG-Mean).

Tabelle 3: mittlere EMG in T1/T10 (EMG-Mean), EMG-MDPE[%], EMG-MDAPE[%] und EMG-Wobble[%]

Pat.-Nr.	***EMG-MW***	***EMG-SD***	***EMG-MDPE[%]***	***EMG-MDAPE[%]***	***EMG-Wobble[%]***
1	8,93	2,32	0,00	5,00	5,00
2	9,71	1,72	0,00	10,00	10,00
3	9,94	1,29	0,00	10,00	10,00
4	9,66	1,58	0,00	0,00	0,00
5	10,89	23,48	0,00	10,00	10,00
6	9,76	1,10	0,00	0,00	0,00
7	9,52	1,69	0,00	0,00	0,00
8	9,39	1,88	-7,5	10,00	7,50
9	9,94	0,62	0,00	0,00	0,00
10	10,38	1,79	0,00	0,00	0,00
11	9,76	0,84	0,00	0,00	0,00
12	10,30	1,55	0,00	10,00	10,00
13	9,90	1,71	0,00	0,00	0,00
14	9,72	1,36	0,00	0,00	0,00
15	9,94	0,68	0,00	0,00	0,00
16	9,78	0,98	0,00	0,00	0,00
17	9,87	0,60	0,00	0,00	0,00
18	9,89	1,43	0,00	10,00	10,00
19	10,20	6,56	0,00	10,00	10,00
20	9,86	1,06	0,00	0,00	0,00
Gesamt MW	**9,87**	**2,71**	**-0,38**	**3,75**	**3,63**
Gesamt SD	0,40	5,05	1,68	4,83	4,69

Abk.: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

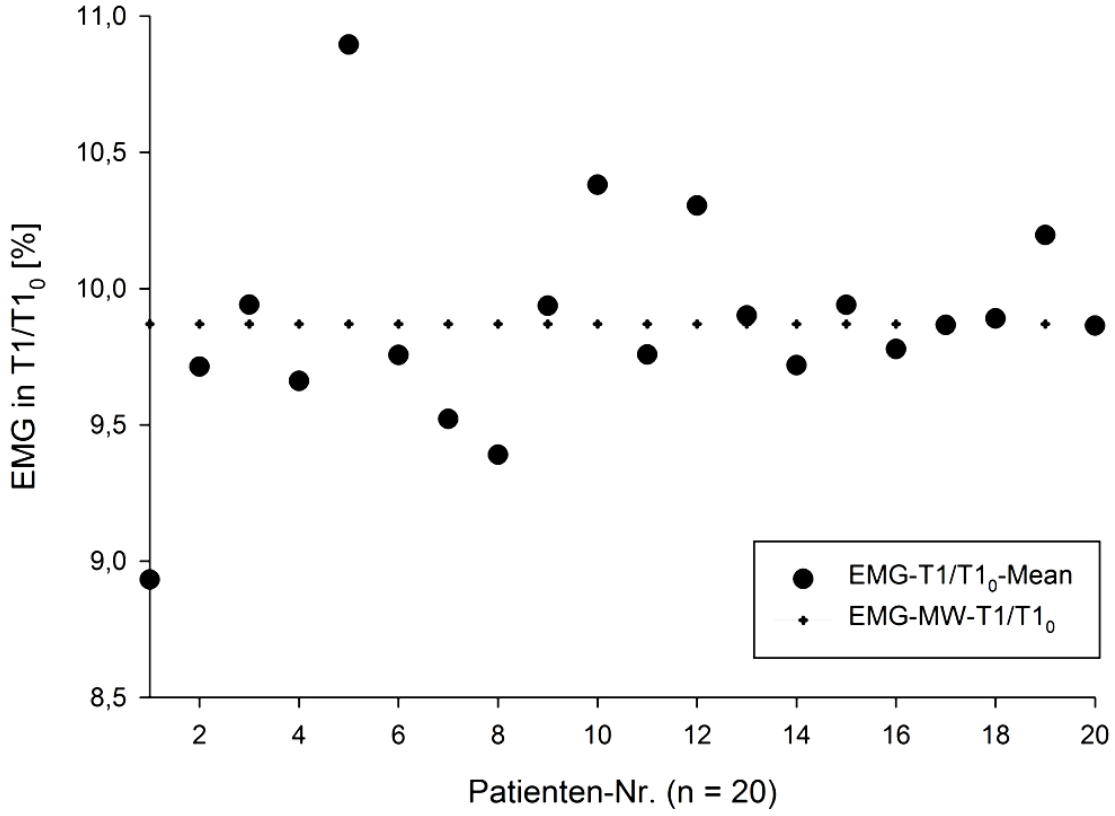

Abb. 10: Das durchschnittliche EMG in T1/T1$_0$-Werte.
EMG-MW-T1/T1$_0$ = Mittelwert aller einzeln berechneten Mittelwerte (EMG T1/T1$_0$-Mean) der Patienten; n = Anzahl der Patienten

Abbildung (11) spiegelt den genauen intraoperativen Verlauf der neuromuskulären Blockade T1/T10 wider:

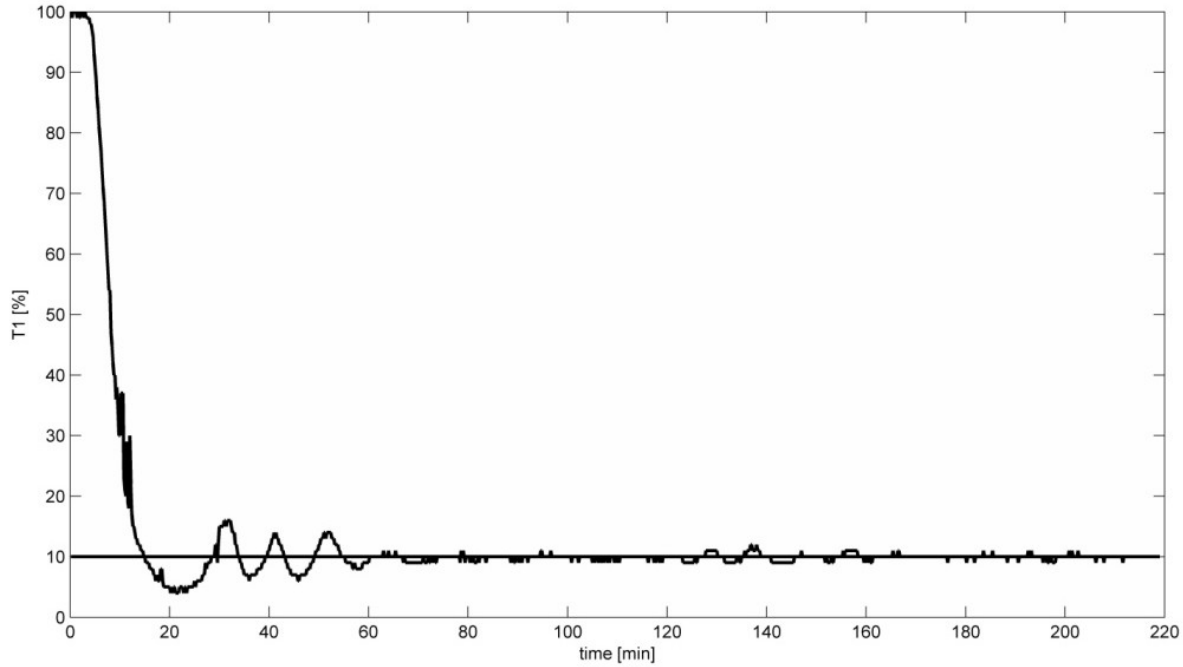

Abb. 11: intraoperativer Verlauf der NMB bei Patient-Nr. 17

Während der partiellen Pankreatektomie (Operation nach Whipple) erhielt Patient Nr. 17 für die NMB durchschnittlich 3.3 µg/ kg KG/ min Mivacurium. Das Ziel der $T1/T1_0$- Ratio von 10% wurde während der gesamten Regelung zu 98% erreicht; in weniger als 1% der Fälle war die Regelung ausserhalb der ± 30% Grenze.

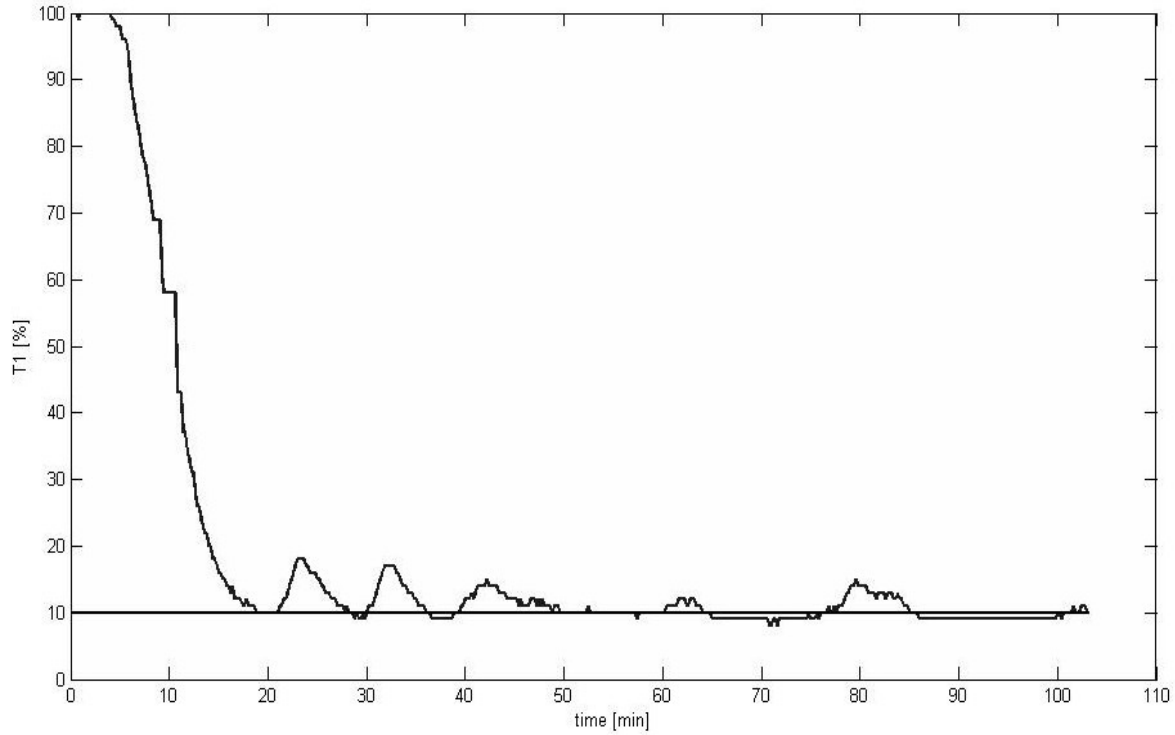

Abb. 12: intraoperativer Verlauf der NMB bei Patient-Nr. 12

Bei dieser Ileostomarückverlagerung, wonach durchschnittlich 7.5 µg/ kg KG/ min Mivacurium gegeben wurden, lag die gewünschte $T1/T1_0$-Ratio von 10% bei 78%. Dementsprechend lag das $T1/T1_0$-Ratio in 6% der Regelungszeit außerhalb des Gütebereichs von ± 30%.

Mit einer TOF-Ratio von mindestens 0,9 konnten die Patienten ohne Antagonisierung der neuromuskulären Blockade extubiert werden. Die mittlere neuromuskuläre Blockade wurde nach $T1/T1_0$- Ratio auf 9,87% (SD 0,40; Min. 8,93%; Max. 10,89%) geregelt. Gemäß den Regelvorgaben lag die Streubreite von ± 10% des Zielwerts T1 10% bei 87,26% der Regelungsdauer. 3,86% der Regelungsdauer zeigten eine inadäquate Blockade von ± 30% des Zielwerts. Abbildung (13) zeigt die mittleren exzellenten (± 10%) und inadäquaten (± 30%) neuromuskulären Blockaden der einzelnen Patienten:

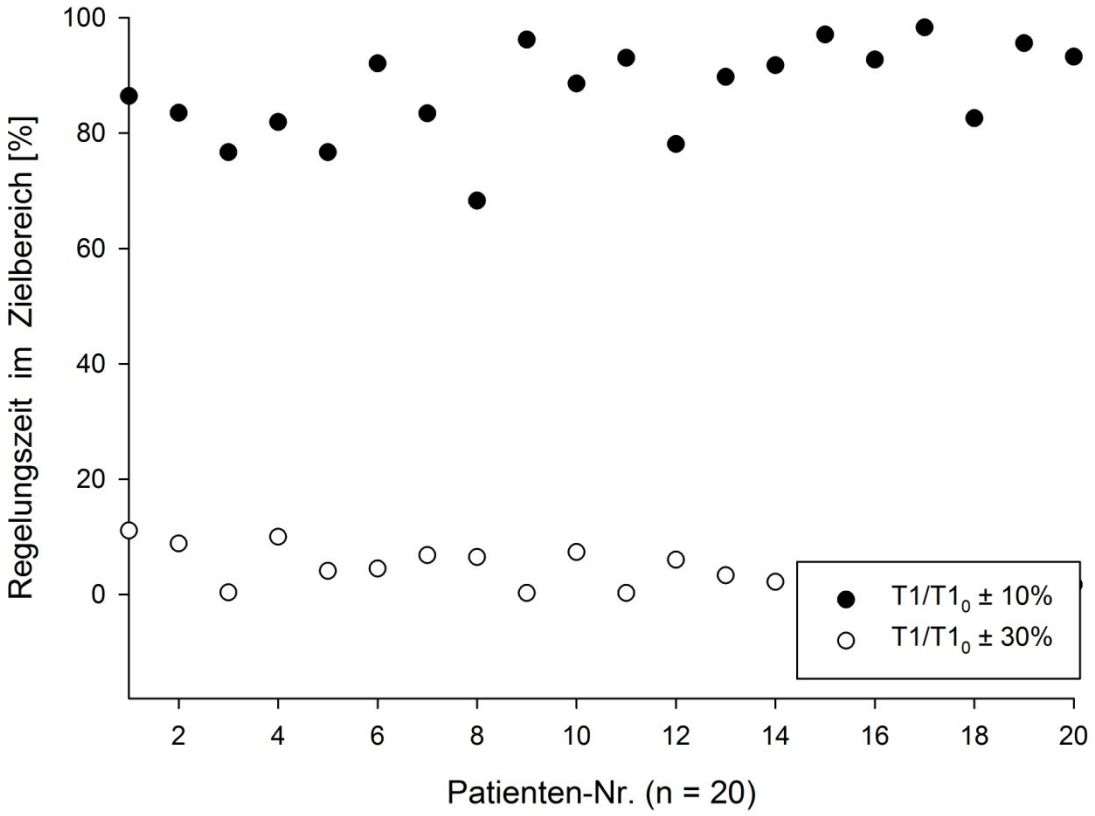

Abb. 13: Übersicht der Regelungszeiten im Zielbereich ($T1/T1_0$ ± 10%/ ± 30%).

Für die Relaxation wurden im Mittel 4,35 µg/kg/ KG/min (SD 1,25) Mivacurium verbraucht. Tabelle (4) zeigt den minimalen, maximalen und mittleren Mivacuriumverbrauch:

Tabelle 4: Übersicht des Mivacuriumverbrauchs aller Patienten.

Pat-Nr.	***Mivacuriummenge***		
	Min. [µg/kg/ KG/min]	***Max. [µg/kg/ KG/min]***	***Mean [µg/kg/ KG/min]***
1	2,25	8,02	4,39
2	0,60	8,21	4,31
3	0,70	5,14	2,57
4	0,67	5,42	4,19
5	2,18	5,71	4,12
6	1,73	6,06	3,99
7	1,10	6,46	3,22
8	5,00	9,14	6,82
9	2,76	6,76	4,31
10	3,32	7,60	4,92
11	3,68	6,71	5,39
12	3,53	9,86	7,47
13	0,60	5,25	2,24
14	4,35	7,52	5,29
15	3,39	7,03	4,87
16	2,04	5,46	4,14
17	1,45	5,24	3,33
18	1,70	7,54	3,83
19	0,83	5,71	3,35
20	2,37	8,12	4,26
Gesamt-MW	**2,21**	**6,85**	**4,35**
Gesamt-SD	1,32	1,38	1,25

Abk.: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

5.3 Ergebnisse der Regelung der Hypnosetiefe

Der mittlere BIS-Indexwert aller Patienten lag bei MW 39,77 (SD 0,55; Min. 37,95; Max. 40,30). Tabelle (5) zeigt die einzelnen mittleren BIS-Indexwerte (BIS-Mean, BIS-SD) und deren Gütekriterien (BIS-MDPE [%], BIS-MDAPE [%], BIS-Wobble [%]):

Tabelle 5: Übersicht über BIS-Mean, BIS-SD, BIS-MDPE[%], BIS-MDAPE[%] und BIS-Wobble[%] der einzelnen Patienten.

Pat-Nr.	*BIS-Mean*	*BIS-SD*	*BIS-MDPE[%]*	*BIS-MDAPE[%]*	*BIS-Wobble[%]*
1	40,05	4,14	2,13	4,00	3,38
2	40,30	3,75	0,02	5,25	5,25
3	39,85	8,15	3,25	14,00	11,63
4	39,41	9,02	2,25	14,25	12,50
5	40,22	2,72	0,75	3,75	3,75
6	39,65	4,35	-0,75	6,50	6,25
7	40,22	1,53	0,50	2,00	2,00
8	40,18	4,49	-1,31	7,75	7,30
9	40,00	4,75	-1,25	7,63	7,38
10	39,79	4,70	-0,25	6,13	6,13
11	39,06	7,36	-3,75	10,13	9,00
12	39,23	9,03	0,09	4,00	4,00
13	39,75	3,64	-0,25	4,00	4,00
14	40,07	4,57	0,63	6,25	6,38
15	40,09	3,51	0,75	5,00	5,00
16	40,20	3,62	-0,50	5,13	5,00
17	37,95	6,50	-3,00	5,75	4,75
18	39,46	6,43	-2,75	11,50	11,00
19	39,74	5,30	-2,25	9,00	8,50
20	40,10	2,63	-0,50	3,25	3,25
Gesamt-MW	**39,77**	**5,01**	**-0,31**	**6,76**	**6,32**
Gesamt-SD	0,55	2,11	1,83	3,45	2,93

Abk.: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MDPE = Median Performance Error; MDAPE = Median absolute Performance Error

In dieser Übersichtstabelle (5) fällt bei Patient-Nr. 17 mit einem BIS-Indexwert (BIS-Mean) von 37,95 ein niedrigerer Wert verglichen mit dem Gesamtmittelwert (Gesamt-Mean) auf. Da während der Aufzeichnung keine Besonderheiten auftraten, vermuten wir einen reduzierten individuellen BIS-Verlauf. Insgesamt war der Signalqualitätsindex (SQI) in 99,3% (SD 1,2) der BIS-Indexwerte über 50. Gemäß dieser Voraussetzung des SQI > 50 wurde in 65,53% (SD 18,89) der gemeinsamen Regelungszeit ein exzellenter BIS-Indexwert von 40 ± 10% erreicht, nur in 5,66% (SD 8,77) lag ein inadäquater BIS-Indexwert von 40 ± 30% vor (s. Tabelle (6)).

Tabelle 6: Übersicht über die mittleren BIS-Indexwerte der einzelnen Patienten (Mean), und deren Schwankungen von ± 10% bzw. ± 30% um den Ziel-BIS-Index 40 innerhalb der Regelungsdauer.

Pat.-Nr.	***BIS-Index (Mean)***	***BIS-Index 40 ± 10% [%]***	***BIS-Index 40 ± 30% [%]***
1	40,05	78,41	2,44
2	40,30	74,22	0,12
3	39,85	36,83	20,15
4	39,41	39,63	28,84
5	40,22	87,70	0,00
6	39,65	64,71	0,00
7	40,22	97,50	0,00
8	40,18	63,73	1,04
9	40,00	62,22	1,39
10	39,79	68,77	2,81
11	39,06	49,25	8,40
12	39,23	26,38	25,00
13	39,75	79,73	1,82
14	40,07	65,76	2,54
15	40,09	78,56	0,38
16	40,20	75,21	0,34
17	37,95	70,62	10,33
18	39,46	45,26	5,58
19	39,74	54,51	1,81
20	40,10	91,67	0,21
Gesamt-MW	**39,77**	**65,53**	**5,66**
Gesamt-SD	0,55	18,89	8,77

Abk.: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Die nächsten beiden Grafiken 14 und 15 sind Beispiele der Hypnosetiefemessung am Patienten Nr. 7 und 12.

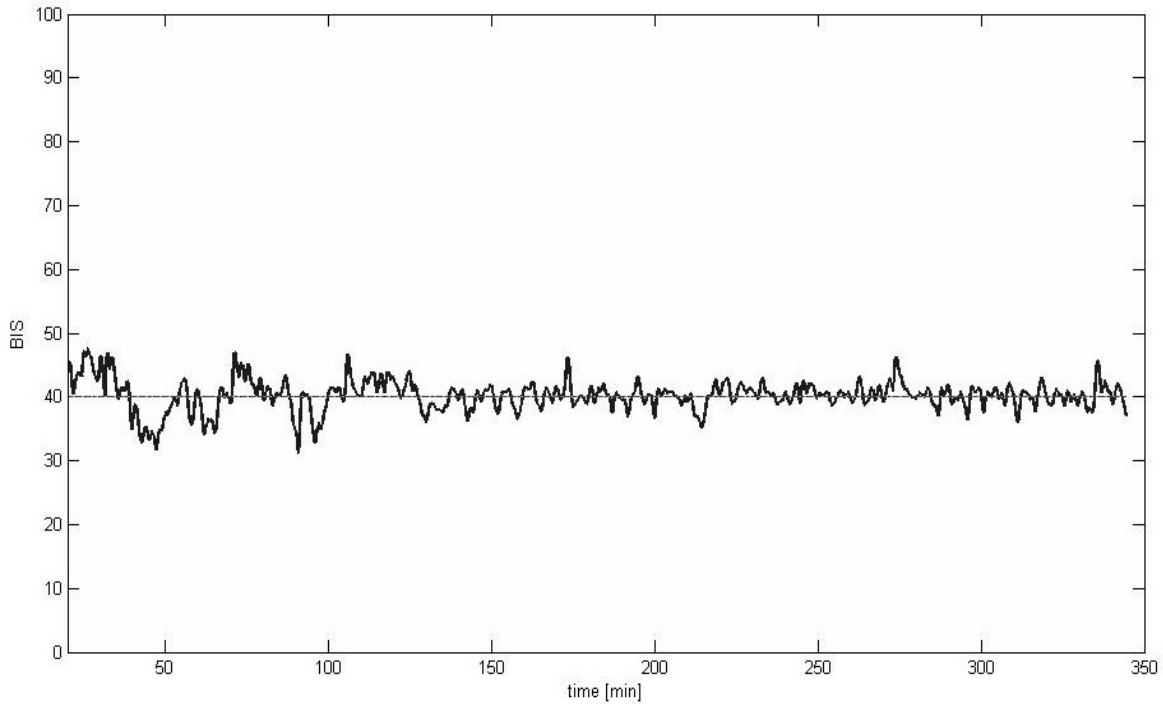

Abb. 14: intraoperativer Verlauf der Hypnosetiefemessung bei Patient Nr. 7

Patient Nr. 7 erhielt während der Tibiakopfosteotomie durchschnittlich 78 µg/kg KG/ min Propofol. Der BIS-Index um 40 wurde in 97% der Regelung innerhalb der ± 10% Spanne erreicht. Kein BIS-Index lag hierbei außerhalb des Grenzbereichs von ± 30%.

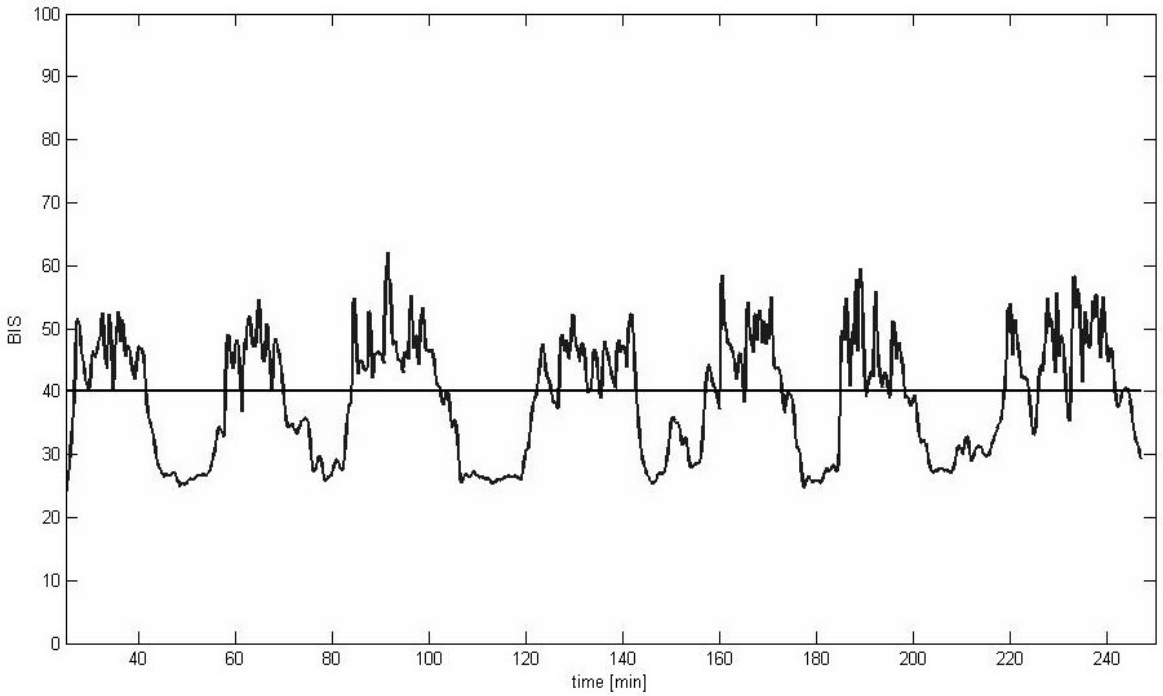

Abb. 15: intraoperativer Verlauf der Hypnosetiefemessung bei Patient Nr. 12

Während dieser Ileostomierückverlagerung wurde die Hypnosetiefe am BIS-Index um 40 mit durchschnittlich 94 µg/kg KG/ min Propofol in 26% der ± 10% Spanne geregelt. Der Ziel BIS-Index lag dabei in 25% der Messungen ausserhalb der ± 30% Grenze.

Hinsichtlich der Propofol-Menge wurden im Durchschnitt (MW) 91,82 (SD 30,87) µg/kg KG/min verbraucht. Die minimale Dosis lag bei einem MW von 47,61 µg/kg KG/min (SD 26,13) und der maximale Verbrauch bei einem MW von 288,38 µg/kg KG/min (SD 43,51) (s. Tabelle (7)).

Tabelle 7: Minimal-, Maximal- und mittlerer Propofolverbrauch der einzelnen Patienten.

Pat.-Nr.	***Propofolmenge***		
	Min. [µg/kg/ KG/min]	***Max. [µg/kg/ KG/min]***	***Mean [µg/kg/ KG/min]***
1	54,97	263,78	104,79
2	33,74	265,43	63,96
3	33,33	315,94	78,99
4	33,33	341,67	74,48
5	117,73	320,92	87,61
6	33,33	243,92	47,51
7	68,33	222,08	77,58
8	35,24	236,41	76,09
9	35,00	298,06	99,35
10	33,33	267,62	67,25
11	33,33	312,90	94,58
12	33,33	322,22	93,82
13	33,33	256,25	100,72
14	34,19	263,68	79,84
15	111,11	400,56	195,48
16	52,96	286,30	117,56
17	33,33	249,09	62,99
18	33,33	339,86	98,33
19	33,33	268,33	90,73
20	75,69	292,55	124,76
Gesamt-MW	**47,61**	**288,38**	**91,82**
Gesamt-SD	26,13	43,51	30,87

Abk.: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min. = Minimal; Max. = Maximal; Mean = mittlere

5.4 Ergebnisse der gemeinsamen Regelung

Gemäß den Kriterien der gemeinsamen Regelung (s. Kap. 4.4) betrug die gemeinsame mittlere Regelungsdauer 129,24 min (SD 69,20) und umfasste eine kumulative Zeit von 43 h und 5 min. Abbildung (16) zeigt die mittlere Anästhesie (AA-Dauer)- und Regelungsdauer (REG-Dauer) der einzelnen Patienten einschließlich Durchschnittsdauer der gemeinsamen Regelungsdauer (REG-Dauer MW):

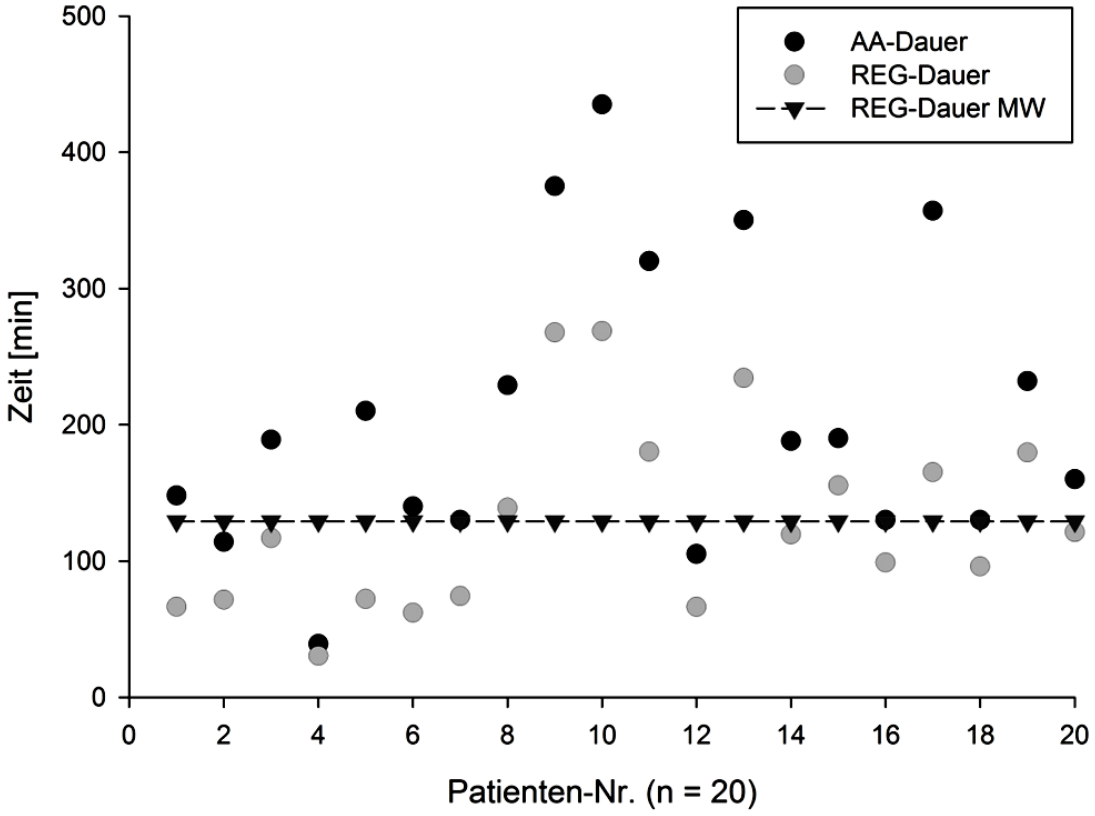

Abb. 16: Übersicht der durchschnittlichen Anästhesie- und Regelungsdauer
AA = Anästhesiedauer; REG-Dauer = Regelungsdauer; REG-Dauer MW = Mittelwert der gemeinsamen Regelung.

In Tabelle (8) ist der Vergleich zwischen der gesamten Anästhesie (AA)- und Regelungsdauer (REG) und der prozentuale Anteil der gesamten Regelung an der Anästhesiedauer anhand des Mittelwerts, der Standardabweichung und des Median zu sehen:

Tabelle 8: Anästhesie- und Regelungsdauer.

	AA-Dauer [min]	***REG-Dauer [min]***	**Anteil der REG-Dauer an AA-Dauer [%]**
MW	208,55	129,24	62,89
SD	105,93	69,20	12,96
MED	188,50	118,10	62,93

Abk.: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MED = Median

Abbildung (17) präsentiert eine typische Sequenz eines Patienten mit den spezifischen Kontrollparametern (BIS, T1 [%]) und Medikamentendosierungsraten (Inf Prop [ml/h], Inf Miv [ml/h]):

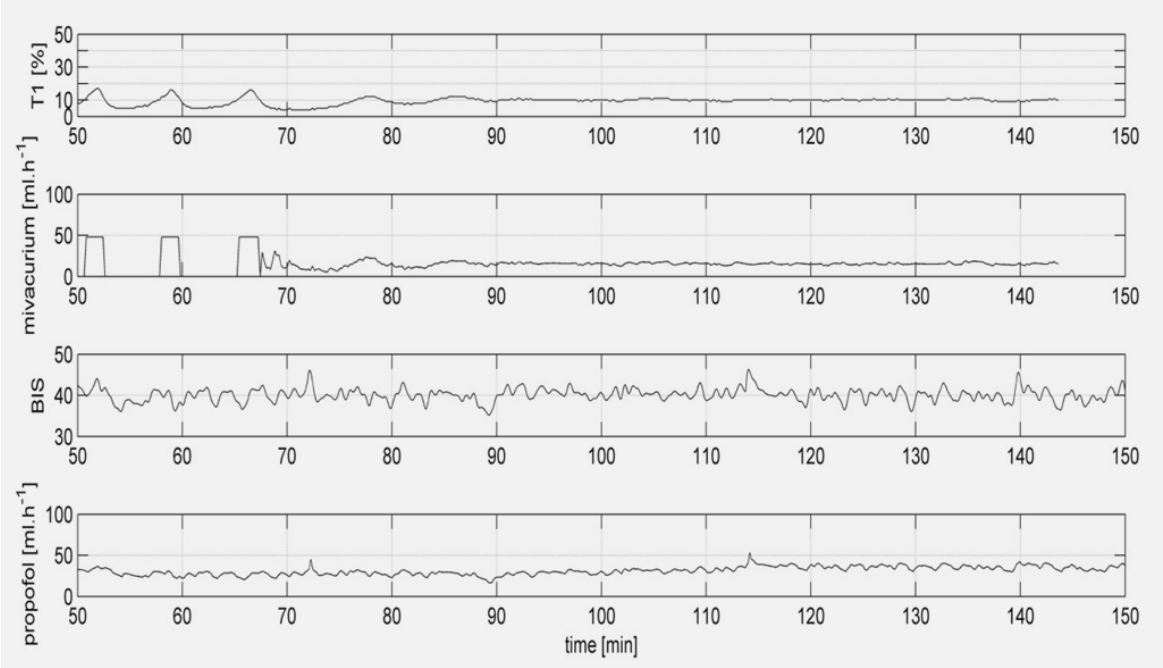

Abb. 17: Beispielhafter Verlauf der Mehrgrößenregelung bei Patient Nr. 20.
Reihe T1 [%] zeigt den Verlauf der neuromuskulären Blockade mit der entsprechenden Mivacuriumdosierung [ml/h] und einer gezielten Blockade von 90% bzw. T1 10% abgeleitet am EMG. Der untere Abschnitt spiegelt die Hypnosetiefemessung unter entsprechender Propofolabgabe [ml/h] mit dem Ziel eines BIS-Indexwertes von 40 wieder.

Die Gütekriterien der Mehrgrößenregelung wurden mit dem mittleren MDPE [%], MDAPE [%] und Wobble [%] der einzelnen Patienten bestimmt (s. Kap. 4.4).
Die folgende Tabelle (9) faßt alle mittleren Gütekriterien einschließlich Standardabweichung zusammen:

Tabelle 9: Gütekriterien der gemeinsamen Regelung.

Gütekriterien	***BIS-Index (HT)***	***T1/T1$_0$ [%] (NMB)***
MDPE [%] ± SD	-0,31 ± 1,78	-0,38 ± 1,68
MDAPE [%] ± SD	6,76 ± 3,45	3,75 ± 4,83
Wobble [%] ± SD	6,32 ± 2,93	3,63 ± 4,69

Abk.: MDPE = Median Performance Error; MDAPE = Median Absolute Performance Error; SD = Standardabweichung; HT = Hypnosetiefe; NMB = Neuromuskuläre Blockade

5.5 Störgrößen

5.5.1 Technische Störgrößen

In der Abschlussauswertung wurden bei zwei von 22 Patienten Fehler in den EMG-Ableitungen festgestellt. Die neuromuskuläre Blockade wurde in diesen beiden Fällen nur alleine oder unzureichend aufgezeichnet, weshalb wir die Daten ausgeschlossen haben.

5.5.2 Instrumentelle Störungen

Der Einsatz von Operationsinstrumenten wie z.B. Elektrokauter oder Bohrer war unvermeidbar und führte bei den Patienten Nr. 12 und 19 zu EEG-Wellenveränderungen was aber intraoperativ die Regelung mit Hilfe der kurzzeitig eingeschalteten Plausibilitätskontrolle nicht störte. Diese kurzzeitigen Veränderungen der aufgezeichneten NMB und des BIS-Indexwertes wurden intraoperativ bestimmten anästhesiologischen Ereignissen bzw. chirurgischen Manipulationen zugeordnet. Jene Artefakte gingen aufgrund der operativen Realität in die Gesamtauswertung mit ein.

5.5.3 Einflüsse

Während der Anästhesie wurde die Regelung der neuromuskulären Blockade nicht immer rechtzeitig gestoppt, weshalb sich individuelle Zeitdifferenzen zwischen der gesamten Anästhesie- und Regelungsdauer ergaben. Diese Differenzen führten zu unterschiedlichen prozentualen Anteilen der Regelung an der Gesamtdauer.

6 Diskussion

6.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Mit dieser Studie wurde erstmalig der Einsatz der simultanen closed-loop Regelung über Hypnosetiefe (BIS) und neuromuskuläre Blockade (EMG) im klinischen Alltag evaluiert. Ferner wurde das Beispiel eines anästhesiologischen Arbeitsplatzes vorgestellt, der durch eine automatisierte Dosisanpassung für Muskelrelaxans und Hypnotikum den Anästhesisten bei der Narkoseführung unterstützt.

6.2 Monitorverfahren

6.2.1 Monitoring der neuromuskulären Blockade

Mit dem in unserer Studie entwickelten Monitorsystem zur Messung der neuromuskulären Blockade kam das EMG bei einer online-Messung zum Einsatz. In einer klinischen Studie von Lendl et al. [97] wurde ein ähnliches closed-loop-System mit einem EMG-Modul, einer Graseby® 3500 Infusionspumpe für Mivacurium und einem Datex AS/3 Monitor für die Messung der neuromuskuläre Blockade an 35 Patienten (ASA I-III) untersucht. Im Studienergebnis wurde das EMG-Modul als zuverlässig beurteilt (mittlerer T1-Fehler: -0.32 ± 1.7). Auch das eingesetzte Stimulationsmuster „single twitch" erwies sich bei Sheiner et al. [161] und Bradlow et al. [26] in der Stimulation des N. ulnaris als sicherer Parameter zur Bestimmung des Relaxationsgrades.
Gemäß Fuchs-Buder [50] ist das EMG jedoch für elektrische Artefakte anfällig. Darüber hinaus kann ein Auskühlen der Muskelgruppe die Reizantwort erhöhen und das Messergebnis verfälschen. Auch individuelle Einflussfaktoren wie Begleiterkrankungen, Wechselwirkungen und synergistische Arzneimitteleffekte, insbesondere Hypnotika und Opioide [31] können sich gemäß Schreiber et al. [147] negativ auf die neuromuskuläre Blockade auswirken und die Relaxationsdauer verlängern.

Die grosse interindividuelle Streuung der Relaxantienwirkung [87] macht das neuromuskuläre Monitoring erforderlich, wodurch wiederum eine Anpassung der Relaxantien an die jeweilige Situation möglich wird [147]. Ohne zuverlässiges Monitoring kann der Wirkungseintritt bzw. die Anschlagszeit, die Wirkdauer und das Abklingen der Relaxation nicht ausreichend bestimmt werden. Da in der Literatur lediglich Mittelwerte der Wirkzeiten angegeben werden, die in mehreren Studien unter definierten Bedingungen an meist kleineren Patientenkollektiven der ASA Klassen I und II ermittelt wurden, sind diese Zeiten nur Richtwerte [125]. Über- bzw. Unterdosierungen lassen sich grundsätzlich nicht komplett ausschließen, und können postoperativ zu einem verlängerten Relaxationszustand führen [116]. Ein potentieller Relaxansüberhang lässt sich nach Ali [5] und Lang et al. [95] mittels Monitoring frühzeitig erkennen. Wie die Studien von Chen [33], Pohl [131] und Fuchs et al. [49] zeigen, ermöglicht das neuromuskuläre Monitoring die Darstellung der Relaxanswirkung nach repetitiver Dosierung des Muskelrelaxans. Gemäß Baillard et al. [10] nahm die Inzidenz von Restblockaden infolge Monitoring von 62% (1995) auf 3% (2005) ab und für die Nachrelaxation wurden ca. 35% weniger Relaxantien benötigt.

Zusammengefasst können wir sagen, dass die neuromuskuläre Blockade während unserer Mehrgrößenregelung nach den Prinzipien der "good clinical research" [48] geregelt wurde. Bereits in vorhergehenden Studien konnte die Validität der Elektromyographie mit der Reglervariable des T1 beschrieben werden [131]. Der sichere und zuverlässige Einsatz des EMG verglichen mit der Acceleromyographie wurde unter anderem auch von Hänzi et al. [64] belegt.

6.2.2 Monitoring der Hypnosetiefe

Aus verschiedenen Studien geht hervor, dass die Bewertung der Vitalfunktionen und des vegetativen Zustands des Patienten nach Evans [46] zur Einschätzung der Hypnosetiefe wenig geeignet ist [43] [88] [96] [121] [154], da durch chirurgische Stimulation verursachte hämodynamische Reaktionen nicht mit einem Erwachen einhergehen müssen. Nach Domino [42] und Kerssens et al. [91] kann ein intraoperatives Erwachen auch ohne deutliche Änderungen der

hämodynamischen Parameter vorkommen. Auch weiter entwickelte Scores, wie die „Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale“ (OAAS) bzw. die „Modified OAAS” (MOAAS) und der „Ramsay-Score“ können die tiefen Hypnosestadien nicht umfassend abschätzen [144]. Aufgrund interindividueller Variabilität sind diese indirekten Abschätzungen limitiert und unterliegen diversen Einflüssen. Die angewandte isolierte Unterarmtechnik nach Turnstall [177] als ein weiteres Verfahren zur Hypnosetiefemessung gilt als aufwendig und schmerzhaft. Auch die Messung spontaner Kontraktionen des unteren Ösophagussphinkters während der Muskelrelaxation hat sich in der klinischen Routine nicht etabliert, da die Sensitivität und Spezifität dieses Verfahrens als zu gering bewertet werden [66] [96].

Das EEG als einzig nicht-invasives Messinstrument gibt nach Gentilini et al. [54] anhand der Aktivität des zentralen Nervensystems Auskunft über den Hypnosegrad eines bewusstlosen Patienten [137], und weist damit indirekt auf eine Veränderung der Medikamentenkonzentration hin. Laut Schüttler et al. [151] können damit die therapeutische Anästhetikawirkung und die sedativen Effekte der im Intensivbereich eingesetzten Medikamente beurteilt und potentiell schädigende Faktoren wie Hypoxämie oder Ischämie frühzeitig erkannt werden.

Gemäß Rampil et al. [132] korreliert die EEG-Signalleistung jedoch in vielen Fällen nicht mit der Hypnosetiefe, und wird durch weitere physiologische Variablen beeinflusst. EEG-Veränderungen im Alter [148] und medikamentenspezifische Besonderheiten [88] [153] schränken den Einsatz des Roh-EEG für die Narkoseüberwachung ein [40]. Das Roh-EEG sollte deshalb laut Bruhn [29] und Smith et al. [170] nur zur Verlaufsbeobachtung eingesetzt werden.

Seit 2000 wird der Narcotrend-Compact®-Monitor (Medizinische Hochschule Hannover, Fa. Monitor-Technik Bad Bramstedt) zur Überwachung der Hypnosetiefe klinisch eingesetzt und die Gehirnfunktion über entsprechende Messparameter erfasst [175]. Da der Narcotrend-Monitor aufgrund seiner technischen Voraussetzungen zum Zeitpunkt der Studie nicht für die

automatisierte Mehrgrößenregelung eingesetzt werden konnte, haben wir uns in der vorliegenden Studie für den BIS-Monitor entschieden.

Der BIS-Monitor selbst wurde in diversen Studien mit anderen Monitoren, wie z.B. dem Narcotrend®-Monitor verglichen [88] [94] [173] [183]. Einige Studienergebnisse stellen die Qualität des BIS-Index bezüglich der Bewertung der Hypnosetiefe in einzelnen Bereichen bzw. mit verschiedenen Hypnotika in Frage [75] [93]. Gemäß Fraser et al. [47] können der natürliche Schlaf, neurologische Erkrankungen, Enzephalopathien oder zerebrale Ischämien die Messung der EEG-Wellen beeinflussen. Hypoxämien, Hypokapnien, Hypoglykämien oder Hypo- bzw. Hyperthermien können nach Roewer et al. [136] das BIS-Monitoring ebenso beeinflussen und auf zerebrale Dysfunktionen hinweisen [144]. Bisher existiert auch kein allgemeingültiges Modell, das den Zusammenhang zwischen der Wirkstoffinfusion des Hypnotikums Propofol und dem ermittelten BIS-Index beschreibt. Der BIS-Indexwert ist nach Russell et al. [140] von Patienten und von den verwendeten Wirkstoffkombinationen sowie Stimulationen abhängig. Neue Studien kritisieren, dass die Blockade nozizeptiver Afferenzen mit Opioiden mittels BIS-Index nur unzureichend erfasst wird, und der BIS-Index nicht in jeder Phase der Blockade gut mit der Wirkstoffverteilung korreliert [57]. Wie die Arbeit von Bruhn et al. [30] zeigt, gibt es zwischen der gesetzten Zieldosis und der gemessenen Medikamentenkonzentration, wie auch zwischen der gemessenen Konzentration und der mittels BIS-Indexwert erfassten Hirnfunktion nur einen geringen Zusammenhang. Zum Vergleich des gemessenen und des erwarteten Signalverlaufs des BIS-Monitors im closed-loop-System verwendeten Mortier [122] und Schwilden et al. [158] pharmakokinetische Modelle. In ihren Studien konnte nachgewiesen werden, dass der BIS-Index in Abhängigkeit vom verwendeten Hypnotikum nur gering bis gar nicht mit der Wirkstoffkonzentration im Gehirn korreliert [4] [12] [183]. Entgegen den Studien von Huotari [76] und Ting et al. [176] konnten auch Boisseau et al. [22] keine Korrelation zwischen Propofoldosis, Wirkstoffkonzentration und Hypnosetiefe feststellen. Die Propofolkonzentration wurde beispielsweise bei Iannuzzi et al. [77] durchschnittlich um 60% unterschätzt. Ein weiterer Nachteil des BIS-Index ist die Beeinflussbarkeit durch äußere Reize. Gemäß Kim et al. [92] ist eine deutliche Zunahme der BIS-Indexwerte aufgrund

von Lärm, wie z.B. durch Knochenbohrungen festzustellen. Die so hervorgerufenen Artefakte können fälschlicherweise als eine zu oberflächliche Anästhesie bewertet werden, die laut Mychaskiw et al. [123] nur durch eine schnelle Erhöhung der Propofolmenge korrigiert werden kann. In unserer Studie wurde bei 8 von 20 Patienten im Verlauf der Regelung ein BIS-Indexanstieg von über 60 registriert, der infolge chirurgischer Bohrungen und Vibrationen auftrat und bei konstanter Herzfrequenz wohl als Artefakt angesehen werden muss. Aufgrund der Plausibilitätskontrolle gingen diese Artefakte nicht in die Auswertung der erhobenen Daten ein.

Auch eine insuffiziente Analgesie kann durch Schmerzreize einen BIS-Indexanstieg bewirken [27], weshalb wir in unserer Studie zu Beginn der Anästhesie auf eine kontinuierliche Analgesie mit Remifentanil geachtet haben. In diesem Sinne können BIS-Index Veränderungen aufgrund von Stimulationen dosierungsabhängig deutlich gedämpft werden, wenn Opioide wie Fentanyl verabreicht werden [61]. Gemäß der Arbeit von Bouillon et al. [25] hat die Gabe von Remifentanil in der niedrigen klinischen Dosierung keinen sedativen Effekt und somit auch keinen Einfluss auf den BIS-Indexwert. Erst ab einer höheren Dosis von über 4 ng/ml konnte ein sedativer Effekt gezeigt werden. Iselin-Chaves et al. [78] konnten in ihrer Studie zeigen, dass der BIS-Indexwert selbst nicht durch Alfentanil verändert wurde, sondern der Schmerzreiz unterdrückt wurde und dadurch eine Veränderung des BIS-Index ausblieb. Da die Remifentanildosierung in unserer Studie im unteren Dosisbereich lag, ist ein Einfluss auf die Hypnosetiefemessung und BIS-Regelung unwahrscheinlich. Weiterhin wurde bei allen Patienten Remifentanil kontinuierlich appliziert, weshalb der BIS-Index im Sinne des additiven Effekts auch bei allen Studienpatienten gleich beeinflusst worden sein müsste. Inwiefern sich dies auf die Gesamtauswertung überträgt und ob der BIS-Indexverlauf ohne Remifantil höher ausgefallen wäre bzw. der Regler für eine höhere Propofolmenge infolge eines höheren BIS-Indexes gesorgt hätte, bleibt weiterhin offen und muss in weiteren Studien untersucht werden.

Da das Spontan-EMG, das vom BIS-Monitor abgeleitet wird, als eigener Surrogatparameter Einflüssen unterliegt, die unabhängig vom mentalen oder

sensorischen Block sind, kann dieses durch einen intraoperativen schmerzhaften Stimulus, eine fehlende Relaxation, opioidinduzierte Muskelrigidität oder durch ein starkes elektrisches Feld (Diathermie) verändert werden. Da beim Spontan-EMG die Muskelaktivität des M. orbicularis occuli während der BIS-Index-Messung erfasst wird, kann dies die Aussagekraft des BIS-Index limitieren. In der Untersuchung von Graefe et al. [59] waren beispielsweise die BIS-Indexwerte bei klinisch tief sedierten Patienten paradoxerweise erhöht. Insbesondere bei starker Muskelaktivität im EMG und postoperativ abgesenkter Körpertemperatur wurde dies beobachtet. Der aus dem EEG-Signal durch Muskelaktivität entstandene unerwünschte Einfluss der bispektralen Kalkulation lässt sich wegen der Überlappung der Frequenzbereiche derzeit nicht vollständig unterdrücken. Die analytische Abgrenzung des Frequenzbereichs des EEG-Spektrums von dem des EMG-Spektrums bleibt weiterhin problematisch [9]. Die Rolle des EMG bei der Berechnung des BIS-Indexwertes wird von Aspect Medical Systems jedoch als so genannter „minor factor“ mit geringem Einfluss dargestellt. Da in unserer Studie die neuromuskuläre Blockade mit Mivacurium stets um 90% geregelt wurde, sorgte die konstante Gabe des Relaxans für einen stabilen BIS-Verlauf.

Auf der anderen Seite gilt der BIS-Monitor unter Fachleuten als zuverlässiger Monitor für die Unterscheidung von Wach- und Schlafzustand [57] [63] [88] [185]. Luginbühl et al. [109] konnten beispielsweise im Vergleich zur Messung mittels herkömmlicher Parameter wie Herzfrequenz und Blutdruck eine Hypnosetiefemessung mittels BIS-Monitor nachweisen. Der aus verschieden gewichteten Variablen berechnete BIS-Index zeichnet sich gemäß Fuchs-Buder [51] und Gentilini et al. [54] gegenüber anderen Monitorverfahren auch durch eine größere Genauigkeit aus. Laut Bruhn [29] und Berkenbosch et al. [17] bietet der BIS-Monitor zum Beispiel gegenüber dem pEEG-Monitor eine geringere Störanfälligkeit und ein einfacheres Handling im klinischen Routineeinsatz. Mit Hilfe des BIS Monitors, als ein passiver EEG-Analysator wurde so die subkortikale Aktivität abgelesen [82]. Schlussendlich konnte auf diese Art und Weise der Medikamentenverbrauch wie auch die Aufwachphase verkürzt werden [52].

Ellerkmann et al. [45] haben in ihrer Studie festgestellt, dass der Narcotrend-Monitor aufgrund seiner Anfälligkeit gegenüber Artefakten mehr EEG-Daten für die Bestimmung der genauen Hypnosetiefe benötigt als der BIS-Monitor. Kähler et al. [84] verglichen des weiteren den BIS-Index mit der SEF95 und dem A-line ARX (AA)-Index (Monitor: Alaris AEP, Fa. Danmeter). Der AEP-Monitor zeigte dabei keine signifikanten Vorteile gegenüber dem auf dem unspezifischen EEG basierenden BIS-Monitor. Der AAI-Index korrelierte während der Propofolhypnose ohne chirurgische Stimulation mit dem BIS-Index.

Da die Ableitung der akustisch evozierten Potentiale ein ausreichendes Hörvermögen des Patienten voraussetzt, schließt der AAI-Index einen wesentlichen Patientenanteil von der Bewertung der Hypnosetiefe aus.

Auch Bibian et al. [19] konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass der BIS-Index ähnlich gute Ergebnisse erzielt, wie der M-Entropy Monitor (GE HealthCare), und NeuroSENSE Monitor (NeuroWave Systems Inc, OH). Weiterhin konnten Alkire et al. [6] mit der Positronenemissionstomografie (PET) auch eine signifikante Korrelation zwischen dem BIS-Indexwert und der verringerten metabolischen Gehirnaktivität infolge der steigenden Anästhetikawirkung messen, wobei auch hier der Einfluss der Temperaturänderung oder der physiologischen Homöostase mit berücksichtigt werden muss. Der in unserer Studie festgelegte BIS-Indexwert von 40 gewährleistete, wie bei Lehmann [96] beschrieben, eine für den chirurgischen Eingriff ausreichende Schmerztoleranz bzw. Hypnose. In unserer Studie erwies sich der BIS-Monitor als einfach im Aufbau am Anästhesie-Arbeitsplatz und stabil in der Ableitung der EEG-Wellen.

Die bei Renna et al. [135] beschriebene altersunabhängige Anwendbarkeit bestätigte sich in unserer Untersuchung. Auch wenn die Regelung der Hypnosetiefe über den BIS-Index kein Goldstandard ist [1], wurde dieser wohl aufgrund seiner breiten Akzeptanz zumeist im closed-loop System eingesetzt [4] [35]. De Smet et al. [35] konnten in Ihrer Studie zeigen, dass ein anvisierter BIS-Indexwert über ein closed-loop System und der entsprechend applizierten Propofolmenge genauer getroffen werden konnte, als mit einer manuell gesteuerten BIS-Index-Kontrolle per TCI-System.

6.3 Medikamentenübersicht

Unter Anwendung des Hypnotikums Propofol (Disoprivan®) haben all unsere Patienten Nebenwirkungen wie Schlaf- und Angststörungen, Alpträume, eine erhöhte Erregbarkeit oder Todesbefürchtungen [67] [153] verneint. Intraoperative Wachheitserlebnisse ohne vegetative Reaktionen, wie bei Andres et al. [7] beschrieben, oder initiale Erregungsphänomene, wie Spontanbewegungen oder sogar Myoklonien [126], waren nicht zu beobachten.

Für die neuromuskuläre Blockade setzten wir das kurzwirksame Muskelrelaxans Mivacurium (Mivacron®) ein, das aufgrund der kurzen Anschlags- und Halbwertszeit eine gute Regelung erlaubte. Da der Erholungsindex bei Mivacurium unabhängig von der verwendeten Dosis und Injektionstechnik (Bolus oder kontinuierliche Infusion) bei 5-10 min liegt und der Infusionsbedarf einer großen interindividuellen Streuung unterliegt (4-20 µg/kg KG/min), eignete sich das Muskelrelaxans mit der in unserer Studie eingesetzten Erhaltungsdosis von 4-6 µg/kg KG/min [147] sehr gut zur kontinuierlichen Infusion.

Hinsichtlich der Interaktion zwischen Propofol und Mivacurium gibt es verschiedene Untersuchungsergebnisse. Gemäß Bouillon et al. [24] können sich Muskelrelaxantien und Hypnotika gegenseitig stark beeinflussen, wodurch eine falsche Hypnosetiefe vorgetäuscht werden kann. Lu et al. [108] stellten beispielsweise bei sedierten Patienten neben der Abnahme des AAI-Index eine signifikante Abnahme des BIS-Index und des EMG-BIS-Index fest. Auch Hemmerling et al. [71] wiesen in ihrer Studie auf einen wichtigen klinischen Effekt hin, der bereits in Tiermodellen zu beobachten war, wonach Propofol nach einer 20 minütigen Gabe die Potenz des Relaxans Mivacurium um mindestens 50% steigern konnte, war die Frage nach einer direkten peripheren Muskelkontraktion neu aufwarf.

Speziell die Interaktion zwischen Propofol und Remifentanil wurde bei Mertens et al. [118] wie auch bei Ropcke et al. [138] untersucht. In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass Propofol den Bedarf an Remifentanil in der Einleitung

reduziert. Mit Remifentanil konnte außerdem zum Ende der Operation im synergistischen Sinne die Propofoldosierung früher reduziert bzw. gestoppt werden, auch die Gesamtmenge des benötigten Hypnotikums war reduziert [181] [169] [89] [78]. Eine mögliche Interaktion lässt sich in unserer Mehrgrößenregelung nicht ausschließen.

Der kontinuierliche Grundbedarf an Analgetika wurde mit Remifentanil gedeckt. Da Remifentanil mit TCI erfolgreich eingesetzt wurde und sich klinisch bewährt hat, war es auch für unsere Mehrgrößenregelung geeignet. Wir konnten den fehlenden negativen Einfluss auf die Regelung gemäß Schraag et al. [146] bestätigen.

6.4 Mehrgrößenregelung

Die einzelnen Teilkomponenten der Narkose, Analgesie, Hypnose und Relaxation, können laut Berg et al. [16] in der Mehrgrößenregelung kombiniert und die Nebenwirkungen soweit wie möglich reduziert werden.
Für die Regelung der neuromuskulären Blockade wurden bisweilen Regelungssysteme eingesetzt und wie bei Pohl et al. [131] mit unterschiedlichsten Reglern erprobt. Nur wenige Regelungssysteme können jedoch eine vorgegebene Hypnosetiefe bzw. den BIS-Wert und die Relaxation über einen längeren Zeitraum regeln.

Gemäß den maßgeblichen Faktoren in der Effektivität eines closed-loop Reglersystems, wie Genauigkeit und Reproduktivität der gemessenen physiologischen Signale wird seit 2002 an der Universität Rostock an dem internationalen Projekt „Rostocker Assistenzsystem für Narkoseführung“ (RAN) gearbeitet. Solche Signale dienen innerhalb des Systems als Reglervariable [55]; beim „RAN“ sind die zur Regelung verwendeten physiologischen Signale eine benutzerdefinierte Auswahl.
Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurden aktuelle pharmakokinetische Informationen in das vorhandene Gesamtsystem zur Regelung der neuromuskulären Blockade und der Hypnosetiefe integriert. In der Arbeitsgruppe

wurde eine eigenständige CCI-Struktur entwickelt, die bestehende pharmakokinetische Modelle berücksichtigt.

6.4.1 Regelung der neuromuskulären Blockade

Im Vorfeld unserer Studie wurde die Muskelrelaxation mit einem modifizierten nicht-linearen Zweipunkt-Regler mit einer eigens entwickelten Regelungssoftware nach einem vorgegebenen Algorithmus mit Cisatracurium geregelt [131]. Der Zweipunkt-Regler lässt sich klinisch zwar mit geringem Aufwand einsetzen, weitere Muskelrelaxantien, Blockadetiefen oder Patienteneigenschaften müssen aber immer wieder neu über Einstellparameter ermittelt und festgelegt werden [131]. Speziell die Übergänge auf neue Blockadetiefen, die von der Eliminationsgeschwindigkeit des eingesetzten Relaxans abhängig sind, sind gemäß Bradlow et al. [26] mit einem nicht-adaptiven Regler nur unzureichend geregelt.

In unserer Studie wurde zu Beginn das Muskelrelaxans Mivacurium stets nach der Einleitung gegeben, da der Regler zu Beginn der Regelung immer einen nicht-relaxierten Referenzwert von 100% erfassen sollte. Der eingesetzte aGPC sorgte mit Hilfe des EMG-Signals am M. interosseus digitus I und der angepassten Menge an Mivacurium für die kontinuierliche neuromuskuläre Blockade von 90% bzw. für die $T1/T1_0$-Wechselgrösse von 10%. Dieser Regler wurde in der Gruppe von Linkens und Mahfouf et al. [102] [103] [111] [112] [128] in den 90er Jahren entwickelt und in weiteren Studien erfolgreich eingesetzt.
Mit dem Einbau dieser Regelung und des pharmakokinetisch/ -dynamischen Modells in das Feedbacksystem wurde der Gedanke Stoeckels et al. [171] umgesetzt und die neuromuskuläre Übertragung auf den Input eines Muskelrelaxans verbessert. Die nicht-linearen Abschnitte der Dosis-Wirkungs-Beziehung der Relaxantien, wie die tiefe neuromuskuläre Blockade und die unvollständige neuromuskuläre Transmission, wurden mit Hilfe der stetigen Adaptation des Modells an den Patienten individuell angepasst. Anders als beim einfachen Zweipunkt-Regler wurde hierbei die Dosis nicht nach dem Körpergewicht berechnet, sondern in einer Dosis-Wirkungs-Kurve titriert.

6.4.2 Regelung der Hypnosetiefe

In unserer Studie setzten wir zur Regelung der Hypnosetiefe den BIS/XP-Monitor und den Fuzzy-PD+I-Controller im closed-loop-System ein, die mittels Computer-Controlled-Infusion-Pumpe und Propofol den BIS-Index auf einen Zielwert von 40 regelten.
Dieser BIS-Wert entsprach den allgemeinen Empfehlungen und bisher klinischen Erfahrungen einer tiefen Hypnose [52]. In der Studie von Gan et al. [52] konnte aber auch gezeigt werden, dass bereits höhere BIS-Werte zwischen 45 und 60 während der balancierten Anästhesie für eine ausreichende hypnotische Wirkung sorgen, und dass dies den Aufwachprozess optimiert. Schlussendlich muss der BIS-Wert im Kontext zum zeitlichen Verlauf und Patientenstatus betrachtet werden und kann in der Folge in seinen Zielwerten variieren. Auf der anderen Seite kann wie in unserem Fall, eine Anästhesie mit nur wenig Opioidgabe eine höhere Dosierung des Hypnotikums erfordern, um eine ausreichende intraoperative Suppression des Schmerzreizes zu erreichen, und einen niedrigeren BIS-Indexwert zwischen 25 und 35 erfordern [159] . Ein wichtiger Hinweis sind vielmehr die „Burst suppression“-Ereignisse, die gemäß Besch et al. [18] einen Hinweis auf die Häufigkeit der „isoelektrischen Nulllinien“ wiedergeben. Zukünftige Studien müssen das „outcome“ gehäufter „suppression"-Raten noch näher untersuchen.

Laut Gentilini et al. [54] können Regler aber auch den gesamten Operationsablauf erschweren und Dosisbeschränkungen die Flexibilität des Reglers mindern. Da datengenerierte Fuzzy-Systeme mit vorgegebenen Datensätzen erstellt oder mit Datensätzen aus linguistischen Fuzzy-Systemen gewonnen werden, ist eine Interpretation der Regelbasis nur begrenzt möglich. Die Implementierung einer Regelung in ein Fuzzy-System zeigt, verglichen mit „klassischen“ Regelungen häufig eine erschwerte dynamische Optimierung, einen fehlenden Stabilitätsnachweis und eine Untersuchung der Robustheit ist praktisch kaum durchführbar [119]. Der Übergang zwischen ausreichender Hypnosetiefe und Wachheit kann besonders nach chirurgischen Stimuli innerhalb weniger Sekunden erfolgen; die Regelung kann hier kaum rechtzeitig reagieren. Da der Regler für

spezifische Narkoseverfahren eingesetzt wird sind weitere klinische Studien erforderlich [34] [123] [183]. Der Fuzzy-Regler wurde in unserer Studie aufgrund seiner Robustheit gegenüber variablen und unbekannten Totzeiten ausgewählt.

6.5 Ergebnisse

Nach Ausschluss zweier Patienten wurden unsere Ergebnisse der mittleren BIS-Index- und EMG-Werte und die aus den mittleren Einzelwerten berechneten Gütekriterien (MDPE, MDAPE und Wobble) berechnet und grafisch illustriert. Die Messwerte sind individuellen Schwankungen unterworfen und durch intraoperative Störungen beeinflusst. Deshalb kann bei physiologischen Parametern nicht immer eindeutig auf die tatsächliche Regelungsqualität geschlossen werden. Auch mögliche Rundungsfehler bei der Auswertung lassen sich nicht ausschließen.

6.5.1 Regelung der neuromuskulären Blockade

In unserer Studie haben wir die Auswertung der neuromuskulären Blockade vom Zeitpunkt der sicheren Hypnosetiefe abhängig gemacht. Die neuromuskuläre Blockade wurde zusammen mit der Hypnosetieferegelung auf ein $T1/T1_0$ Niveau von 10% geregelt.

Voraussetzungen für den Entwurf unseres Reglers waren Simulationen in der Gruppe von Pohl et al. [131] auf der Grundlage einer Vielzahl von Patientendaten. Die Dosis des Relaxans wurde hier anhand von pharmakokinetisch/ -dynamischen Modellberechnungen ermittelt und gewichtsabhängig für Mivacurium adaptiert [103] [111]. Diese Ergebnisse des „mean error“ (ME) von 1,6 ± 0,9% sind wahrscheinlich auf die Anwendung des 2-Punkte-Reglers zurückzuführen, der noch eine gewisse Ungenauigkeit aufwies. Der durchschnittliche Cisatracuriumverbrauch lag bei 1,4 ± 0,9 µg/kg KG/min und war aufgrund der kürzeren Regelungszeit von durchschnittlich 64,2 ± 14,0 min niedriger als in unserer mit Mivacurium geregelten Studie.

Da die Gütekriterien zur Bestimmung der Reglerqualität erst seit dem Jahr 2000 vermehrt berechnet wurden, können nur wenige Studien zur Regelung der neuromuskulären Blockade mit unserer Studie verglichen werden.
Die folgende Tabelle (10) zeigt Studien zur Regelung der neuromuskulären Blockade mittels unterschiedlichen Reglern:

Tabelle 10: Übersicht der Studien zur Regelung der neuromuskulären Blockade.

Studien	*n*	*MR*	*Regler*	*ME*	*MDPE [%]*	*MDAPE [%]*	*Wobble [%]*
Eigene Studie	20	Miv.	aGPC	n.a.	-0,38	3,75	3,63
Schumacher [150]	11	Miv.	MBC	n.a.	0,1	1,4	1,4
Pohl [131]	20	Cis.	2-Pkt.R.	1,6±0,9	o.A.	o.A.	o.A.
Geldner [53]	35	Miv.	DMC	-0,32±1,7	o.A.	o.A.	o.A.
Mason [115]	10	Atra.	Fuzzy	0,28	o.A.	o.A.	o.A.
Ross [139]	20	Atra.	Fuzzy	0,45	o.A.	o.A	o.A.

Abk.: n = Anzahl der Patienten; MR = Muskelrelaxans; ME = median error; MDPE = median performance error; MDAPE = median absolute performance error; o.A. = ohne Angaben; Miv. = Mivacurium; Cis. = Cisatracurium; Atra. = Atracurium; aGPC = adaptive General Predictive Controller; MBC = Model-Based Controller; 2-Pkt.R. = 2-Punkte-Regler; DMC = Dynamic-Matrix-Controller

Bei einer ähnlichen Regelung der Mivacurium-induzierten neuromuskulären Blockade wurde der „Dynamic-Matrix-Controller“ (DMC) bei Geldner et al. [53] mit 35 Patienten eingesetzt. Mit einem ME von -0,32 ± 1,7 wurde ein positiver Effekt des closed-loop-Systems bestätigt. Auch Mason et al. [115] konnten mit ihrem Fuzzy-Regler noch unter den Ergebnissen von Pohl liegen und erreichten mit durchschnittlich 0,25 bis 0,38 mg/kg/ KG/h Atracurium einen ME von 0,28% (SD 0,39%). Ross et al. erreichten mit dem gleichen Regler aber der doppelten Patientenanzahl eine leicht höhere Fehlerabweichung (ME) von 0,45% (SD 0,44%). Schumacher et al. [150] haben für die 90%-ige neuromuskuläre Blockade unter Mivacurium einen MDPE 0,1%, einen MDAPE 1,4% und einen Wobble von 1,4% erreicht.

Hinsichtlich der Medikamentenmenge haben wir für die 90%-ige neuromuskuläre Blockade verglichen mit den allgemeingültigen Werten einer kontinuierlichen Mivacuriumgabe ohne Regler von 6-7 µg/kg KG/min [8] nur 4,35 (1,25) µg/kg KG/min verbraucht. Schumacher et al. [150] haben in ihrer durchschnittlichen Regelung von 135 min (89-336 min) mit 7,0 (SD 2,2) µg/kg/ KG/min Mivacurium

mehr verbraucht. Insgesamt können wir unsere Regelung aber nicht mit anderen Regelungen vergleichen, da es sich bei diesen Studien nicht um eine Mehrgrößenregelung handelt und Propofol nicht eingesetzt wurde.

6.5.2 Regelung der Hypnosetiefe

In Tabelle (11) sind einige Studien zur Regelung der Hypnosetiefe unter Verwendung diverser Regler im closed-loop-System zu sehen:

Tabelle 11: Studien zur Regelung der Hypnosetiefe mit closed-loop-Systemen:

Studie	*n*	*Alter [J]*	*REG [min]*	*Regler*	*BIS-Ziel*	*Median BIS*	*MDPE ± SD [%]*	*MDAPE ± SD [%]*	*Wobble ± SD [%]*
Eig. Studie	20	48±10	129±69	PID	40	39,8	0,3±1,8	6,8±3,5	6,3±2,9
Liu [105]	83	57±15	140±	PID	40-60	47	-6,9±6,4	11,4±4,3	8,7±3,3
Liu [104]	83	58±15	o.A.	PID	50	40-60	-3,3±5,4	9,9±3,4	8,1±2,5
Absalom [3]	20	43	27	PID	50	50	-0,4±2,1	5,6±2,4	5,2±2,9
Absalom [4]	10	67±11	72	PID	o.A	48	2,2	8,0	7,3
Struys [172]	10	42±8	o.A	PID	50	o.A	-4,2	21,7	20,8
Struys [172]	10	46±4	o.A	aPiMB	50	o.A	-6,6±2,6	7,7±2,5	5,9±2,3
Reboso[134]	24	53±15	114±57	PID	50	40-60	-1,6±4,7	11,0±3,9	10,2±3,9

Abk.: Eig.= eigene; n = Anzahl der Patienten; Alter = Durchschnittsalter; J = Jahre; REG.: mittlere Regelungsdauer; P = Pumpe; PID = proportional-integral-differential; aPiMB: adaptive patient-individualized model-based; PE = performance error; MDPE = median performance error; MDAPE = median absolute performance error; Wobble = Median des absolut gewichteten Fehler; o.A. = ohne Angabe

Struys et al. [172] erreichten mit einem Kontrollalgorithmus, dem "adaptive patient-individualized model-based" (aPiMB) Regler und dem BIS als Kontrollvariable in einer Studie einen MDPE von -6,6%, einen MDAPE von 7,7% und einen median Wobble von 5,9%. Sie verglichen das closed-loop-System mit dem individuell adaptierten modell-basierten Kontrollsystem. In der Gruppe mit kontrollierten und manuell gesteuerten hämodynamischen Parametern wurde zu Beginn schneller ein BIS-Index von 50 erreicht als in der closed-loop kontrollierten Gruppe. Im weiteren Verlauf verhielt sich in der modell-basierten Gruppe der systolische Blutdruck und der BIS stabiler.

Absalom et al. [4] entwickelten unter Einsatz des BIS-Index, der TCI- gesteuerten Propofolgabe und dem PID-Regler ein dem unsrigen Modell ähnliches closed-loop-System. Die Fehler MDPE 2,2%; MDAPE 8,0%, und Wobble 7,3% waren

verglichen mit unseren Werten größer, was für eine weniger konstante Regelung spricht. Da die Anzahl der ausgewählten Patienten halb so groß war und das Durchschnittsalter höher lag (67 Jahre ± 11) als in unserer Studie (48 Jahre ± 10), und nur Operationen aus dem Bereich der Orthopädie untersucht wurden, lassen sich ihre Ergebnisse nur schwer mit den unsrigen vergleichen. Darüber hinaus wurde die Regelung erst mit Beginn der Operation gestartet, so dass hier erste Artefakte nicht berücksichtigt wurden.

In einer weiteren Studie von Absalom et al. [3] wurde an 20 Patienten das closed-loop-System mit der TCI-Pumpe (Propofol) und dem BIS-Monitor (Version 3.3. Aspect Medical Systems) untersucht. Der BIS-Indexwert von 50 wurde in seiner Studie in einer größeren Spannweite von 40-65 erreicht. Der MDPE (-0,42% ± 2,1), MDAPE (5,6% ± 2,4) und Wobble (5,2% ± 2,9) waren kleiner bzw. besser als in unserer Studie, wurden aber im Rahmen der Oberflächenchirurgie für eine kürzere Regelungszeit (27,5 min) bestimmt. Verglichen mit Absaloms [4] und Struys et al. [172] Studien konnten wir folglich die doppelte Anzahl an Testdaten aufnehmen und unsere Ergebnisse der Hypnosetiefe-Regelung bekräftigen.

Mit Hilfe des Proportional-differential Reglers (PD) wurden bei Liu et al. [104] erstmalig die BIS-geregelte Narkose unter Propofol mit der manuell applizierten Propofolmenge verglichen. Sie teilten in ihrer Studie 164 Patienten in eine TCI-kontrollierte Gruppe (n = 81) und in eine vom PID-Regler kontrollierte Gruppe (n = 83) ein. Das Durchschnittsalter der ASA I-III Patienten lag in beiden Gruppen (56 ± 14 bzw. 60 ± 20 Jahre) über dem unserer Studie. Bei einem Ziel-BIS-Index zwischen 40 und 60 konnten Liu et al. zeigen, dass sich der BIS-Index in der closed-loop Gruppe in 89% ± 9 der Regelungsdauer stabiler verhielt als in der Gruppe mit der manuell gesteuerten Narkose (70% ± 21). Anhand der großen Patientenanzahl wird die Aussage über die Effektivität des closed-loop-Systems in der Anästhesie bekräftigt. Der MDPE (-3,3% ± 5,4), MDAPE (9,9% ± 3,4) sowie Wobble (8,1% ± 2,5) waren verglichen mit unserer Studie höher, aber kleiner als in ihrer manuell gesteuerten Anästhesie (MDPE -9,8% ± 11,0; MDAPE 15,5% ± 7,1; Wobble 9,2% ± 4,4). Schlussendlich untersuchten Liu et al. [104] ein achtmal größeres Patientenkollektiv. Verglichen mit ihrer Arbeit waren unsere

Patientenanzahl und die Auswahl an schwierigen, hämodynamisch instabilen Operationen geringer. Da in ihrer Studie auch intraoperativ Katecholamine oder Erythrozytenkonzentrate eingesetzt wurden, finden sich in dieser Regelung mehrere Fehlerquellen und somit eine eingeschränkte Vergleichbarkeit mit unserer Studie.

In ihrer Multicenter-Studie konnten Liu et al. [105] zeigen, dass anhand des von ihnen entwickelten PID-Reglers in 82% (SD 12) (MDPE -6,9% ± 6,4; MDAPE 11,4% ± 4,3; Wobble 8,7% ± 3,3) der Regelungsdauer die BIS-Indexwerte zwischen 40 und 60 geregelt wurden (gegenüber der Gruppe mit einer manuellen Steuerung 71% (SD 19). Auch der Propofolverbrauch war in ihrer geregelten Anästhesie mit durchschnittlich 4,7 ± 1,6 mg/kg KG/h niedriger als in der manuell geregelten Gruppe mit 5,0 ± 1,6 mg/kg KG/h. Ihre Ergebnisse können aber nicht mit unseren verglichen werden, da der BIS-Index in ihrer Studie einen größeren Spielraum aufwies (40-60). Auch das größere Patientenkollektiv von 83 Patienten schränkt den Vergleich mit unserer Studie ein.

In der Studie von Reboso et al. [134] wurde die Hypnosetiefe gleichfalls mit dem BIS-Index vom PI-Regler als einziger Kontrollparameter geregelt. Unabhängig vom PK/PD-Model nach Schnider et al. [145] wurden die aufgezeichneten Messdaten aus vorherigen Studien an die Regelung mit 24 Patienten (ASA I-II) eingesetzt und intraoperativ weiter anpasst. Anders als in unserer Studie regelte der PID-Regler den BIS-Index nicht auf 40, sondern auf 50; der Toleranzbereich lag zwischen 40 und 60. Weiterhin wurde - anders als in unserer Studie - automatisch zwischen der Einleitungsphase und der intraoperativen Phase gewechselt. Die Propofolmenge, der BIS-Qualitätsindex, das EMG und die Suppressionsrate wurden wie auch bei uns alle 5s abgelesen. In Situationen des Signalverlusts oder schlechter Signalqualität wurde, wie bei uns bis zu einem erneuten korrekten BIS-Signal die letzte Infusionsrate vom Regler bestimmt. Falls das Signal über eine Minute hinaus verloren ging wurde der Anästhesist akustisch alarmiert und auf ein offenes Anästhesiesystem im Sinne einer teilweisen manuellen Steuerung umgestellt. Die Propofoldosis wurde im Falle eines Systemausfalls und Übergangs auf eine manuelle Steuerung mit einer höheren

Dosis von 6mg/kg KG/h (2 mg/kg KG/h) appliziert. Anders als bei uns, wurde in Fällen eines BIS-Indexes von unter 30 der Perfusor gestoppt; bei BIS-Werten über 65 wurde zur Vermeidung einer Awareness ein Propofolbolus appliziert. Dieses Entscheidungsverfahren wurde von unserem PID-Regler übernommen, und trat während der Regelung in 2 Fällen (Pat.-Nr. 12 und 19) ein. Die closed-loop Regelung wurde mit 114min ± 57 (33-276) (129min ± 69) etwa gleich lang eingesetzt, und zeigte sowohl einen höheren MDPE von -1,62% (SD 4,72), wie auch einen höheren MDAPE von 11,03% (SD 3,93) und Wobble 10,23% (3,86). In 49% der Fälle wurde in einem Bereich von ± 10% um den BIS-Wert von 50 geregelt. In 66% der Fälle um ± 15% und in 83% der Fälle um ± 20% von 50. Diese Werte zeigen, dass in unserer Studie die Regelung des BIS-Indexes länger stabil geregelt werden konnte. Der durchschnittliche Propofolverbrauch lag bei 5,3 ± 1,8 mg/kg KG/h. In vier der 24 Fälle zeigten sich aufgrund elektrischer Geräte Oszillationen und BIS-Schwankungen zwischen 35 und 60.
Die beschriebenen Studien sind Studien, die das Prinzip des closed-loop-System gegenüber manueller Steuerung vergleichen und auf einen geringeren Medikamentenverbrauch hinweisen, aber keine Mehrgrößenregelung einsetzten und somit nicht mit unserer Studie verglichen werden können.

6.5.3 Mehrgrößenregelung

In den Studien von Liu et al [106] und Hemmerling et al. [70] wurden neben der Hypnosetiefe die Analgesie bzw. alle drei Parameter (Hypnosetiefe, Relaxation und Analgesie) parallel geregelt. Im folgenden werden diese Studien mit unserer Studie verglichen (Tabelle 11).

Tabelle 12: Studien zur Mehrgrößenregelung mit closed-loop-Systemen:

Studie	*n*	*REG-Dauer [min]*	*BIS-Ziel*	*MDPE ± SD [%]*	*MDAPE ± SD [%]*	*Wobble ± SD [%]*	*e* [%]*	*g* [%]*	*p* [%]*	*i* [%]*
Eig. Studie	20	129±69	40	0,3±1,8	6,8±3,5	6,3±2,9	65,5			5,7
Liu [106]	30	o.A.	M*50	-8	12	8				
Hemmerling [70]	40	143±57	45	-1,1±5,3	9,1±1,9	8,5±1,9	55	29	9	7

Abk.: Eig.= eigene; n = Anzahl der Patienten; REG-Dauer: mittlere Regelungsdauer; MDPE = median performance error; MDAPE = median absolute performance error;

Wobble = Median des absolut gewichteten Fehler; o.A. = ohne Angabe; M* = M-Entropy; e* = exzellent; g* = gut; p* = schwach; i* = unzureichend

Liu et al. [106] stellten in ihrer Arbeit einen dual-PID-Regler vor, der neben der Hypnosetiefe mit Propofol noch die Analgesie mit Remifentanil mittels TCI-Perfusoren regelte. Statt eines BIS-Indexes wurde die M-Entropy mit zwei Signalparametern eingesetzt. Die M-Entropy teilt sich in zwei Messparameter ein: das erste Signal war die "state entropy", die die Unregelmässigkeit der frontalen EEG Aktivität aufnahm und als ein weiteres Mass der Bewusstlosigkeit genutzt wurde. Der zweite Parameter war die "response entropy", die das EEG und die Fazialesmuskelaktivität im EMG aufzeichnete, und als ein Parameter für den Schmerz galt. Entsprechend der Differenz aus der Ziel M-Entropy von 50 und der gemessenen M-Entropy wurden Propofol und Remifentanil im Sinne des dualen-loop Systems über Pumpen geregelt. Am Ende wurden an 30 Patienten (56 Jahre; 36-71) ein MDPE von -8% (-12 - (-) 4; P = 0.016), ein MDAPE von 12% (10-18; P = 0.022) und ein Wobble von 8% (8-14; P = 0.40) erreicht. Der Global-Score (GBS) lag bei 25% (19-53; P = 0.043) und der prozentuale Anteil an der "state entropy" zwischen 40 und 60 lag bei 80% (60-85; P = 0.046). Ihre berechneten Ergebnisse waren, verglichen mit unseren höher, was zum einen auf eine höherer Fallzahl, aber auch auf eine feinere Abfrage der Hypnosetiefemessung im Sinne der "state" und "response entropy" schliesst, die zu mehr Abweichungen des Zielwertes führt. Dies zeigt sich in der Gesamteinschätzung und prozentualen Regelung der M-Entropy zwischen 40 und 60, die mit 80% niedriger ausfiel als bei uns mit 93%. Der Propofolverbrauch lag mit 4.1 (2.9-4.9) mg/ kg/ h ähnlich wie unser Verbrauch (4,35 mg/ kg/ h).

In der Studie von Hemmerling et al. [70] wurde die Hypnosetiefe (Propofol), Analgesie (Remifentanil) und neuromuskuläre Blockade (Rocuronium) mit dem „McSleepy^{TM}“ zur Einleitung, Hauptphase der Anästhesie und für die Aufwachphase bei 20 Patienten automatisiert kombiniert geregelt. Der McSleepy berechnete mit dem BIS-Zielwert von 45 den BIS-Fehler und den BIS-Trend (Differenz aus dem BIS-Ziel und dem BIS-Durchschnitt über die letzten 5 min.). Für die Analgesie und die Remifentanilabgabe wurde ein Schmerzscore genutzt [69], der aus den Parametern Herzfrequenz (HR) und dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) berechnet wurde. Die neuromuskuläre Blockade wurde über den

Phonomyographen und die TOF-Stimulation am M. adductor pollicis mit Rocuronium bolusweise mit 0,15mg/ kg geregelt. Für eine sichere Relaxometrie wurde ein Sicherheitsmodus festgelegt, der maximal alle 5 min einen Bolus applizieren liess und 20 min vor Chirurgieende die Bolusgabe stoppte. Das Durchschnittsalter lag ähnlich wie bei uns bei 54 ± 20 Jahren. Die durchschnittliche Regelungsdauer betrug 143 ± 57 min und war etwas länger als in unserer Studie. Der MDPE wurde zu -1,1% ± 5,3, der MDAPE zu 9,1% ± 1,9 und der Wobble mit 8,5% ± 1,9 berechnet. Da die Anzahl der Patienten der unsrigen entsprechen, können wir sagen, dass unsere Performance-Berechnungen nach Varvel et al. [179] geringer, und damit besser ausfielen und die Hypnosetieferegelung stabiler geregelt werden konnte.

Zusammenfassend können wir sagen, dass in 94% der gesamten Regelungsdauer unsere BIS-Indexwerte innerhalb der Toleranzgrenze ± 30%. lagen. Exzellente BIS-Indexwerte um 40 ± 10% erreichten wir mit 65% der gemeinsamen Regelungsdauer von Hypnosetiefe und neuromuskulärer Blockade (vs. 55% der Regelungsdauer in der Studie von Hemmerling et al. [70] mit einem Zielwert von 45). In nur 5,7% der Regelungsdauer (vs. 7% bei Hemmerling et al. [70]) lagen die BIS-Indexwerte ausserhalb der Streubreite von bis zu ± 30% um den BIS-Index von 40. Auch unser mittlerer Propofolverbrauch von 91,82 (SD 30,87) µg/kg/ KG/min bzw. 5,5 (SD 1,8) mg/kg/ KG/h ist mit dem von Hemmerling [70] 120 (SD 28) µg/kg KG/min, Liu [104] 4,40 (SD 1,8) mg/kg/ KG/h, und Struys et al. [172] 6,39 (SD 1,13) mg/kg/h vergleichbar.

Ein gewisser Nachteil unserer automatisierten Regelung der Hypnosetiefe war die Ableitung nur eines Parameters, der BIS-Index, was weitere klinische Aspekte vernachlässigte. Weiterhin führten die Oszillationen in zwei Fällen (Nr. 12 und 19) zu BIS-Schwankungen, die den Regler zu einer Neueinrichtung und Rückschritt auf den letzten Wert zwang. Weitere Untersuchungen im Sinne eines online-tunings wie der Einsatz von "adaptive time-delay"-Kompensationen, "predictive control" oder "artificial intelligence" Techniken sollten weiter untersucht werden [134].

6.5.4 Fehlerquellen

Da bei 2 Patienten Fehler in der EMG-Ableitung auftraten, mussten wir unsere Anzahl an Daten reduzieren. Bei erwartungsgemäß nur geringfügig variierenden Messwertunterschieden im Untersuchungsverlauf sind Untersuchungsergebnisse einer größeren Untersuchungspopulation weniger durch Ausreißer oder andere Störfaktoren beeinflussbar.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Aufgrund der zunehmend geforderten Wirtschaftlichkeit und kurzen Wechsel- und Überwachungszeiten wird die heutige Narkoseführung als „Fast-track“-Anästhesie verstanden [144]. Der Einsatz moderner Kommunikations- und Computertechnologien in Kombination mit neuen Pumpentechnologien könnte in Zukunft helfen, Hypnose, Relaxationsgrad und Schmerzintensität zu verifizieren, auf einem vorgegebenen, der Situation angepasstem Niveau zu stabilisieren und so die Regelungsqualität weiter zu verbessern.

Die Wechselwirkungen der einzelnen Anästhetika, die sich in den Vitalparametern bzw. im Patientenstatus widerspiegeln, müssen noch weiter erforscht werden. So sind detaillierte Erkenntnisse zum Wirkort der Anästhetika notwendig, inwieweit Hypnotikum und Analgetikum einander ergänzen und ob die Variationen verschiedener Parameter auf die gleiche Ursache zurückzuführen sind. Auf der technischen Seite müssen die schon mehrfach experimentell eingesetzten Reglersysteme noch den Nachweis für eine gute Signalqualität, den Einsatz sogenannter Plausibilitätskontrollen für das Erkennen möglicher Artefakte und eine bedienerfreundliche Handhabung aufweisen.

Für den zukünftigen Einbau eines Anästhesie-Regler-Systems an den Anästhesiearbeitsplatz ist die Entwicklung eines benutzerfreundlichen Systems sehr wichtig, da nur so der Anästhesist den wesentlichen Vorteil der Regelung erkennen kann.

In der vorliegenden Arbeit wurde das von der DFG-geförderte Projekt zur Entwickelung eines closed-loop Systems zur simultanen Kontrolle der Hypnosetiefe und neuromuskulären Blockade unter den Bedingungen einer Allgemeinanästhesie klinisch evaluiert. Trotz der möglichen Fehlerquellen, wie die kleine Anzahl an Patienten, weisen unsere Ergebnisse auf eine erfolgreiche Regelung der Hypnosetiefe und neuromuskulären Blockade hin. Hinsichtlich der Qualitätskontrollen bei Einzelkomponenten hat unser Mehrgrößenregler genauso gute Ergebnisse geliefert wie die bereits getesteten Einzelgeräte. Darüber hinaus lieferte unsere kombinierte Version aus Hypnosetiefe und neuromuskuläre Blockade einen weiteren Entwicklungsschritt im Bereich des closed-loop Verfahrens.

Verglichen mit der manuellen Steuerung beim open-loop System [80] können mit automatisierten Geräten basierend auf der Rückmeldung verschiedener Signale die Phasen inadäquater Kontrolle vermindert werden [172]. So können closed-loop Systeme die Anästhesiequalität verbessern [174], den Anästhesisten von wiederholten Tätigkeiten entlasten und gleichzeitig ein hohes Mass an Vigilanz während des ganzes Prozesses aufrechterhalten [134]. Beim closed-loop System konnte z.B. gezeigt werden, dass die Medikamentendosierung in Folge der individuellen Anpassung verglichen mit standardisierter, subjektiver Medikamentengabe geringer ausfällt {Janda, 2011 #891}, was dazu beitragen würde, das auf Dauer auch Medikamentenkosten eingespart werden könnten. Schlussendlich muss man sagen, dass das closed-loop System für den Anästhesisten intraoperativ ein zusätzliches Hilfsmittel ist. In der Folge muss der BIS-Index in einem klinischen Kontext betrachtet und nicht allein als Wert gesehen werden.

In der Praxis versprechen TCI Systeme modelbasierend im Sinne einer open-loop Regelung eine stabile und gleichmässige Medikamentenabgabe ohne grosse Interventionen des Anästhesisten [98]; eine verkürzte Einleitungszeit und Erholungsphase wurde nicht beschrieben. Aufgrund einer Modeldiskrepanz zwischen dem Populationsmodel und dem individuellen Patientenverhalten kann die Medikamentenverabreichung fehlerhaft sein [176]. Verglichen mit der Propofol- und Remifentanilabgabe nach dem TCI-Model nach Marsh und Schnider kann es in der Kombination beider Medikamente zu einer Unterdosierung der Plasmakonzentration kommen [184]. Das Problem ist die interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik, die sich in Studien zeigte [68]. Mehrere Studien haben den Einsatz des PID-Algorithmus im Sinne der closed-loop Anästhesie als eine praktikable Strategie gegenüber dem TCI zur Regelung der Hypnosetiefe beschrieben [3] [104] [172]. Ein Vorteil des PID-Reglers ist unter anderen die Regelung allein aus den gemessenen Signalen und die daraus berechnete Infusionsrate [134]. Darüber hinaus könnten Awareness-Phänome infolge einer Medikamentenunterdosierung, unzureichende neuromuskuläre Blockaden und eine Überdosierung aller eingesetzten Medikamente vermieden werden. Das vorgestellte simultane closed-loop-System ist gemäß unserer Auswertung ein klinisch-praktisches Instrument, das mit einer hohen Genauigkeit nahezu komplett

die Propofol- und Mivacurium-Infusionen während eines chirurgischen Eingriffs mittlerer Länge führen konnte. Folglich hat der Model-basierte Controller (MBC) für die kombinierte Aufrechterhaltung der Hypnosetiefe und neuromuskulären Blockade nun die gewünschte Stufe erreicht, dass er für den Anästhesisten eine Hilfe im klinischen Alltag sein kann.

In einer zukünftigen Studie soll aus den gewonnenen BIS-Werten und HRV-Daten ein Prototyp im Mess- und Regelungssystem entwickelt werden, der die Hypnosetiefe und Analgesie mit Hilfe eines closed-loop-Systems regeln soll (s. Abb. 18).

Es sind weitere Studien erforderlich, die das Outcome der Hochrisiko-Patienten unter dem closed-loop-System noch besser auswerten.

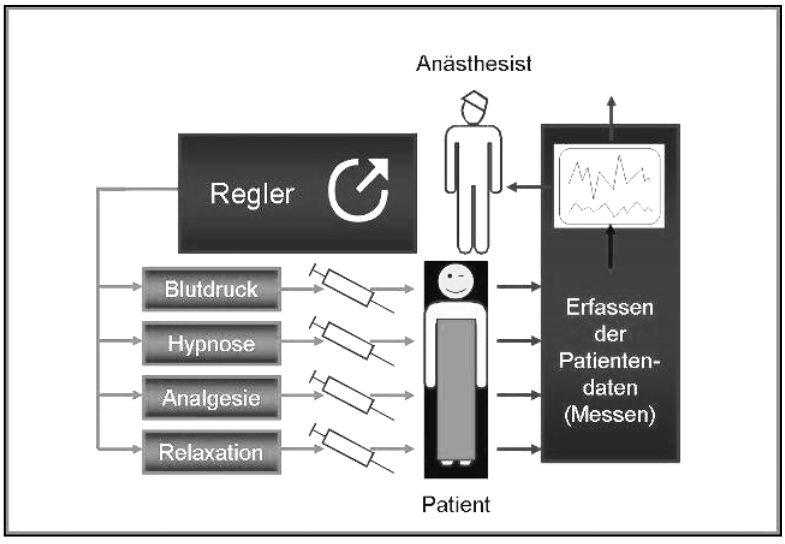

Abb. 18: Prototyp im Mess- und Regelungssystem

8 Literaturverzeichnis

[1] Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. Anesthesiology 2006; 104: 847-64

[2] Absalom A, Kenny G: Closed-loop control of anaesthesia using the bispectral index. 1999

[3] Absalom AR, Kenny GN: Closed-loop control of propofol anaesthesia using bispectral index: performance assessment in patients receiving computer-controlled propofol and manually controlled remifentanil infusions for minor surgery. Br J Anaesth 2003; 90: 737-41

[4] Absalom AR, Sutcliffe N, Kenny GN: Closed-loop control of anesthesia using Bispectral index: performance assessment in patients undergoing major orthopedic surgery under combined general and regional anesthesia. Anesthesiology 2002; 96: 67-73

[5] Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ, Kitz RJ: The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. Br J Anaesth 1975; 47: 570-4

[6] Alkire MT: Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. Anesthesiology 1998; 89: 323-33

[7] Andres AH, Walk CB, Meywirth E, Milkereit E: Awareness under remifentanil-propofol anaesthesia. Anaesthesist 2005; 54: 1000-4

[8] Apfelbaum JL: Mivacurium chloride administration by infusion. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 1995; 106: 55-7

[9] Aspect, Medical, System: Technical Overview: Bispectral Index, 1997

[10] Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, Samama CM: Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. Br J Anaesth 2005; 95: 622-6

[11] Bajorat J, Janda M, Simanski O, Schubert A, Pohl B, Hofmockel R: Klinischer Einsatz eines closed-loop-control-Systems zur Mehrgrössenreglung der neuromuskulären Blockade und der Hypnosetiefe., Automed Rostock, 2006

[12] Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE: Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia. Br J Anaesth 1999; 82: 827-30

[13] Bauer M, Bohrer H, Aichele G, Bach A, Martin E: Measuring patient satisfaction with anaesthesia: perioperative questionnaire versus standardised face-to-face interview. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 65-72

[14] Bauerle K, Greim CA, Schroth M, Geisselbrecht M, Kobler A, Roewer N: Prediction of depth of sedation and anaesthesia by the Narcotrend EEG monitor. Br J Anaesth 2004; 92: 841-5

[15] Beloiartsev A, Gableske S, Hubler M: Neuromuscular monitoring in patients with neuromuscular diseases. Options and needs. Anaesthesist 2009; 58: 731-41; quiz 742-3

[16] Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, Krintel JJ: Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41: 1095-1103

[17] Berkenbosch JW, Fichter CR, Tobias JD: The correlation of the bispectral index monitor with clinical sedation scores during mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit. Anesth Analg 2002; 94: 506-11; table of contents

[18] Besch G, Liu N, Samain E, Pericard C, Boichut N, Mercier M, Chazot T, Pili-Floury S: Occurrence of and risk factors for electroencephalogram burst suppression during propofol-remifentanil anaesthesia. Br J Anaesth 2011; 107: 749-56

[19] Bibian S, Dumont GA, Zikov T: Dynamic behavior of BIS, M-entropy and neuroSENSE brain function monitors. J Clin Monit Comput 2011; 25: 81-7

[20] Bischoff P, Rundshagen I: Awareness under general anesthesia. Dtsch Arztebl Int 2011; 108: 1-7

[21] Blues CM, Pomfrett CJ: Respiratory sinus arrhythmia and clinical signs of anaesthesia in children. Br J Anaesth 1998; 81: 333-7

[22] Boisseau N, Madany M, Staccini P, Armando G, Martin F, Grimaud D, Raucoules-Aime M: Comparison of the effects of sevoflurane and propofol on cortical somatosensory evoked potentials. Br J Anaesth 2002; 88: 785-9

[23] Botelho SY: Comparison of simultaneously recorded electrical and mechanical activity in myasthenia gravis patients and in partially curarized normal humans. Am J Med 1955; 19: 693-6

[24] Bouillon T, Schumacher P: Anesthesia Advisory Display. Adveanced Modelling and Control in Anesthesia., AMCA Monte Verita. Schweiz, 2005

[25] Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, Shafer SL: Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. Anesthesiology 2004; 100: 1353-72

[26] Bradlow HS, Uys PC, Rametti LB: On-line control of atracurium induced muscle relaxation. J Biomed Eng 1986; 8: 72-5

[27] Brocas E, Dupont H, Paugam-Burtz C, Servin F, Mantz J, Desmonts JM: Bispectral index variations during tracheal suction in mechanically ventilated critically ill patients: effect of an alfentanil bolus. Intensive Care Med 2002; 28: 211-3

[28] Bruhn J: Überwachung der Narkosetiefe. Köln, Deutsche Ärzte-Verlag, 2006

[29] Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Hoeft A, Bertaccini E, Shafer SL: Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of "anesthetic depth" during coadministration of propofol and remifentanil. Anesthesiology 2003; 98: 621-7

[30] Bruhn J, Schumacher PM, Bouillon TW: Effect compartment equilibration and time-to-peak effect. Importance of a pharmacokinetic-pharmacodynamic principle for the daily clinical practice. Anaesthesist 2005; 54: 1021-31

[31] Burkle H, Van Aken H: Muscle relaxants. New findings in a timeless theme. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2009; 44: 346-7

[32] Caton R: The electric currents of the brain. Brit Medical J 1875; 2

[33] Chen Z: The effects of isoflurane and propofol on intraoperative neurophysiological monitoring during spinal surgery. J Clin Monit Comput 2004; 18: 303-8

[34] Daunderer M, Schwender D: Depth of anesthesia, awareness and EEG. Anaesthesist 2001; 50: 231-41

[35] De Smet T, Struys MM, Neckebroek MM, Van den Hauwe K, Bonte S, Mortier EP: The accuracy and clinical feasibility of a new bayesian-based closed-loop control system for propofol administration using the bispectral index as a controlled variable. Anesth Analg 2008; 107: 1200-10

[36] Denai M, Linkens DA, Asbury A, MacLeod A, Gray W: Self-Tuning PID contral of atracurium-induced muscle relaxation in surgical patients., IEE Proceedings 1990. Band 137, pp 261-272

[37] Derighetti M, Frei C, Glattfelder AH, Zbinden AM: Modelbasierte Regelung in der Anästhesie., Automatisierungstechnik, 1999, pp 80-88

[38] Diamond SG, Davis OC, Howe RD: Heart-rate variability as a quantitative measure of hypnotic depth. Int J Clin Exp Hypn 2008; 56: 1-18

[39] Ding Y, Ying H, Shao S: Necessary conditions on minimal system configuration for general MISO Mamdani fuzzy systems as universal approximators. IEEE Trans Syst Man Cybern B Cybern 2000; 30: 857-64

[40] Doenicke A, Kugler J, Schellenberger A, Gurtner T: The use of electroencephalography to measure recovery time after intravenous anaesthesia. Br J Anaesth 1966; 38: 580-90

[41] Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN: Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. Br J Anaesth 1997; 78: 180-4

[42] Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW: Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. Anesthesiology 1999; 90: 1053-61

[43] Drover DR, Lemmens HJ, Pierce ET, Plourde G, Loyd G, Ornstein E, Prichep LS, Chabot RJ, Gugino L: Patient State Index: titration of delivery and recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology 2002; 97: 82-9

[44] Dubay R, Abu-Ayyad M, Hernandez JM: A nonlinear regression model-based predictive control algorithm. ISA Trans 2009; 48: 180-9

[45] Ellerkmann RK, Kreuer S, Wilhelm W, Wenningmann I, Roepcke H, Hoeft A, Bruhn J: The correlation of the bispectral index with propofol effect site concentrations is not altered by epochs indicated as artefact-loaded by narcotrend. J Clin Monit Comput 2004; 18: 283-7

[46] Evans M: Clinical signs and autonomic responses, consciousness, awarness and pain in general anaessthesia. Edited by Rosen M, Lunn J. London, Butterworth, 1987

[47] Fraser GL, Riker RR: Bispectral index monitoring in the intensive care unit provides more signal than noise. Pharmacotherapy 2005; 25: 19s-27s

[48] Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J: Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. Acta Anaesthesiol Scand 2007; 51: 789-808

[49] Fuchs-Buder T, Eikermann M: Residual neuromuscular blockades. Clinical consequences, frequency and avoidance strategies. Anaesthesist 2006; 55: 7-16

[50] Fuchs-Buder T, Fink H, Hofmockel R, Geldner G, Ulm K, Blobner M: Application of neuromuscular monitoring in Germany. Anaesthesist 2008; 57: 908-14

[51] Fuchs-Buder T, Mencke T: Neuromuscular monitoring. Anaesthesist 2001; 50: 129-38

[52] Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P: Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. Anesthesiology 1997; 87: 808-15

[53] Geldner G, Schwarz U, Ruoff M, Romeiser J, Lendl M, Schutz W, Georgieff M: Development of a new closed-loop system for controlling mivacurium-induced neuromuscular blockade. Anaesthesist 1999; 48: 157-62

[54] Gentilini A, Frei CW, Glattfedler AH, Morari M, Sieber TJ, Wymann R, Schnider TW, Zbinden AM: Multitasked closed-loop control in anesthesia. IEEE Eng Med Biol Mag 2001; 20: 39-53

[55] Gentilini A, Rossoni-Gerosa M, Frei CW, Wymann R, Morari M, Zbinden AM, Schnider TW: Modeling and closed-loop control of hypnosis by means of bispectral index (BIS) with isoflurane. IEEE Trans Biomed Eng 2001; 48: 874-89

[56] Gibbs F, Gibs E, Lennox W: Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. Arch Intern Med 1937; 60: 154

[57] Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. Anesthesiology 1997; 86: 836-47

[58] Goldmann L: Information-processing under general anaesthesia: a review. J R Soc Med 1988; 81: 224-7

[59] Graefe U: Evaluation des Bispektralen Index™ (BIS) zur Messung der Sedierungstiefe auf der Intensivstation. Dissertation. Medizinische Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, 2003

[60] Grouven U, Beger FA, Schultz B, Schultz A: Correlation of Narcotrend Index, entropy measures, and spectral parameters with calculated propofol effect-site concentrations during induction of propofol-remifentanil anaesthesia. J Clin Monit Comput 2004; 18: 231-40

[61] Guignard B: Monitoring analgesia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2006; 20: 161-80

[62] Hahn JO, Dumont GA, Ansermino JM: Closed-loop anesthetic drug concentration estimation using clinical-effect feedback. IEEE Trans Biomed Eng 2011; 58: 3-6

[63] Hans P, Bonhomme V, Born JD, Maertens de Noordhoudt A, Brichant JF, Dewandre PY: Target-controlled infusion of propofol and remifentanil combined with bispectral index monitoring for awake craniotomy. Anaesthesia 2000; 55: 255-9

[64] Hanzi P, Leibundgut D, Wessendorf R, Lauber R, Zbinden AM: Clinical validation of electromyography and acceleromyography as sensors for muscle relaxation. Eur J Anaesthesiol 2007; 24: 882-8

[65] Harvey A, Masland R: A method for study of neuromuscular transmission in man., John Hopkins Hosp Bull, 1941, pp 81-93

[66] Heier T, Steen PA: Assessment of anaesthesia depth. Acta Anaesthesiol Scand 1996; 40: 1087-100

[67] Heier T, Steen PA: Awareness in anaesthesia: incidence, consequences and prevention. Acta Anaesthesiol Scand 1996; 40: 1073-86

[68] Hemmerling TM: Automated anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 2009; 22: 757-63

[69] Hemmerling TM, Charabati S, Salhab E: The Analgoscore^{TM}: a novel score to monitor intraoperative nociception and its use for closed-loop application of remifentanil. Journal of Computers 2009; 4: 311-318

[70] Hemmerling TM, Charabati S, Zaouter C, Minardi C, Mathieu PA: A randomized controlled trial demonstrates that a novel closed-loop propofol system performs better hypnosis control than manual administration. Can J Anaesth 2010; 57: 725-35

[71] Hemmerling TM, Le N, Decarie P, Cousineau J, Bracco D: Total intravenous anesthesia with propofol augments the potency of mivacurium. Can J Anaesth 2008; 55: 351-7

[72] Hofmockel R: Quantitatives neuromuskuläres Monitoring mit simultaner Anwerndung der Mechano-, Elektro-, und Acceleromyographie. Habilitationsschrift. Medizinische Fakultät der Universität Rostock, 1997

[73] Hofmockel R, Benad G: Monitoring der neuromsukulären Blockade., 50 Jahre Muskelrelaxantien. Edited by Benad G, Hofmockel R. Berlin, Springer Verlag, 1992, pp 36-46

[74] Hofmockel R, Benad G, Jantschulev S: Comparison of neuromuscular blockade by mivacurium and atracurium. Anaesthesiol Reanim 1995; 20: 4-11

[75] Hoymork SC, Raeder J, Grimsmo B, Steen PA: Bispectral index, predicted and measured drug levels of target-controlled infusions of remifentanil and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence. Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 1138-44

[76] Huotari AM, Koskinen M, Suominen K, Alahuhta S, Remes R, Hartikainen KM, Jantti V: Evoked EEG patterns during burst suppression with propofol. Br J Anaesth 2004; 92: 18-24

[77] Iannuzzi M, Iannuzzi E, Rossi F, Berrino L, Chiefari M: Relationship between bispectral index, electroencephalographic state entropy and effect-site EC50 for propofol at different clinical endpoints. Br J Anaesth 2005; 94: 613-6

[78] Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, Howell S, Gan TJ, Sigl J, Ginsberg B, Glass PS: The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index. Anesth Analg 1998; 87: 949-55

[79] Janda M, Simanski O, Bajorat J, Pohl B, Noeldge-Schomburg GF, Hofmockel R: Clinical evaluation of a simultaneous closed-loop anaesthesia control system for depth of anaesthesia and neuromuscular blockade*. Anaesthesia 2011; 66

[80] Jastremski M, Jastremski C, Shepherd M, Friedman V, Porembka D, Smith R, Gonzales E, Swedlow D, Belzberg H, Crass R, et al.: A model for technology assessment as applied to closed loop infusion systems. Technology Assessment Task Force of the Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med 1995; 23: 1745-55

[81] Jeleazcov C, Schneider G, Daunderer M, Scheller B, Schuttler J, Schwilden H: The discriminant power of simultaneous monitoring of spontaneous electroencephalogram and evoked potentials as a predictor of different clinical states of general anesthesia. Anesth Analg 2006; 103: 894-901

[82] Johansen JW: Update on bispectral index monitoring. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2006; 20: 81-99

[83] Johansen JW, Sebel PS, Sigl JC: Clinical impact of hypnotic-titration guidelines based on EEG bispectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care. J Clin Anesth 2000; 12: 433-43

[84] Kähler R: Regelung in der Anästhesie - am Beispiel der Hynosetiefe und der kontrollierten Hypotension. Dissertation. Fakultät für Infromatik und Elektrotechnik. Universität Rostock., Februar 2006

[85] Kähler R, Janda M, Simanski O: Regelung einer tiefen Hypotension mit Natriumnitroprussid. Biomedizinische Technik 2004; 49: 348-349

[86] Kansanaho M, Olkkola KT: Performance assessment of an adaptive model-based feedback controller: comparison between atracurium, mivacurium, rocuronium and vecuronium. Int J Clin Monit Comput 1996; 13: 217-24

[87] Karow T, Lang-Roth R: Muskelrelaxantien, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Pulheim, Eigenverlag., 2004, pp 457-468

[88] Kaul H, Bahrti N: Monitoring Depth of Anesthesia. Indian J Anaesth 2002; 46: 323-332

[89] Kazama T, Ikeda K, Morita K: Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. Anesthesiology 1997; 87: 213-27

[90] Kenny GN, Mantzaridis H: Closed-loop control of propofol anaesthesia. Br J Anaesth 1999; 83: 223-8

[91] Kerssens C, Klein J, Bonke B: Awareness: Monitoring versus remembering what happened. Anesthesiology 2003; 99: 570-5

[92] Kim DW, Kil HY, White PF: The effect of noise on the bispectral index during propofol sedation. Anesth Analg 2001; 93: 1170-3

[93] Kissin I: Depth of anesthesia and bispectral index monitoring. Anesth Analg 2000; 90: 1114-7

[94] Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W: Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanil anesthesia. Anesthesiology 2003; 99: 34-41

[95] Lang C, Lukasewitz P, Wulf H, Geldner G: Plasma cholinesterase variations as a result of prolonged neuromuscular blockade. Review and problems encountered in two cases of prolonged neuromuscular blockade after muscle relaxation with succinylcholine as compared to mivacurium. Anaesthesist 2002; 51: 134-41

[96] Lehmann A, Thaler E, Boldt J: Is measuring the depth of anesthesia sensible? An overview on the currently available monitoring systems. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2001; 36: 683-92

[97] Lendl M, Schwarz UH, Romeiser HJ, Unbehauen R, Georgieff M, Geldner GF: Nonlinear model-based predictive control of non-depolarizing muscle relaxants using neural networks. J Clin Monit Comput 1999; 15: 271-8

[98] Leslie K, Clavisi O, Hargrove J: Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. Anesth Analg 2008; 107: 2089

[99] Linkens DA: Intelligent Control in Biomedicine, Taylor & Francis, 1994

[100] Linkens DA, Abbod MF: Medical Applications of Fuzzy Logic Control, World Scientific Series in Ronotics and Intelligent Systems. Edited by R VHB. Singapore, 2000, pp 293-311

[101] Linkens DA, Hacisalihzade SS: Computer control systems and pharmacological drug administration: a survey. J Med Eng Technol 1990; 14: 41-54

[102] Linkens DA, Mahfouf M, Asbury A, Gray W: Generalised Predictive Control applied to muscle relaxant anaesthesia., IEE Conference on Adaptive Control. Edinburgh, 1991

[103] Linkens DA MM: Generalised predictive control with feed forward (GPCF) for multivariable anaesthesia. Int J Control 1992; 56: 1039-1057

[104] Liu N, Chazot T, Genty A, Landais A, Restoux A, McGee K, Laloe PA, Trillat B, Barvais L, Fischler M: Titration of propofol for anesthetic induction and maintenance guided by the bispectral index: closed-loop versus manual control: a prospective, randomized, multicenter study. Anesthesiology 2006; 104: 686-95

[105] Liu N, Chazot T, Hamada S, Landais A, Boichut N, Dussaussoy C, Trillat B, Beydon L, Samain E, Sessler DI, Fischler M: Closed-loop coadministration of propofol and remifentanil guided by bispectral index: a randomized multicenter study. Anesth Analg 2011; 112: 546-57

[106] Liu N, Le Guen M, Benabbes-Lambert F, Chazot T, Trillat B, Sessler DI, Fischler M: Feasibility of closed-loop titration of propofol and remifentanil guided by the spectral M-Entropy monitor. Anesthesiology 2012; 116: 286-95

[107] Locher S, Stadler KS, Boehlen T, Bouillon T, Leibundgut D, Schumacher PM, Wymann R, Zbinden AM: A new closed-loop control system for isoflurane using bispectral index outperforms manual control. Anesthesiology 2004; 101: 591-602

[108] Lu CH, Man KM, Ou-Yang HY, Chan SM, Ho ST, Wong CS, Liaw WJ: Composite auditory evoked potential index versus bispectral index to estimate the level of sedation in paralyzed critically ill patients: a prospective observational study. Anesth Analg 2008; 107: 1290-4

[109] Luginbuhl M, Schnider TW: Detection of awareness with the bispectral index: two case reports. Anesthesiology 2002; 96: 241-3

[110] Lunze J: Einführung in die Mehrgrössenregelung, Zusammenfassung Regelungstechnik Mehrgrössensysteme Digitale Regelung 2, 5. Auflage. Berlin Heidelberg, Springer Verlag, 2008

[111] Mahfouf M, Linkens DA: Generalised predictive control and bioengineering. London ; Bristol, PA, Taylor & Francis, 1998

[112] Mahfouf M, Nunes CS, Linkens DA, Peacock JE: Modelling and multivariable control in anaesthesia using neural-fuzzy paradigms Part II. Closed-loop control of simultaneous administration of propofol and remifentanil. Artif Intell Med 2005; 35: 207-13

[113] Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN: Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth 1991; 67: 41-8

[114] Mason DG, Edwards ND, Linkens DA, Reilly CS: Performance assessment of a fuzzy controller for atracurium-induced neuromuscular block. Br J Anaesth 1996; 76: 396-400

[115] Mason DG, Ross JJ, Edwards ND, Linkens DA, Reilly CS: Self-learning fuzzy control with temporal knowledge for atracurium-induced neuromuscular block during surgery. Comput Biomed Res 1999; 32: 187-97

[116] Maybauer DM, Geldner G, Blobner M, Puhringer F, Hofmockel R, Rex C, Wulf HF, Eberhart L, Arndt C, Eikermann M: Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administrations of cisatracurium and rocuronium. Anaesthesia 2007; 62: 12-7

[117] Meretoja OA, Olkkola KT: Pharmacodynamics of mivacurium in children, using a computer-controlled infusion. Br J Anaesth 1993; 71: 232-7

[118] Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FH, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J: Propofol reduces perioperative remifentanil requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanil-propofol interactions. Anesthesiology 2003; 99: 347-59

[119] Michels K, Klawonn F, Kruse R: Fuzzy-Regelungen: Grundlagen, Entwurf, Analyse. Berlin, Springer Verlag, 2003

[120] Miller A, Sleigh JW, Barnard J, Steyn-Ross DA: Does bispectral analysis of the electroencephalogram add anything but complexity? Br J Anaesth 2004; 92: 8-13

[121] Moerman N, Bonke B, Oosting J: Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings. Anesthesiology 1993; 79: 454-64

[122] Mortier E, Struys M, De Smet T, Versichelen L, Rolly G: Closed-loop controlled administration of propofol using bispectral analysis. Anaesthesia 1998; 53: 749-54

[123] Mychaskiw G, Horowitz M: In response: False negative BIS? Maybe, maybe not! . Anesth Analg 2001; 93: 798-804

[124] Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT: Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. Lancet 2004; 363: 1757-63

[125] Nauheimer D, Geldner G: Neuromuscular monitoring: methods and machines. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2008; 43: 374-81; quiz 382

[126] Nimmaanrat S: Myoclonic movements following induction of anesthesia with propofol: a case report. J Med Assoc Thai 2005; 88: 1955-7

[127] Nunes CS, Mahfouf M, Linkens DA: A fuzzy relational classifier applied to depth of anaesthesia, The 7th UK Workshop on fuzzy systems. Bd.2. Sheffield, 2000

[128] Nunes CS, Mahfouf M, Linkens DA, Peacock JE: Modelling and multivariable control in anaesthesia using neural-fuzzy paradigms. Part I. Classification of depth of anaesthesia and development of a patient model. Artif Intell Med 2005; 35: 195-206

[129] Olkkola KT, Schwilden H, Apffelstaedt C: Model-based adaptive closed-loop feedback control of atracurium-induced neuromuscular blockade. Acta Anaesthesiol Scand 1991; 35: 420-3

[130] Pilgram B, Krombach J, Ladra A, Kampe S: "Relaxant" awake but still relaxed. Anaesthesist 2004; 53: 629-32

[131] Pohl B, Hofmockel R, Simanski O, Wende K, Lampe BP: Feedback control of muscle relaxation with a varying on-off controller using cisatracurium. Anaesthesist 2004; 53: 66-72

[132] Rampil IJ: A primer for EEG signal processing in anesthesia. Anesthesiology 1998; 89: 980-1002

[133] Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI: Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. Anesthesiology 1998; 89: 671-7

[134] Reboso JA, Mendez JA, Reboso HJ, Leon AM: Design and implementation of a closed-loop control system for infusion of propofol guided by bispectral index (BIS). Acta Anaesthesiol Scand 2012; 56: 1032-41

[135] Renna M, Venturi R: Bispectral index and anaesthesia in the elderly. Minerva Anestesiol 2000; 66: 398-402

[136] Roewer N, Thiel A: Taschenatlas der Anästhesie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2004, pp 181-184

[137] Roewer N, Thiel H: Taschenatlas der Anästhesie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2004, pp 178-180

[138] Ropcke H, Konen-Bergmann M, Cuhls M, Bouillon T, Hoeft A: Propofol and remifentanil pharmacodynamic interaction during orthopedic surgical procedures as measured by effects on bispectral index. J Clin Anesth 2001; 13: 198-207

[139] Ross JJ, Mason DG, Linkens DA, Edwards ND: Self-learning fuzzy logic control of neuromuscular block. Br J Anaesth 1997; 78: 412-5

[140] Russell IF, Lerou J: A similar BIS value does not mean a similar depth of anaesthesia. Br J Anaesth 2007; 99: 592; author reply 592-3

[141] Saboya Sanchez S MVA, Silva Obregon JA, Romera Ortega MA, Chamorro Jambrina C, La Torre Marco I, Camarero Jorge E: Monitoring of deep sedation. The BIS(R) monitor. Enferm Intensiva 2009; 20: 159-66

[142] Sakai T, Matsuki A, White PF, Giesecke AH: Use of an EEG-bispectral closed-loop delivery system for administering propofol. Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 1007-10

[143] Santanen OA, Svartling N, Haasio J, Paloheimo MP: Neural nets and prediction of the recovery rate from neuromuscular block. Eur J Anaesthesiol 2003; 20: 87-92

[144] Schmidt GN, Muller J, Bischoff P: Measurement of the depth of anaesthesia. Anaesthesist 2008; 57: 9-30, 32-6

[145] Schnider T, Minto C: Pharmacokinetic models of propofol for TCI. Anaesthesia 2008; 63: 206; author reply 206-7

[146] Schraag S, Flaschar J, Schleyer M, Georgieff M, Kenny GN: The contribution of remifentanil to middle latency auditory evoked potentials during induction of propofol anesthesia. Anesth Analg 2006; 103: 902-7

[147] Schreiber JU, Fuchs-Buder T: Neuromuscular blockades. Agents, monitoring and antagonism. Anaesthesist 2006; 55: 1225-35; quiz 1236

[148] Schultz A, Grouven U, Zander I, Beger FA, Siedenberg M, Schultz B: Age-related effects in the EEG during propofol anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 2004; 48: 27-34

[149] Schultz B, Kreuer S, Wilhelm W, Grouven U, Schultz A: The Narcotrend monitor. Development and interpretation algorithms. Anaesthesist 2003; 52: 1143-8

[150] Schumacher PM, Stadler KS, Wirz R, Leibundgut D, Pfister CA, Zbinden AM: Model-based control of neuromuscular block using mivacurium: design and clinical verification. Eur J Anaesthesiol 2006; 23: 691-9

[151] Schuttler: c.a.r.e, 1 Edition, 2004

[152] Schuttler J, Schwilden H, Stoekel H: Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. Practical implications. Anaesthesia 1983; 38 Suppl: 53-6

[153] Schwarz G, Litscher G: Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin, Wissenschaftliche Verlagsabteilung Abbott, 1998

[154] Schwender D, Daunderer M, Klasing S, Mulzer S, Finsterer U, Peter K: Monitoring intraoperative awareness. Vegetative signs, isolated forearm technique, electroencephalogram, and acute evoked potentials. Anaesthesist 1996; 45: 708-21

[155] Schwilden H, Kochs E, Daunderer M, Jeleazcov C, Scheller B, Schneider G, Schuttler J, Schwender D, Stockmanns G, Poppel E: Concurrent recording of AEP, SSEP and EEG parameters during anaesthesia: a factor analysis. Br J Anaesth 2005; 95: 197-206

[156] Schwilden H, Olkkola KT: Use of a pharmacokinetic-dynamic model for the automatic feedback control of atracurium. Eur J Clin Pharmacol 1991; 40: 293-6

[157] Schwilden H, Stoeckel H: Control and Automation in Anesthesia. Berlin, Springer Verlag, 1995

[158] Schwilden H, Stoeckel H, Schuttler J: Closed-loop feedback control of propofol anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans. Br J Anaesth 1989; 62: 290-6

[159] Scott D: Monitoring Consciousness, Using the Bispectral IndexTM During Anesthesia,. second Edition. Boulder, Covidien 2010: 7

[160] Shafer SL, Siegel LC, Cooke JE, Scott JC: Testing computer-controlled infusion pumps by simulation. Anesthesiology 1988; 68: 261-6

[161] Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J: Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. Clin Pharmacol Ther 1979; 25: 358-71

[162] Shieh JS, Fan SZ, Chang LW, Liu CC: Hierarchical rule-based monitoring and fuzzy logic control for neuromuscular block. J Clin Monit Comput 2000; 16: 583-92

[163] Sigl JC, Chamoun NG: An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. J Clin Monit 1994; 10: 392-404

[164] Simanski O: Regelung der neuromuskulären Blockadeverlaufs. Diplomarbeit. Institut für Automatisierungstechnik. Universität Rostock, 1996

[165] Simanski O: Entwicklung eines Systems zur Messung und Regelung der neuromuskulären Blockade und der Narkosetiefe. Dissertation. Universität Rostock, 2002

[166] Simanski O: Fuzzy controller design, Taylor Francis, 2006

[167] Simanski O, Drewelow W, Lampe B, Hofmockel R, Pohl B: Ein System zur Regelung der Relaxation, Fortschritt - Berichte VDI. Biotechnik- Medizintechnik. AUTOMED' 99 Beiträge zum Workshop "Automatisierungstechnische Verfahren für die Medizin". Band Reihe 17. Darmstadt, VDI, 1999, pp 39-40

[168] Smajic J, Praso M, Hodzic M, Hodzic S, Srabovic-Okanovic A, Smajic N, Djonlagic Z: Assessment of depth of anesthesia: PRST score versus bispectral index. Med Arh; 65: 216-20

[169] Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D, Smith LR, Canada AT, Glass PS: The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. Anesthesiology 1994; 81: 820-8; discussion 26A

[170] Smith WD, Dutton RC, Smith NT: Measuring the performance of anesthetic depth indicators. Anesthesiology 1996; 84: 38-51

[171] Stoeckel H, Schwilden H: Methods of automatic feedback regulation for anesthesia. Concepts and clinical use. Anasth Intensivther Notfallmed 1986; 21: 60-7

[172] Struys MM, De Smet T, Versichelen LF, Van De Velde S, Van den Broecke R, Mortier EP: Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus "standard practice" controlled administration. Anesthesiology 2001; 95: 6-17

[173] Struys MM, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJ, Mestach C, Mortier EP: Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. Anesthesiology 2002; 96: 803-16

[174] Struys MM, Mortier EP, De Smet T: Closed loops in anaesthesia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2006; 20: 211-20

[175] Suttmann H, Juhl G, Baur B, Morgenstern W, Doenicke A: Visual EEG analysis in controlling intravenous anesthesia using propofol. Anaesthesist 1989; 38: 180-8

[176] Ting CH, Arnott RH, Linkens DA, Angel A: Migrating from target-controlled infusion to closed-loop control in general anaesthesia. Comput Methods Programs Biomed 2004; 75: 127-39

[177] Tunstall ME: Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section. Br Med J 1977; 1: 1321

[178] Uys PC, Morrell DF, Bradlow HS, Rametti LB: Self-tuning, microprocessor-based closed-loop control of atracurium-induced neuromuscular blockade. Br J Anaesth 1988; 61: 685-92

[179] Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL: Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. J Pharmacokinet Biopharm 1992; 20: 63-94

[180] Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B: Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. Anesthesiology 2003; 99: 9-17

[181] Vuyk J, Lim T, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG: The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. Anesthesiology 1995; 83: 8-22

[182] Wang DY, Pomfrett CJ, Healy TE: Respiratory sinus arrhythmia: a new, objective sedation score. Br J Anaesth 1993; 71: 354-8

[183] Widman G, Schreiber T, Rehberg B, Hoeft A, Elger CE: Quantification of depth of anesthesia by nonlinear time series analysis of brain electrical activity. Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics 2000; 62: 4898-903

[184] Wietasch JK, Scholz M, Zinserling J, Kiefer N, Frenkel C, Knufermann P, Brauer U, Hoeft A: The performance of a target-controlled infusion of propofol in combination with remifentanil: a clinical investigation with two propofol formulations. Anesth Analg 2006; 102: 430-7

[185] Wilhelm B, Kreuer: Das interpretierte EEG als Überwachungsverfahren in der Anästhesiologie. Anästhesiologie Intensivmedizin 2003; 44: 15

[186] Wilhelm W, Buchinger H, Biedler A, Altmann S, Larsen R, Kreuer S: Influence of gender on propofol consumption and recovery times. Anaesthesist 2005; 54: 567-74

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Mehrgrößenregelung am Patienten [54]..... 9
Abb. 2: Übersichtsmodell der Mehrgrößenregelung 16
Abb. 3: Blockschaltbild des closed-loop Anästhesie-Kontroll-Systems. 17
Abb. 4: Anästhesie-Arbeitsplatz. 18
Abb. 5: Blockschaltbild der NMB- Regelung.....20
Abb. 6: EMG-Stimulator (Biometer-Myotest) und EMG-Elektroden 21
Abb. 7: Blockschaltbild der Hypnosetieferegelung. 23
Abb. 8: BIS-Monitor A-2000 intraoperativ. 24
Abb. 9: Monitor mit DAO- Control- Programm und BIS-Index.....25
Abb. 10: Das durchschnittliche EMG in $T1/T1_0$-Werte. 29
Abb. 11: intraoperativer Verlauf der NMB bei Patient-Nr. 17 30
Abb. 12: intraoperativer Verlauf der NMB bei Patient-Nr. 12 30
Abb. 13: Übersicht der Regelungszeiten im Zielbereich ($T1/T1_0$ ± 10%/ ± 30%).....31
Abb. 14: intraoperativer Verlauf der Hypnosetiefemessung bei Patient Nr. 7 35
Abb. 15: intraoperativer Verlauf der Hypnosetiefemessung bei Patient Nr. 12 35
Abb. 16: Übersicht der durchschnittlichen Anästhesie- und Regelungsdauer.....37
Abb. 17: Beispielhafter Verlauf der Mehrgrößenregelung bei Patient Nr. 20. 38
Abb. 18: Prototyp im Mess- und Regelungssystem 62

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dosierungen des modifizierten 2-Punkt-Reglers [164] 22
Tabelle 2: Übersicht aller operativen Eingriffe: 27
Tabelle 3: mittlere EMG in T1/T10 (EMG-Mean), EMG-MDPE[%], EMG-MDAPE[%] und EMG-Wobble[%] 28
Tabelle 4: Übersicht des Mivacuriumverbrauchs aller Patienten. 32
Tabelle 5: Übersicht über BIS-Mean, BIS-SD, BIS-MDPE[%], BIS-MDAPE[%] und BIS-Wobble[%] der einzelnen Patienten.....33
Tabelle 6: Übersicht über die mittleren BIS-Indexwerte der einzelnen Patienten (Mean), und deren Schwankungen von ± 10% bzw. ± 30% um den Ziel-BIS-Index 40 innerhalb der Regelungsdauer. 34
Tabelle 7: Minimal-, Maximal- und mittlerer Propofolverbrauch der einzelnen Patienten..36
Tabelle 8: Anästhesie- und Regelungsdauer. 37
Tabelle 9: Gütekriterien der gemeinsamen Regelung. 38
Tabelle 10: Übersicht der Studien zur Regelung der neuromuskulären Blockade. 52
Tabelle 11: Studien zur Regelung der Hypnosetiefe mit closed-loop-Systemen:.....53
Tabelle 12: Studien zur Mehrgrößenregelung mit closed-loop-Systemen:.....56
Tabelle 13: Demografische Daten der Patienten.....79

Tabelle 13: Demografische Daten der Patienten

Pat-Nr.	Operation	Fachgebiet	Geschlecht	Alter	Gewicht [kg]	Größe [cm]	BMI
1	Sigmaresektion	VC	M	56	104	172	35,2
2	Herniotomie	VC	W	67	81	163	30,5
3	Rektumresektion	VC	M	58	69	168	24,4
4	Restthyroidektomie	VC	W	52	80	165	29,4
5	Rekonstruktionacetabulum	TR	M	40	94	186	27,2
6	Osteosynthese: OSG-Fraktur	TR	W	41	85	175	27,8
7	Tibiakopfosteotomie	TR	M	38	80	180	24,7
8	Rektumresektion	VC	M	46	92	187	26,3
9	Pankreaskopfresektion	VC	M	63	60	173	20,0
10	Whipple-Operation	VC	M	46	87	184	25,7
11	Hemihepatektomie	VC	W	37	62	168	22,0
12	Ileostomarückverlagerung	VC	M	54	84	170	29,1
13	OP nach Frey	VC	M	49	80	176	25,8
14	OP nach Frey	VC	W	59	78	170	27,0
15	Osteosynthese:Tibiafraktur	TR	M	30	60	168	21,3
16	Osteosynthese: OSG-Fraktur	TR	W	43	90	170	31,1
17	Whipple-Operation	VC	M	34	55	180	17,0
18	Hemihepatektomie	VC	W	41	46	170	15,9
19	Pankreaskopfresektion	VC	W	56	80	170	27,7
20	Osteosynthese: OSG-Fraktur	TR	M	36	85	175	27,8
MW				**47**	**77,6**	**173,5**	**25,8**
SD				10	14,6	6,8	4,7
MD				46	80,0	171,0	26,7

Abk.: VC = Viszeralchirurgie; TR = Traumachirurgie; M = männlich; W = weiblich; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MD = Median

9 Thesen

Thema:
Mehrgrößenregelung von neuromuskulärer Blockade und Hypnosetiefe in der klinischen Anästhesie

(1) Regelungssysteme in der Anästhesie dienen der computergestützten Dosierung von Anästhetika als Ergebnis der Erfassung und Verarbeitung von Parametern, die die wichtigsten Komponenten einer Narkose beschreiben.

(2) Von entscheidender Bedeutung für die Effektivität eines Closed-loop-Regelungssystems sind die Genauigkeit und die Reproduzierbarkeit des gemessenen physiologischen Signals, das im Rahmen der Regelung als kontrollierter Parameter (Regelgröße) dienen soll.

(3) Die vorliegende Arbeit beschreibt erstmals die klinische Anwendung einer simultanen computergestützten Dosierung sowohl eines Hypnotikums als auch eines Muskelrelaxanz in einem geschlossenen Regelkreis.

(4) Zur BIS-gesteuerten Regelung der Hypnosetiefe wurde mit dem propofolbasierten Fuzzy-System ein auf Expertenwissen basierendes Regelungssystem ohne zugrunde liegendes mathematisches Modell realisiert und erfolgreich eingesetzt.

(5) Die mivacuriumbasierte Regelung der neuromuskulären Blockade konnte unter Verwendung eines elektromyographisch ermittelten T1-Wertes als Regelgröße mittels GPC-Controller erfolgreich eingesetzt werden.

(6) Die vorgestellte Arbeit demonstriert anhand der Untersuchung von 20 Patienten die hohe Genauigkeit des entwickelten Systems bei der Aufrechterhaltung eines geforderten, auf dem BIS basierenden

Hypnoseniveaus sowie eines auf dem EMG basierenden neuromuskulären Blockadeverlaufes.

(7) Die Performance des vorgestellten Mehrgrößenreglers weist im Vergleich zu den anderen in der Literatur publizierten Regelungskreisen eine mindestens vergleichbare, in einigen Parametern jedoch bessere Regelgüte auf.

(8) Der errechnete, im Rahmen der Mehrgrößenregelung zur Aufrechterhaltung einer 90%igen neuromuskulären Blockade erforderliche durchschnittliche kontinuierliche Mivacurium-Verbrauch lag unterhalb der in der Literatur angegebenen Dosierungen und lässt eine positive Interaktion in der gemeinsamen Regelung von Hypnosetiefe und neuro-muskulärer Blockade vermuten.

(9) Das vorgestellte Regelungssystem erlaubt eine klinisch praktikable, nahezu völlig automatisierte kombinierte Propofol- und Mivacurium-Applikation während mittellanger chirurgischer Eingriffe bei akzeptablem technischen Aufwand und hoher Patientensicherheit.

(10) Entscheidendes Kriterium für die zukünftige sinnvolle Implementierung anästhesiologischer Regelungstechnik wird die Bereitstellung anwenderfreundlicher Systeme für ausgewählte Aufgaben sein, um die potenziellen Vorteile des Einsatzes von Regelungstechnik in der Anästhesie zu demonstrieren und umfangreich nutzbar machen zu können.

10 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich. dass diese Arbeit vorher weder an der medizinischen Fakultät der Universität Rostock noch an einer anderen wissenschaftlichen Einrichtung zum Zwecke der Promotion eingereicht wurde.
Ferner erkläre ich. dass ich die eingereichte Dissertation selbstständig verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Ittigen, 2013 Danny Mann

11 Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rainer Hofmockel für die Vergabe, Unterstützung und Realisierung dieser Arbeit. Ich danke allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe, namentlich Dr. Matthias Janda, Dr. Jörn Bajorat, Prof. Dr. Olaf Simanski, und Dr. Agnes Schubert.

Frau Prof. Dr. Gabriele Nöldge-Schomburg möchte ich für die Möglichkeit an Ihrer Klinik zu promovieren danken.

Spezieller Dank gilt dem Vater im Himmel, meiner Frau Justyna, meiner Familie, Dr. Rolf Wymann, Volker Hartwich, Norbert Sigmond, und besonders meiner Oma, die mich des Öfteren zur Arbeit motiviert hat.