

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Anaesthesiologie der Technischen Universität München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. F. Kochs)

**Können Medikamenteninformationen und hämodynamische  
Parameter eine Aussage über den Bewusstseinszustand während  
Allgemeinanästhesie liefern?**

**Untersuchung einer multizentrischen Studie**

Eva-Christine Pichlmaier

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs
2. Priv.-Doz. Dr. K. J. Wagner

Die Dissertation wurde am 31.01.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 19.11.2014 angenommen.

Meinem Mann und meinen Kindern

# Inhaltsverzeichnis

<b>VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>5</b>
<b>I. EINLEITUNG .....</b>	<b>7</b>
I.1 Intraoperative Wachheit .....	7
Inzidenz.....	7
Risikofaktoren.....	8
Folgen inadäquater Narkoseführung.....	9
Klinische Routine.....	10
I.2 Quantifizierung der hypnotischen Komponente der Anästhesie.....	13
Klinische Parameter .....	13
Elektroenzephalogramm .....	15
Akustisch evozierte Potentiale .....	19
Narkosemonitore und kommerzielle Indizes .....	20
Kritik an den „etablierten“ EEG-Monitorsystemen .....	22
Neue EEG-Parameter – eine Übersicht.....	24
I.3 Fragestellung und Hypothese .....	25
<b>II. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>28</b>
II.1 Studienablauf, Messparameter und Datenakquirierung .....	29
II.2 Datenselektion.....	32
II.3 Auswahl der Standardparameter .....	33
Demographische Informationen und gemessene Standardparameter .....	33
Demographische Informationen, gemessene Standardparameter und Medikamenteninformationen .....	34
II.4 Indexgenerierung.....	35
<b>III. AUSWERTUNG .....</b>	<b>37</b>
III.1 Vorhersagewahrscheinlichkeit und $P_K$ -Analyse.....	37
<b>IV. ERGEBNISSE.....</b>	<b>39</b>
IV. 1 Demographische Daten .....	39
IV.2 Standardparameter.....	40
IV.3 Multiparametrische Ansätze.....	45
<b>V. DISKUSSION .....</b>	<b>48</b>
V.1 Beurteilung klinischer Parameter – eine Herausforderung .....	49

V.2	Auswertung: Takagi Sugeno Kang Modell.....	51
V.3	Parameterauswahl.....	51
	Die Herzratenvariabilität.....	53
V.4	Datensatz .....	56
V.5	Ergebnisse .....	57
V.6	Bewertung auf klinischen Parametern basierender, multiparametrischer Indizes ....	59
V.7	Ausblick .....	62
<b>VI.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>64</b>
<b>VII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>67</b>
<b>IX.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>80</b>

## Verzeichnis der Abkürzungen

Abkürzung	Legende
AAI	A-line-ARX-Index, basiert auf AEP
AEP	Akustisch evoziertes Potential
ANS	Autonomes Nervensystem
ApEn	Approximate Entropy
ASA	ASA-Klassifikation der American Society of Anesthesiologists
AT1	EEG-Kanal; Platzierung der Elektrode an der linken Temporalregion, zwischen lateralem Augenwinkel und oberem Ohrrand.
AUC	Area Under The Curve
BAEP	Brainstem Auditory Evoked Potentials
BIS	Bispektralindex, Index des Aspect A-2000-Monitors
BSPP	Burst Suppression-Muster im EEG
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CP <sub>50</sub>	Half Maximal Propofol Blood Concentration
CSI	Index des Danmeter Cerebral State Monitor
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
F7 (EEG-Elektrode)	EEG-Kanal; Erde, Elektrodenposition nach dem international normierten 10-20-System
Fpz (EEG-Elektrode)	EEG-Kanal; Referenz, Elektrodenposition nach dem international normierten 10-20-System
HF-power	High Frequency Power; Parameter der HRV
HRV	Heart Rate Variability, Herzratenvariabilität
HRVtot (total HRV power)	Total HRV Power, Parameter der HRV
Hz	Hertz
kg	Kilogramm
LF/HF-ratio	Low Frequency/High Frequency-Ratio, linearer Parameter der HRV
LF-power	Low Frequency Power, linearer Parameter der HRV
LLAEP	Late Latency Auditory Evoked Potentials
LOC	Loss Of Consciousness
M2 (EEG-Elektrode)	EEG-Kanal; Platzierung der Elektrode am rechten Mastoid
MAC	Minimal Alveolar Concentration
MAC <sub>40</sub>	MAC bei Lebensalter = 40 Jahre
mbar	Millibar
MCS	Multi Center Study, multizentrische Studie
MLAEP	Middle Latency Auditory Evoked Potentials,
ms	Millisekunden

---

NCT	Index des Narcotrend-Monitors
NN-Intervall	Intervall zwischen zwei R-Zacken im EKG
N <sub>2</sub> O	Stickoxydul („Lachgas“)
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OAA/S	Observers' s Assessment of Alertness and Sedation Scale
PeEn	Permutationsentropie
P <sub>K</sub>	P <sub>K</sub> -Wert, Vorhersagewahrscheinlichkeit
PRST-Score	Pressure, Heart rate, Sweating, Tear Production; Score zur Beurteilung von „Narkosetiefe“ anhand klinischer Parameter
RE, SE	Response Entropy, State Entropy, Indizes des Datex-Ohmeda Entropy Module
REM (rapid eye movement)	Rapid Eye Movement
ROC	Receiver Operating Curve
ROC	Return Of Consciousness
RR	Riva-Rocci, syn. für Blutdruckmessung
s	Sekunde
SDNN	Standardabweichung des NN-Intervalls, statistischer Parameter der HRV
SEF95 (Spektrale Eckfrequenz)	Spektrale Eckfrequenz, EEG-Parameter
TSK	Takagi Sugeno Kang Fuzzy Modell; syn. für berechnete Indizes
VLF-power	Very Low Frequency Power, linearer Parameter der HRV
Vol.%	Volumenprozent
WSMF	Weighted Spectral Median Frequency
μV	Mikrovolt

---

# I. Einleitung

## *I.1 Intraoperative Wachheit*

Eine Operation trotz erwarteter Allgemeinanästhesie bei vollem Bewusstsein zu erleben stellt für jeden Patienten eine erschreckende Vorstellung dar. Hinzu kommt das Gefühl der Hilflosigkeit, sich nicht bemerkbar machen zu können, da aufgrund der Muskelrelaxierung keinerlei motorische (Re-)Aktion möglich ist. Ein Beispiel bietet der Fall einer Patientin, über den unter anderem ein deutsches Wochenmagazin (Prenzel, H. 2008) berichtete. Während einer Bauchoperation wird die Patientin plötzlich wach, nimmt die chirurgischen Manipulationen nicht nur wahr, sondern empfindet hierbei auch große Schmerzen, ohne dies dem Chirurgen oder Anästhesisten mitteilen zu können.

### **Inzidenz**

Drei große prospektive Studien mit jeweils mehr als 10.000 Patienten konnten zeigen, dass sich bereits in der heutigen Zeit die Inzidenz intraoperativer Wachheit mit Erinnerung (Awareness) auf sehr niedrigem Niveau befindet: Im Rahmen des postoperativen Qualitätsmanagements erfasste eine australische Studie die Inzidenz von Wachheit mit Erinnerung (Myles, P. S., Williams, D. L. et al. 2000). Gezielt nach postoperativer Erinnerung an Wachheit während Allgemeinanästhesie suchten Studien, deren Daten aus den USA (Sebel, P. S., Bowdle, T. A. et al. 2004) und Skandinavien (Sandin, R. H., Enlund, G. et al. 2000) stammen. Eine Häufigkeit von 0,1-0,2% aller Allgemeinanästhesien wurde im Rahmen dieser Studien beschrieben [zitiert nach (Schneider, G. 2009)]. Eine deutlich niedrigere Inzidenz gibt eine neuere US-amerikanische Studie eines großen regionalen medizinischen Zentrums an fast 90.000 Patienten an. Hier fanden sich lediglich 6 Fälle intraoperativer Wachheit mit Erinnerung (Pollard, R. J., Coyle, J. P. et al. 2007), dies entspricht einer Inzidenz von 0,0068%. Lediglich einer dieser Patienten berichtete über das Gefühl von Hilflosigkeit und extremen Schmerzen während des Eingriffs. Eine spanische Untersuchung zeigte erst eine Gesamtinzidenz von 1%. Nachdem jedoch Hochrisikopatienten ausgeschlossen worden waren und nach wiederholten Befragungen wurde das Ergebnis auf eine Häufigkeit von 0,6% korrigiert (Errando, C. L., Sigl, J. C. et al. 2008). Kinder schienen zunächst einer prospektiven Studie zufolge häufiger von Awareness betroffen zu sein, zu 0,8% (Davidson, A. J., Huang, G. H. et al. 2005), diese Angaben konnten jedoch von den

gleichen Autoren in einer Folgestudie nicht bestätigt werden (Davidson, A. J., Sheppard, S. J. et al. 2008).

Awareness mit Erinnerung an die Episode ist demnach ein eher seltenes Phänomen. Angewandt auf die vom Statistischen Bundesamt geschätzte Anzahl von jährlich 10 Millionen Allgemeinanästhesien in Deutschland bedeutet dies jedoch, dass bei einer Inzidenz von 0,1-0,2% jährlich 10.000-20.000 Patienten von intraoperativer Wachheit betroffen sind und selbst optimistische Einschätzungen von 0,0068% Inzidenz führen zu einer Anzahl von 680 jährlich betroffenen Patienten [vgl. hierzu (Schneider, G. 2009)].

### **Risikofaktoren**

Intraoperative Wachheit tritt zwar selten auf, es sind jedoch Risikofaktoren für das Auftreten dieses Phänomens bekannt, die von der Task Force „Intraoperative Awareness“ der American Society of Anesthesiologists veröffentlicht wurden [(American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness 2006), zitiert nach (Schneider, G. 2009)]. Diese können sowohl patienten- als auch operationsbedingt auftreten und werden im Folgenden kurz zusammengefasst:

- 1.) Anamnestiche Risikofaktoren für Wachheit mit expliziter Erinnerung
  - Einnahme/Missbrauch von Drogen (bspw. Benzodiazepine, Opioide, etc.)
  - Awareness in der Vorgeschichte
  - Berichtete/erwartete schwierige Intubation
  - Chronische Schmerzpatienten (hohe Opioidgabe)
  - ASA Status IV oder V
  - Eingeschränkte hämodynamische Reserve
  - Grad der Ängstlichkeit
  - Negative Erfahrungen mit Anästhesie
  
- 2.) Operative Risikofaktoren für Wachheit mit expliziter Erinnerung
  - Kardiochirurgischer Eingriff
  - Sectio caesarea
  - (Poly-)Trauma
  - Notfalleingriff
  - Geringe Anästhetikadosierung unter Paralyse
  - Anwendung von Muskelrelaxantien während Aufrechterhaltung der Narkose
  - Lachgas-Opioid-Anästhesie

## **Folgen inadäquater Narkoseführung**

Intraoperative Wachheit ist ein Phänomen, das nicht nur jenseits normaler menschlicher Erfahrungsbereiche liegt und eine akute Belastungssituation für den Betroffenen darstellt. Es ist auch postoperativ mit Folgen verbunden, angefangen von verzögerter postoperativer Rekonvaleszenz bis hin zu der Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung (ICD-10 F 43.1), verbunden mit alptraumhaften Nachhallerinnerungen, Persönlichkeitsveränderungen, Angstzuständen und Rückzug aus der Gesellschaft (Lenz, C., Bildfors, K. et al. 2002; Moerman, N., Bonke, B. et al. 1993; Ostermann, J. E., Hopper, J. et al. 2001). Awareness ist damit eine zwar seltene, aber für den einzelnen schwerwiegende Komplikation einer Allgemeinanästhesie.

Weniger öffentlichkeitswirksame, nichtsdestotrotz vermeidenswerte unerwünschte Nebenwirkungen einer zu flachen Narkose sind eine unerwünschte hämodynamische Reizantwort, autonome und adrenerge Stressreaktionen und intraoperative Bewegungen des Patienten.

Ein überhöhter Verbrauch von Narkosemitteln sichert einerseits eine adäquate „Narkosetiefe“, kann allerdings zu hämodynamischer Instabilität führen, zu einer prolongierten Aufwachphase und zu einer verzögerten Verlegung aus dem Aufwachraum. Es werden negative Auswirkungen auf die postoperative 1-Jahres-Mortalität diskutiert (Monk, T. G., Saini, V. et al. 2005), andere Studien legen eher eine neuroprotektive Wirkung tiefer Narkose nahe (An, J., Fang, Q. et al. 2011; Farag, E., Chelune, G. J. et al. 2006). Insgesamt sind die Auswirkungen einer zu großen „Narkosetiefe“ nicht sicher einschätzbar.

Junge, gesunde Patienten sind in der Regel in der Lage, hämodynamische Schwankungen aufgrund wechselnder Anästhetikadosierungen zu kompensieren. Ältere, polymorbide Patienten bieten eine gänzlich andere Herausforderung: Häufig leiden sie unter kardiovaskulären Erkrankungen wie koronarer Herzerkrankung, arteriellem Hypertonus oder Verkalkungen der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Gefäße. Ihr Blutdruck sollte aufgrund dieser Vorerkrankungen eher in höheren Bereichen liegen, um eine hinreichende Perfusion der betroffenen Endstrombahn zu gewährleisten. Bei diesen Patienten ist eine Tendenz zu verminderter Gabe von Narkosemitteln zu beobachten, um das Blutdruck-Zielniveau zu erreichen und zu halten. Auch unter diesen Voraussetzungen ist jedoch die Bewusstlosigkeit und die Analgesie des Patienten zu erhalten, um intraoperative Wachheit zu vermeiden.

Betrachtet man die demographische Entwicklung unserer Gesellschaft, ist die letztgenannte Patientengruppe diejenige, die in den letzten Jahren den größten Zuwachs erhalten hat. Aus aktuellen Prognosen für die weitere demographische Entwicklung unserer Gesellschaft wird ersichtlich, dass eine weitere Zunahme dieser Bevölkerungsgruppe zu erwarten ist (Statistisches Bundesamt 2009) und ihrer adäquaten perioperativen Betreuung eine wachsende Bedeutung zukommen wird.

Wünschenswert wäre es daher, ein Verfahren zu entwickeln, das die „Narkosetiefe“ des Patienten exakt bestimmt. Hierdurch ließen sich unerwünschte Über- und Unterdosierungen von Anästhetika vermeiden und die damit verbundenen Folgen für Klinik und Patienten ersparen. Die Qualität intraoperativer Patientenversorgung würde so um ein Wesentliches verbessert.

### **Klinische Routine**

Eine ausreichende Narkose ist dem aktuellen Kenntnisstand nach durch vier Teilkomponenten gekennzeichnet [(Schmidt, G. N., Bischoff, P. 2004), zitiert nach (Lücke-Janssen, D. 2008)]:

(1) Schmerzlosigkeit (Analgesie), (2) Ausschaltung von Bewusstsein und Erinnerungsvermögen (Hypnose und Amnesie), (3) Minderung oder Ausschaltung der Reflexaktivitäten (Areflexie) und (4) Entspannung der Muskeln (Relaxation).

Eine Schwierigkeit bei der Vermeidung von Über- bzw Unterdosierung von Anästhetika und der damit verbundenen Folgen ist, dass es bis zum jetzigen Zeitpunkt keinen Parameter gibt, mit dessen Hilfe sich die hypnotische Komponente der Narkose zuverlässig vorhersagen ließe. Die Bewusstlosigkeit des Patienten bei Allgemeinanästhesie ist kein Alles-oder-Nichts-Phänomen, vielmehr handelt es sich um verschiedene Bewusstseins- bzw. hier Bewusstlosigkeitszustände, die ineinander übergehen.

Ob der Übergang zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit hierbei als Kontinuum aufzufassen ist, oder als Sprung im Sinne eines On-Off-Phänomens, ist noch nicht eindeutig geklärt (Alkire, M. T., Hudetz, A. G. et al. 2008). Weiterhin sind die Mechanismen, die die hypnotische Komponente der Anästhesie hervorrufen, Gegenstand heutiger Forschung (Alkire, M. T., Asher, C. D. et al. 2009; Alkire, M. T., Haier, R. J. et al. 2000; Alkire, M. T., McReynolds, J. R. et al. 2007; Haggmann, P., Cammoun, L. et al. 2008; Kaisti, K. K., Metsahonkala, L. et al. 2002; Schneider, G., Kochs, E. F. 2007; Velly, L. J., Rey, M. F. et al. 2007; White, N. S., Alkire, M. T. 2003). Jedoch sind die Endpunkte dieser Skala besser bekannt und lassen sich in eine Quantifizierung einbeziehen. Der Loss Of Consciousness

(LOC) ist definiert als der Punkt, an dem der Patient sein Bewusstsein verliert, also der Beginn der Skala. Zur Festlegung des zweiten Endpunktes eignet sich die Ableitung des Elektroenzephalogramms (EEG) mit der Erkennung eines Burst Suppression-Musters (BSPP) im EEG, das ein Zeichen für tiefe Bewusstlosigkeit darstellt. Die Stadien zwischen beiden Endpunkten lassen sich bis heute weder zeitlich noch quantitativ voneinander abgrenzen. Im klinischen Alltag bedient sich der Anästhesist daher einiger Parameter, die in Kombination betrachtet die „Narkosetiefe“ klinisch einschätzen lassen.

Über das Standardmonitoring des Patienten gewinnt der Anästhesist intraoperativ Informationen über die vegetative Situation des Patienten: Messung kardiovaskulärer Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung des Blutes, respiratorischer Parameter wie Beatmungsdruck und Atemgaskonzentrationen bei maschineller Ventilation bzw. Atemfrequenz und Atemzugvolumen bei spontaner Ventilation.

Wie Guedel in den 1930er Jahren (Guedel, A. E. 1937) lässt sich der Narkosearzt auch heute noch zur Einschätzung der Dosierung von Hypnotika von vegetativen, autonomen Zeichen des Patienten leiten:

Hierzu zählen Herz-Kreislaufreaktionen des Patienten, Schwitzen, Patientenbewegungen, falls keine Relaxantien gegeben wurden, Tränenfluss, Pressen des Patienten sowie die Rückkehr zur Spontanatmung (Cullen, D. J., Eger, E. I. et al. 1972). Diese in Abhängigkeit von der „Narkosetiefe“ des Patienten quali- wie quantitativ unterschiedlichen Surrogatparameter sind als Reizantwort auf den chirurgischen Stimulus zu verstehen.

Die subjektive Einschätzung desselben nutzt der Anästhesist weiterhin als Zusatzinformation zur Einschätzung des Anästhetikabedarfs des Patienten. Es ist bekannt, dass durch einen chirurgischen Schmerzreiz die Bewusstlosigkeit des Patienten abflachen kann, so dass der Anästhesist die Narkose medikamentös vertiefen muss (Prys-Roberts, C. 1987). Als Beispiel sei hier der Hautschnitt genannt, einer der größten gesetzten Reize während der Operation, der Auslöser einer deutlichen hämodynamischen Reizantwort ist (Zbinden, A. M., Petersen-Felix, S. et al. 1994). Andere Situationen, wie beispielsweise gegen Ende der Operation Subkutan- und Kutannaht, werden als nicht besonders schmerzhaft eingeschätzt. Hier wird die Anästhetikakonzentration reduziert, ohne dass der Patient Anzeichen zeigen würde, diese Phase bewusster wahrzunehmen.

Weiterhin ist sich der Anästhesist bewusst, als wie hoch die zu einem bestimmten Zeitpunkt applizierte Dosierung von Anästhetika einzuschätzen ist. In den 60er Jahren wurde das Konzept der minimalen alveolären Konzentration volatiler Anästhetika (MAC) entwickelt

(Eger, E. I., Saidmann, L. J. et al. 1965), welches die Abhängigkeit der Wirkung eines Pharmakons von seiner Dosis bzw. Konzentration darstellt. Definitionsgemäß ist der MAC-Wert diejenige alveoläre Narkosegaskonzentration im Atemgemisch mit reinem O<sub>2</sub>, bei der 50% der Patienten auf einen definierten Schmerzreiz, eine Hautinzision, keine Abwehrreaktion mehr zeigen. Er ist somit ein Maß für die Wirkungsstärke eines Inhalationsanästhetikums. Tab. I.1 bietet einen Überblick über MAC-Werte älterer und gängiger Anästhetika.

<b>Volatiles Anästhetikum</b>	<b>1 MAC entspricht (in 100% O<sub>2</sub>)</b>
Desfluran	6,0 Vol.%
Enfluran	1,7 Vol.%
Halothan	0,8 Vol.%
Isofluran	1,2 Vol.%
N <sub>2</sub> O (Stickoxydul)	105 Vol.%
Sevofluran	2,0 Vol.%

Tab. I.1: Auflistung von MAC-Werten verschiedener volatiler Anästhetika (Karow, T., Lang-Roth, R. 2006)

Der MAC-Wert volatiler Anästhetika ist abhängig vom Alter des Patienten. Der altersabhängige MAC lässt sich mit Hilfe eines exponentiellen Modells nach W. W. Mapleson (Mapleson, W. W. 1996) bestimmen:

$$\text{MAC}_{\text{alterskorrigiert}} = \text{MAC}_{40} \cdot 10^{-0,00269 \cdot (\text{Alter} - 40)}$$

MAC<sub>40</sub> entspricht dem MAC-Wert bezogen auf ein Alter von 40 Jahren.

Zur Verbesserung der klinischen Anwendbarkeit ihrer Erkenntnisse entwickelten Nickalls und Mapleson auch Grafiken, mit deren Hilfe altersabhängige MAC-Werte für verschiedene volatile Anästhetika abgelesen werden können (Nickalls, R. W., Mapleson, W. W. 2003).

Als Entsprechung zum MAC für intravenöse Anästhetika ist die CP<sub>50</sub> (*engl.* Half Maximal Propofol Blood Concentration) festgelegt worden, diejenige Konzentration eines Medikamentes am Wirkort, bei der bei 50% der Patienten keine Abwehrbewegungen auf einen Hautschnitt mehr vorhanden sind (Smith, C., McEwan, A. I. et al. 1994).

Kritisch anzumerken ist hier, dass beide Größen Abwehrbewegungen des Patienten als die Endgröße zur Bestimmung einer adäquaten „Narkosetiefe“ definieren. Untersuchungen an Tiermodellen (Ratten und Ziegen) haben jedoch zeigen können, dass die Unterdrückung von Bewegungen durch Anästhetika auf spinaler Ebene geschieht und nicht etwa auf zerebraler Ebene (Antognini, J. F., Schwartz, M. D. 1993; Rampil, I. J. 1994; Rampil, I. J., Mason, P. et al. 1993). Mittlerweile konnte geklärt werden, in welcher Region des Rückenmarks

Bewegungslosigkeit durch Allgemeinanästhesie vermittelt wird (Jinks, S. L., Bravo, M. et al. 2008). Es ist daher zweifelhaft, dass beide Größen, sowohl MAC als auch  $EC_{50}$ , eine tatsächliche Aussage über die „Narkosetiefe“ treffen können, zumal die für die Hypnose relevante Veränderung kortikaler Aktivität über die genannten Definitionen nicht wiedergegeben werden kann.

Unter der Vorstellung, dass eine tiefere Narkose für die Unterdrückung spinaler Reflexe als für den Zustand der Bewusstlosigkeit benötigt wird, wird aufgrund der Einfachheit und Nichtinvasivität der Messung der endexpiratorischen Narkosegaskonzentration insbesondere der MAC als eine Größe eingesetzt, um den Bedarf des Patienten an Narkosegas einzuschätzen.

Sämtliche „indirekte“ Informationen über den Bewusstseinszustand des Patienten in Allgemeinanästhesie werden so vom Anästhesisten kontinuierlich erfasst. In einer Art Zusammenschau kommt der Anästhesist über die Gewichtung einzelner Komponenten, die auf Wissen und Erfahrung beruht, zu einer klinischen Einschätzung der „Narkosetiefe“ des Patienten. Er kann dementsprechend die Dosierung von Anästhetika überprüfen und an die Anforderungen der jeweiligen Situation anpassen.

## ***1.2 Quantifizierung der hypnotischen Komponente der Anästhesie***

### **Klinische Parameter**

Untersuchungen zur Quantifizierung von „Narkosetiefe“ anhand klinischer Parameter haben sich bisher nur auf einige wenige beschränkt: Bei physiologischer Atmung wie auch bei maschineller Beatmung von Patienten kommt es zu Veränderungen der intrathorakalen Druckverhältnisse und damit zu Änderungen des Blutrückstroms zum Herzen. Dies verursacht Schwankungen der Herzfrequenz, die sogenannte respiratorische Sinusarrhythmie. Pomfrett et al. nutzten die Messung des Ausprägungsgrades der respiratorischen Sinusarrhythmie als Indikator für eine unterschiedliche „Narkosetiefe“ bei verschiedenen hohen Dosierungen von Narkosemedikamenten. So konnte nachgewiesen werden, dass Veränderungen des Ausprägungsgrades der respiratorischen Sinusarrhythmie mit Veränderungen des EEG korrelieren (Pomfrett, C. J. D., Barrie, J. R. et al. 1993; Pomfrett, C. J. D., Sneyd, J. R. et al. 1994).

Der von Evans ermittelte PRST-Score (s. Tab. I.2) umfasst immerhin vier vegetative Parameter (P = Pressure, R = Heart Rate, S = Sweating, T = Tear Production) und bewertet diese mit Punkten zwischen 0 und 2 [(Evans, J. M. 1987), vgl. hierzu (Dauderer, M., Schwender, D. 2001)]. Überschreitet die Summe der Score-Punkte einen Wert von mehr als 2 wird dies als ein Zeichen einer zu flachen Allgemeinanästhesie angesehen.

Parameter	Veränderung	Bewertung (in Punkten)
Syst. arterieller Blutdruck	Anstieg um < 15mmHg	0
	Anstieg um 15-30mmHg	1
	Anstieg um >30mmHg	2
Herzfrequenz	Anstieg um < 15 Schläge/min	0
	Anstieg 15-30 Schläge/min	1
	Anstieg > 30 Schläge/min	2
Schweißsekretion	Haut trocken	0
	Haut feucht	1
	Schweißtropfen sichtbar	2
Tränenfluss	Kein Tränenfluss erkennbar	0
	Tränenfluss im geöffneten Auge	1
	Tränen aus geschlossenem Auge	2

Tab. I.2: PRST-Score (Pressure, Heart rate, Sweating, Tear production). Ein PRST-Wert größer 2 weist auf eine zu flache Allgemeinanästhesie hin (Evans, J. M. 1987), zitiert nach (Dauderer, M., Schwender, D. 2001)

Obwohl Evans in seinem Score auch Schweißproduktion und Tränenfluss berücksichtigt, konnte in einer von Russell durchgeführten Studie während Kombinationsanästhesie mit einem Benzodiazepin und einem Opioid keine relevante Korrelation zwischen gezielten motorischen Reaktionen und PRST-Score festgestellt werden (Russel, I. F. 1993).

Skala	Klinische Zeichen
5	Prompte Antwort nach Ansprache in normaler Lautstärke
4	Lethargische Antwort auf Ansprache in normaler Lautstärke
3	Antwort erst nach lauter/wiederholter Ansprache
2	Antwort erst nach mäßigem Schütteln
1	Antwort erst nach schmerzhaftem Kneifen
0	Keine Antwort auch nach schmerzhaftem Kneifen

Tab. I.3: Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale (OAA/S) (Chernik, D. A., Gillings, D. et al. 1990), zitiert nach (Schmidt, G. N., Müller, J. et al. 2008)

Nicht nur in der Anästhesie, sondern auch in der Intensivmedizin werden klinische Zeichen zur Beurteilung der Sedierungstiefe intubierter und beatmeter Patienten herangezogen. Zwei häufig angewendete Skalen sind die *Observers's Assessment of Alertness and Sedation Scale (OAA/S)* (Chernik, D. A., Gillings, D. et al. 1990) und der *Ramsay-Score* (Ramsay, M.,

Savege, T. et al. 1974) (s. Tab. I.3 und I.4). Beide Skalen lassen sich für die Abschätzung tiefer Narkosetiefestadien nicht verwenden, zumal sie als Endpunkt den eigentlichen Beginn adäquater intraoperativer „Narkosetiefe“ wählen – „keine Antwort [des Patienten] auch nach schmerzhaftem Kneifen“.

Skala	Klinische Zeichen
6	Tiefes Koma (keine Antwort auch nach schmerzhaftem Kneifen)
5	Narkose (träge Schmerzreaktion auf Schmerzreize)
4	Tiefe Sedierung (öffnet Augen auf laute Ansprache nicht, prompte Reaktion auf Schmerzreize)
3	Schlafend, aber kooperativ (öffnet Augen auf laute Ansprache oder Berührung)
2	Wach, kooperativ, Beatmungstoleranz
1	Agitiert, unruhig, ängstlich
0	Wach, orientiert

Tab. I.4: Ramsay-Score (Ramsay, M., Savege, T. et al. 1974), zitiert nach (Schmidt, G. N., Müller, J. et al. 2008)

### Elektroenzephalogramm

In jüngerer Zeit ist neben der Beurteilung klinischer Parameter die nicht invasive Ableitung von EEG und evozierten Potentialen zur Bestimmung adäquater „Narkosetiefe“ in den Vordergrund getreten.

Elektrophysiologische Aktivitätsänderungen kortikaler Zellen verursachen Potentialschwankungen an der Kopfoberfläche. Durch die Summierung dieser inhibitorischen und exzitatorischen Potentiale und ihrer spezifischen räumlichen Anordnung entstehen Potentialänderungen, die sich mit an der Kopfoberfläche angebrachten Elektroden messen lassen. Das daraus erzeugte EEG bildet auf diese Weise die spontane elektrische Aktivität kortikaler und kortexnaher Neurone ab, bezieht jedoch aufgrund der bestehenden Verbindungen zum Thalamus auch Informationen tieferliegender Bereiche des Gehirns mit ein [vgl. hierzu und im Folgenden (Jordan, D. 2010)].

Die Ableitung des EEG erfolgt zumeist nach dem international normierten 10-20-System (s. Abb. I.1). Mit Hilfe eines der Kopfgröße angepassten Liniengitters wird hierbei die Elektrodenposition in einem 10%- bzw. 20%-Raster der Gesamtlänge festgelegt. Auf diesem Gitter können mehr oder weniger Elektroden angeordnet werden, die zugleich die Anzahl der EEG-Kanäle bestimmen. Bei speziellen Anforderungen, beispielsweise im Rahmen neurologischer Fragestellung bezüglich der Lokalisation von Signalquellen, kann die Messung mehrerer Kanäle sinnvoll sein.

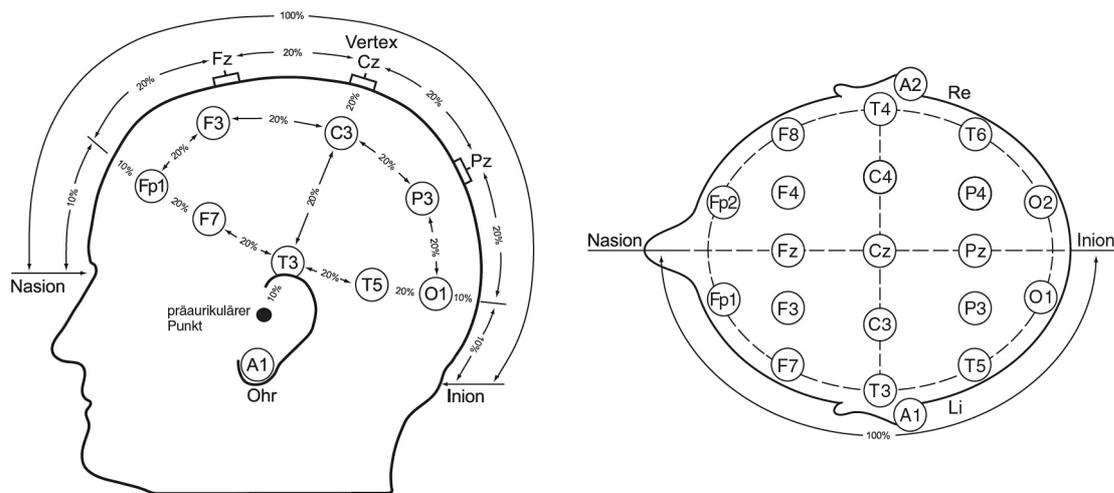


Abb. I.1: International normiertes 10-20-System zur Positionierung der Elektroden für die EEG-Ableitung (Quelle: Schreiber & Tholen Medizintechnik GmbH), zitiert nach (Jordan, D. 2010)

Im Rahmen der Überwachung von Sedierungsgrad in der Intensivmedizin oder für das Narkosemonitoring wird auf einige wenige Ableitungen zurückgegriffen, da eine eher globale Messung der Aktivität des Kortex ausreicht. Zudem ist im klinischen Arbeitsablauf eine einfache und schnelle Handhabung des Monitorings erforderlich, so dass hier ein gutes Aufwands-Nutzen-Ergebnis erzielt werden kann.

Zur quantitativen Analyse kann das EEG in Frequenzbänder eingeteilt werden (s. Tab. I.5). Bestimmte Bewusstseins- bzw. Aktivierungszustände sind häufig vom Auftreten typischer EEG-Frequenzen begleitet. Die Übergänge zwischen den Frequenzbändern sind allerdings fließend, sowohl in Bezug auf Frequenz als auch auf Amplitude. Ihre funktionelle Bedeutung ist bisher weitgehend unklar. Vielmehr wird heute angenommen, dass das EEG als Ganzes die neuronale Dynamik spezifischer Zustände beschreibt.

Frequenzband bzw. Wellentyp	Frequenzbereich(Hz)	Amplitudenbereich ( $\mu$ V)	Region des stärksten Auftretens
Delta ( $\delta$ )	0,5-4	20-200	Variabel
Theta ( $\theta$ )	5-7	5-100	Frontal, temporal
Alpha ( $\alpha$ )	8-13	5-100	Okzipital, parietal
Beta ( $\beta$ )	14-30	2-20	Präzentral, frontal

Tab. I.5: Die klassische Einteilung der Frequenzbänder des EEG (Lindsley, D. B., Wicke, J. D. 1974)

Eine Erweiterung dieser klassischen Einteilung der Frequenzen um zwei Bänder, sowohl im hochfrequenten als auch im niedrigfrequenten Bereich, stellen die erst später hinzugenommenen  $\gamma$ -Wellen (30-60/s) und der Sub- $\delta$ -Bereich (<0,5/s) dar (Schmidt, G. N., Müller, J. et al. 2008).

Bereits 1937 fielen Unterschiede im EEG bei der Veränderung des menschlichen Bewusstseinzustandes auf. Loomis et al. beschrieben unterschiedliche EEG-Muster, die während des Einschlafens von Probanden auftraten und teilten sie in 5 klar voneinander abgrenzbare Stadien (A-E) ein (Davis, H., Davis, P. A. et al. 1937; Loomis, A. L., Harvey, E. N. et al. 1937). In diesem Versuch wurde auf eine medikamentöse Schlafinduktion verzichtet, das Augenmerk lag hier auf dem „natürlichen“ Prozess des Einschlafens. Die Skala wurde kontinuierlich überarbeitet und von Kugler um Unterstadien erweitert (Kugler, J. 1981) (s. Tab. I.6).

<b>Narkosestadium</b>	<b>EEG-Kriterium (Frequenz/Amplitude)</b>
A	Alpha-Wellen dominant
B0	Theta-Wellen niedrig, Alpha vereinzelt
B1	Theta-Wellen niedrig bis mittelhoch
B2	Theta-Wellen mittelhoch, Delta spärlich
C0	Theta-Wellen hoch 30% der Zeit
C1	Theta-Wellen hoch 50% der Zeit
C2	Theta-Wellen langsam, fest, kontinuierlich
D0	Delta-Wellen bis 30% der Zeit
D1	Delta-Wellen bis 50% der Zeit
D2	Delta-Wellen bis 80% der Zeit
E0	Delta-Wellen kontinuierlich
E1	Delta-Wellen sehr langsam und hoch
F	Burst Suppression

Tab. I.6: Narkosestadieneinteilung nach Kugler (Kugler, J. 1981)

Praktisch nutzen der Narkosetiefemonitor Narcotrend (MT Monitor Technik, Bad Bramstedt) und seine Vorgänger diese Einteilung zur Festlegung verschiedener Narkosestadien (Kreuer, S., Wilhelm, W. 2006).

Unter Allgemeinanästhesie abgeleitete EEGs zeigen für unterschiedliche Anästhetika charakteristische, meist dosisabhängige EEG-Veränderungen. Das Spontan-EEG des entspannten und gesunden Menschen im Wachzustand ist gekennzeichnet von einer hohen Frequenz bei niedriger Signalamplitude. Bei ansteigenden endexpiratorischen Konzentrationen volatiler Anästhetika bzw. ansteigenden Serumkonzentrationen intravenöser Anästhetika kommt es dosisabhängig zu einer Zunahme der EEG-Amplitude bei gleichzeitiger Verlangsamung der EEG-Frequenzen. In hohen Dosierungen führt dies bis zu

einem Nulllinien-EEG – einem vollständig reversiblen Zustand, der auch „kortikale Stille“ genannt wird. Zuvor tritt ein Burst Suppression-Muster (BSPP) im EEG auf, das gekennzeichnet ist durch ein beinahe isoelektrisches Nulllinien-EEG (Suppression), intermittierend unterbrochen von einem Signal hoher Energie in unterschiedlichen Bändern (Burst) (Clark, D. L., Rosner, B. S. 1973; Gugino, L. D., Chabot, R. J. et al. 2001; Huotari, A. M., Koskinen, M. et al. 2004; Kortelainen, J., Koskinen, M. et al. 2008).

Die Veränderungen des EEG unter Allgemeinanästhesie sind spezifisch für das jeweils verwendete Anästhetikum. Abbildung I.2 zeigt EEG-Signalbeispiele, die bei Monoanästhesie mit Propofol typischerweise auftreten.

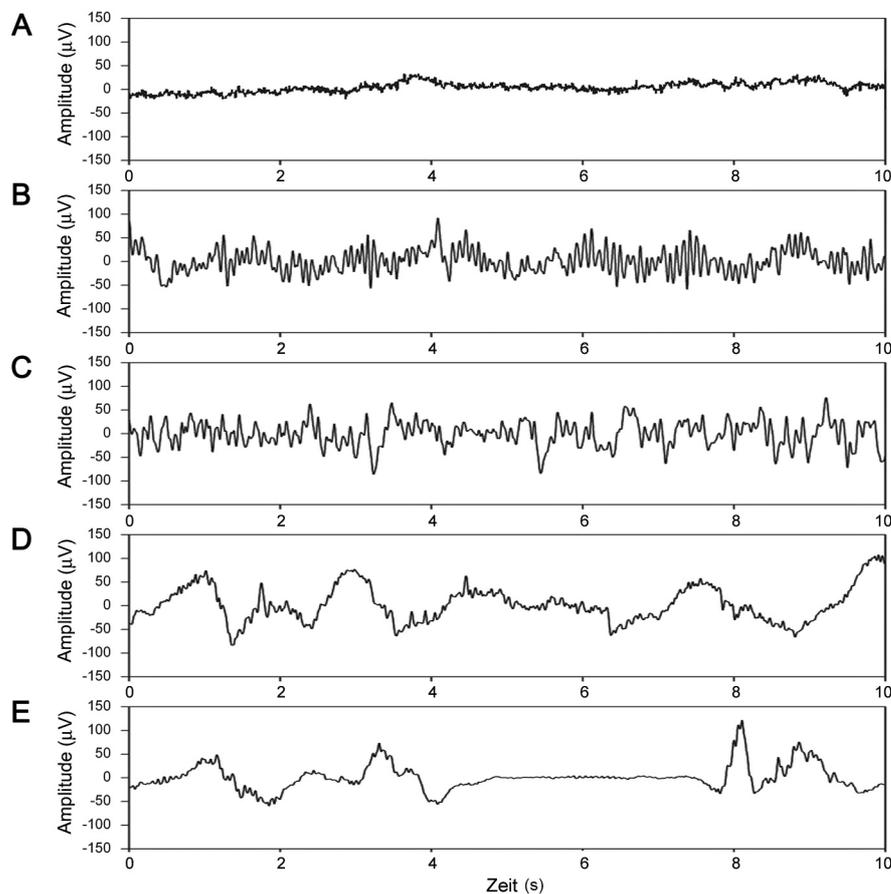


Abb. I.2: EEG-Signal unter Monoanästhesie mit dem Hypnotikum Propofol (je 10 s Länge). Die unterschiedlichen Phasen sind gut voneinander abgrenzbar. (A) Wachheit, ausgeprägte  $\beta$ -Aktivität, (B) Bewusstseinsverlust, ausgeprägte  $\alpha$ -Aktivität, (C) und (D) zwei Phasen zwischen (B) und (E) mit dominanter  $\theta$ - und  $\delta$ -Aktivität, (E) BSPP mit alternierenden Burst- und Suppression-Signalen, zitiert nach (Jordan, D. 2010)

Bei Verwendung von Ketamin sind paradoxe EEG-Veränderungen zu beobachten: Hier kommt es zu einer Steigerung der Aktivität im  $\beta$ - und  $\theta$ -Band bei gleichzeitiger Aktivitätsabnahme der langsamen  $\delta$ -Wellen. Bei Lachgas hingegen wird eine Bewusstlosigkeit ohne kortikale EEG-Veränderungen als möglich angesehen: Hauptwirkorte von Lachgas sind Hirnstamm und Rückenmark, kortikal besitzt Lachgas nur eine geringe Wirkung [vgl. hierzu (Schmidt, G. N., Müller, J. et al. 2008)].

Eine Beurteilung des EEGs zur Überwachung der hypnotischen Komponente der Allgemeinanästhesie ist für den Ungeübten somit schwierig und potenziell fehlerbehaftet. Um auf die wertvollen Hinweise, die das EEG über den Bewusstseinszustand des Patienten enthält, dennoch nicht verzichten zu müssen, ist es ein vermehrtes Anliegen geworden, automatisierte Verfahren zu entwickeln, die mittels geeigneter Datenverarbeitung die Informationen des EEGs auch für den neurologisch wenig spezialisierten Anästhesisten zugänglich und verständlich machen. Auf verschiedene dieser Verfahren wird im Folgenden gesondert eingegangen.

### **Akustisch evozierte Potentiale**

Akustisch evozierte Potentiale (AEP) entstehen als zentrale Reizantwort auf definierte akustische Reize (Klickgeräusche über Kopfhörer). Im Gegensatz zum EEG, das als Summe inhibitorischer und exzitatorischer Potentiale auf der Kopfoberfläche die Aktivität kortikaler und kortexnaher Neurone (und deren Verbindungen zum Thalamus) abbildet, enthält die Messung der AEP Informationen über tiefer liegende Bereiche des Gehirns. AEP lassen sich aus dem EEG extrahieren (s. Abb. I.3). Ihre charakteristische Konfiguration lässt sich für die Berechnung von AEP-Parametern für das Narkosemonitoring nutzen.

Während frühe und späte akustisch evozierte Potentiale (*engl.* Brainstem Auditory Evoked Potentials; Abk.: BAEP, bzw. Late Latency Auditory Evoked Potentials; Abk.: LLAEP) sich nicht für das Narkosemonitoring eignen, zeichnen sich AEP mittlerer Latenz (*engl.* Middle Latency Auditory Evoked Potentials; Abk.: MLAEP) durch eine dosisabhängige Supprimierung durch die Wirkung von Anästhetika aus [vgl. hierzu (Jordan, D. 2010)]. Allerdings kann es auch bei der Erfassung von AEP zu Artefakten kommen. Es konnte gezeigt werden, dass Experten bei der Einschätzung der Zuverlässigkeit des AEP-Signals anhand der Bewertung von Artefakten zu einer unterschiedlichen Beurteilung neigen (Schneider, G., Nahm, W. et al. 2003).

Ein automatisiertes Monitoring, das die Artefaktkontrolle objektiviert, ist somit auch für das AEP-Monitoring von Vorteil.

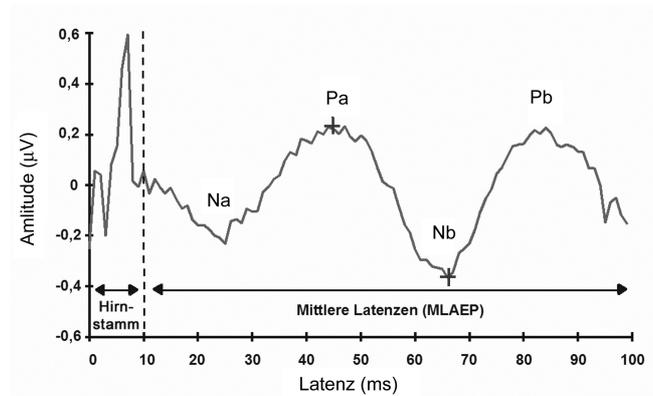


Abb. I.3: Beispiel eines AEP-Signals mit früheren und mittleren Latenzen sowie den charakteristischen Peaks Na, Pa, Nb und Pb. Die Mittelung erfolgte mit 300 Signalen von 100ms Länge ab Stimulus, zitiert nach (Jordan, D. 2010)

Der AEP-Monitor/2 der Firma Danmeter (Danmeter, Odense, Dänemark) nutzt die Eigenschaft dosisabhängiger MLAEP-Supprimierung gemeinsam mit Informationen aus dem EEG für die Berechnung eines dimensionslosen Index (AAI, A-line-ARX-Index) zu Angaben über die hypnotische Komponente der Anästhesie. Wie bei einem Großteil der kommerziell erhältlichen EEG-Monitore ist der Algorithmus zur Berechnung des Index Firmengeheimnis.

### **Narkosemonitore und kommerzielle Indizes**

Im Gegensatz zur klinischen Narkoseüberwachung mittels Surrogatparametern wie Herzfrequenz, Blutdruck oder Tränenfluss enthält das EEG Informationen über die direkte Wirkung von Anästhetika an ihrem Zielorgan, dem Gehirn. Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass eine Deutung des EEG während Narkose für den Ungeübten schwierig ist und schlimmstenfalls zu Fehlinterpretationen führt, verbunden mit einer daraus folgenden falschen Einschätzung der Tiefe der Hypnose des Patienten.

Um die Zusatzinformationen, die das EEG beinhaltet, dennoch nutzen zu können, stellt die Entwicklung von Narkosemonitoren, die auf EEG, AEP oder beidem basieren, einen wichtigen Schritt in der Verbesserung der Steuerung der Allgemeinanästhesie dar.

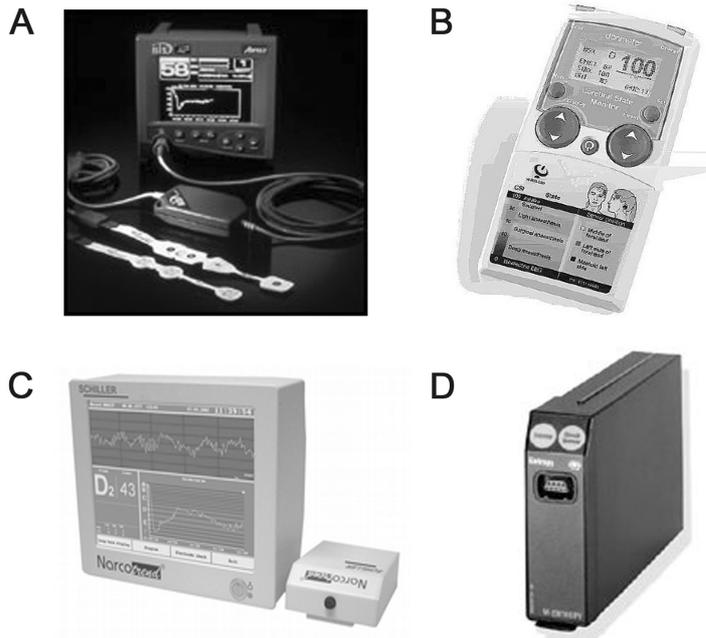


Abb. I.4: Monitore zur Narkoseüberwachung mittels EEG (A) Aspect A-2000 (Index BIS), (B) Danmeter Cerebral State Monitor (Index CSI), (C) Narcotrend (Index NCT) und (D) Datex-Ohmeda Entropy Module (Indizes RE und SE, Anzeige mit einem Standardüberwachungsmonitor), zitiert nach (Jordan, D. 2010)

Index	Berechnungsmethode	Kombination	Frequenzbereich
BIS	Spektralanalyse, Bispektralanalyse	Firmengeheimnis	0,5Hz bis 47Hz
CSI	Relative spektrale Leistungen	Fuzzyinferenz	6,0Hz bis 42,5Hz
NCT	Mustererkennung (Zeit und Frequenz)	Diskriminanzanalyse	0,5Hz bis 45Hz
RE, SE	Spektrale Entropie	RE und SE getrennt	0,8Hz bis 47Hz

Tab. I.7: Eckdaten der Indizes BIS, CSI, NCT, RE, SE zitiert nach (Jordan, D. 2010)

Hierbei sind als Ziele eines idealen EEG-Narkosemonitorings zu nennen [(Schneider, G., Hollweck, R. et al. 2005; Wilhelm, W., Bruhn, J. et al. 2005), zitiert nach (Jordan, D. 2010)]: (1) Anzeige der „Narkosetiefe“ mit Hilfe eines *Index*, einer Zahl zwischen 0 für tiefste Narkose (BSPP im EEG) und 100 (sichere Wachheit), patienten- und medikamentenunabhängig, (2) Time Delay von bis max. 10s, um eine zeitgenaue Detektion

von Wachheit und Bewusstlosigkeit zu ermöglichen, (3) Optimierung von Medikamentenverbrauch und Ausleitungszeiten.

Vier bekannte und gebräuchliche Narkosemonitore zeigt Abb. I.4. Tab. I.7 zeigt einige Charakteristika der in Abb. I.4 dargestellten Narkosemonitore.

### **Kritik an den „etablierten“ EEG-Monitorsystemen**

Allen EEG-Monitorsystemen ist gemein, dass Ausgangspunkt ihrer Analysen Potenzialschwankungen an der Kopfoberfläche sind. Je nach Positionierung der das EEG-Signal erfassenden Elektroden kann es bereits hier zu unterschiedlichen Messungen kommen, die in die Auswertung des Rohsignals einfließen (Paprotny, S., Kreuzer, M. et al. 2008).

Nach erfolgter Digitalisierung des Signals wird durch bereits festgelegte Filtervoreinstellungen bestimmt, welche Signalinformationen in die weitere Auswertung mit einbezogen werden. Unwillkürliche Bewegungen der Augen oder Schlucken können das eingehende Signal beeinflussen und verändern. Eine eingehende Artefaktkontrolle ist damit eine der Grundvoraussetzungen für die Zuverlässigkeit von Narkosemonitoren. Einige Monitore nutzen diese Artefakte als Surrogatparameter für eine größere Wachheit des Patienten und beziehen sie in die Berechnung des Index mit ein. Das Elektromyogramm (EMG) des Patienten, ein weiterer Surrogatparameter, beinhaltet Hinweise auf Aktivität von Gesichtsmuskeln, beispielsweise bei Grimassieren oder Stirnrunzeln des Patienten. Oberhalb einer Grenze von 30Hz nimmt der Anteil dieser Artefakte an der Gesamtinformation des abgeleiteten Signals zu (Bonhomme, V., Hans, P. 2007) und wird so von einigen Monitoren für die Indexberechnung genutzt. Die Verwendung dieser Zusatzinformationen birgt allerdings die Gefahr eines „falschen Sicherheitsgefühls“ bei relaxierten Patienten, die, obwohl nicht ausreichend narkotisiert, falsch niedrige Indexwerte aufgrund fehlender Artefakte erhalten (Jordan, D., Kochs, E. F. et al. 2008; Jordan, D., Stockmanns, G. et al. 2008b; Messner, M., Beese, U. et al. 2003). Im Gegensatz zu falsch niedrigen Indexwerten sind falsch hohe Indexwerte bei gleichzeitigem BIS-Monitoring und der Benutzung eines Warm Touch Air Warming System (Mallinckrodt, Hazelwood, MO, USA) beschrieben worden (Zanner, R., Schneider, G. et al. 2006). Artefakte wurden hier vom BIS-Monitor nicht richtig erkannt.

Mehrere Untersuchungen nähren sogar Zweifel daran, dass die etablierten EEG-Monitore in der Lage sind, Wachheit und Bewusstlosigkeit zu erkennen [(Blum, J., Pilge, S. et al. 2005; Pilge, S., Kreuzer, M. et al. 2007; Schneider, G., Gelb, A. W. et al. 2003; Schneider, G.,

Kochs, E. F. et al. 2004; Schneider, G., Wagner, K. et al. 2002), vgl. hierzu (Jordan, D. 2010)].

In der Entwicklungsphase der Indizes wurden die Algorithmen der entsprechenden Monitore anhand von vorhandenen Datensätzen von Patienten trainiert. Schmidt et al. haben bereits darauf hingewiesen, dass die Qualität der entwickelten Algorithmen und damit die Zuverlässigkeit der Narkosemonitore so direkt von der Qualität des benutzten Datensatzes abhängig sind (Schmidt, G. N., Müller, J. et al. 2008). Eine während des Entwicklungsprozesses vorgenommene Glättung der Indexwerte in den Algorithmen unterschiedlicher Monitore führt zum Auftreten einer verschieden großen Verzögerung der Anpassung der Indexwerte an Veränderungen des Bewusstseinszustandes des Patienten. Dies birgt die Gefahr, dass eine zu flache Narkose erst nach einer Intervallphase als solche erkannt wird und erst verspätet mit einer medikamentösen Narkosevertiefung begonnen werden kann. Ein solches Time Delay ist nicht zu unterschätzen, zeigt eine Untersuchung von CSI, Narcotrend und BIS doch eine breite Spanne von 14-155s, abhängig davon ob man sich in einer Phase ansteigender oder absinkender Indexwerte befindet (Pilge, S., Zanner, R. et al. 2006).

Die Algorithmen, denen die Indexberechnung der einzelnen Monitore folgt, werden teilweise als Firmengeheimnisse behandelt. Dies ist bedauernswerterweise nicht als Ausnahme anzusehen, vielmehr ist es ein wiederkehrendes Problem bei der Entwicklung neuer Produkte im medizinischen Bereich, das öffentlich wahrgenommen und zu Recht bemängelt wird (Ruskin, K. J., Shelley, K. H. 2005). Eine genaue Überprüfung und Validierung der handelsüblichen Modelle ist so nicht möglich bzw. wird zumindest stark erschwert. Es ist nicht nachvollziehbar, ob die gängigen Systeme die hypnotische Komponente der Anästhesie ausreichend wiedergeben.

Neben den oben genannten Monitorsystemen, die trotz fehlender bzw. nur teilweise ermöglichter unabhängiger Validierungsmöglichkeiten weite Verbreitung in der Narkoseüberwachung gefunden haben, sind EEG-Parameter entwickelt worden, die bei wissenschaftlich offengelegtem und nachvollziehbarem Algorithmus vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Quantifizierung der hypnotischen Komponente der Anästhesie bieten.

## Neue EEG-Parameter – eine Übersicht

Unterschiedliche Methoden sind entwickelt worden, mit welchen sich Effekte Anästhetika induzierter Bewusstlosigkeit auf das EEG quantifizieren lassen. Verfahren der Spektralanalyse gehen davon aus, dass eine Überlagerung unterschiedlicher Frequenzen dem komplexen Signal des EEG zugrunde liegt. Mit Hilfe der Fourier-Transformation lässt sich das Signal rechnerisch in seinen Frequenzinhalt (Spektrum) zerlegen, woraus sich z.B. das *Powerspektrum* darstellen lässt. Es liefert die Grundlage für die Berechnung linearer Parameter, wie der *Spektralen Eckfrequenz* (SEF95) (Gurman, G. M. 1994; Rampil, I. J. 1998) oder der *Weighted Spectral Median Frequency* (WSMF) (Jordan, D., Stockmanns, G. et al. 2007).

Im Gegensatz zu WSMF und SEF95 lässt sich mit Hilfe eines informationstheoretischen Zugangs zum physikalischen Entropiebegriff die „Unordnung“ in einem Signal, z.B. im EEG bestimmen, welche mit dem Informationsgehalt zusammenhängt. Da medikamentös induzierte Bewusstlosigkeit mit beeinträchtigter neuronaler Informationsverarbeitung einhergeht, wird der Ansatz der Entropie als relevant für das Narkosemonitoring eingeschätzt. Die sog. *Approximate Entropie* (AE) reflektiert dabei die Vorhersagbarkeit von Informationen im EEG und weist auf ein mögliches chaotisches Verhalten einer nichtlinearen deterministischen Dynamik hin. Bei der *Permutationsentropie* (PE) handelt es sich um einen Parameter, der anstelle der Amplituden nur deren Ordnungen bewertet und sich durch diesen nichtparametrischen Ansatz robust gegenüber Störungen des EEG (Artefakte) verhält. Insofern eignet er sich dazu, auch artefaktbehaftetes Wach-EEG zu analysieren und dabei zuverlässige Werte zu berechnen. Mit Hilfe der Permutationsentropie ließen sich methodisch bedingt die Zustände „Wach“ und „Allgemeinanästhesie“ besser unterscheiden als mit der Approximate Entropie (Jordan, D., Schneider, G. et al. 2006b; Jordan, D., Stockmanns, G. et al. 2008a; Jordan, D., Stockmanns, G. et al. 2008b).

BSPP im EEG sind durch Abschnitte geringer oder nicht vorhandener Aktivität charakterisiert, die plötzlich und wiederholt von einem Signal hoher Energie unterbrochen werden. Die *Suppression Ratio* bezeichnet das Verhältnis aus Dauer der Abschnitte mit (beinahe) isoelektrischer EEG-Linie zu den Abschnitten hoher Aktivität während einer festgelegten Zeitspanne (Rampil, I. J. 1998) und lässt sich zur Erkennung tiefer Narkose verwenden.

Jüngste Ansätze zeigen, dass eine Kombination verschiedener EEG-Parameter (multiparametrischer Ansatz) sich günstig auf die Stabilität und den Einsatzbereich für das Narkosemonitoring auswirkt und somit Schwächen einzelner Parameter kompensiert werden

können (Hensel, T., Stockmanns, G. et al. 2006; Horn, B., Pilge, S. et al. 2009; Jordan, D., Schneider, G. et al. 2006a; Schneider, G., Hollweck, R. et al. 2005; Schneider, G., Kochs, E. F. et al. 2006).

Parameter, die zur Analyse des EEG entwickelt wurden, lassen sich potenziell auch zur Untersuchung von Signalen der Standardüberwachung einsetzen. Besonders dürften die Approximate Entropie und die Permutationsentropie auch dafür geeignet sein, die Herzratenvariabilität (*engl.* Heart Rate Variability; Abk.: HRV) zu analysieren, da sie Unregelmäßigkeiten zwischen den R-R-Intervallen direkt adressieren.

### ***1.3 Fragestellung und Hypothese***

Die Überwachung der hypnotischen Komponente der Anästhesie ist ein wichtiger Bestandteil intraoperativer Narkoseführung durch den Anästhesisten. Ihre Quantifizierung bildet eine der großen Herausforderungen anästhesiologischer Forschung der letzten zwei Jahrzehnte. Insbesondere jüngere Forschung legt den Fokus auf den Wirkort aller Anästhetika, das zentrale Nervensystem. Die Algorithmen der etablierten EEG- und AEP-Monitorsysteme werden allerdings teilweise als Firmengeheimnisse gehandhabt. Eine wissenschaftliche Untersuchung der Systeme, beispielsweise hinsichtlich ihrer Unterscheidung zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit, bzw. auch mehrerer Narkosephasen, oder ihrer Artefaktkontrolle (bei bekannter erhöhter Störanfälligkeit des EEG), ist daher nur eingeschränkt möglich.

Selbst die Aussagefähigkeit der neueren EEG-Parameter ist limitiert: Durch zentral wirksame Medikamente (bspw. Neuroleptika, Antikonvulsiva et al.) kommt es zu Veränderungen des EEG (Kugler, J. 1981), die die Identifikation einer Narkosephase durch prozessierte Parameter erschweren können.

Zudem beschreiben Monitore der elektrophysiologischen Aktivität nicht nur diese, d.h. die neuronale Dynamik, sondern auch surrogate Informationen der Muskeln (EMG), da sich EEG und EMG in einem Signal überlagern. Solche Methoden sind daher prinzipbedingt in ihrer Fähigkeit eingeschränkt, Auswirkungen auf das primäre Zielorgan der Narkose zu messen.

Im klinischen Alltag ist es noch nicht gelungen, das EEG- bzw. AEP-Monitoring als Standard für die Messung der „Narkosetiefe“ zu etablieren. Weiterhin orientiert sich der Anästhesist bei der Narkoseführung größtenteils an den routinemäßig erfassten klinischen Parametern des

Patienten (Neubauer, I. 2008). Ablauf und Dosierung der Narkose wird so hauptsächlich von Erfahrung und Aufmerksamkeit des Anästhesisten bestimmt, während AEP und EEG ggf. als zusätzliche Indikatoren genutzt werden, die aber die Standardüberwachung nicht ersetzen.

Ein auf klinischen Standardparametern basierendes automatisiertes multiparametrisches Monitoring von „Narkosetiefe“ ist bisher nicht entwickelt worden.

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung zweier multiparametrischer Indizes zur Quantifizierung der hypnotischen Komponente der Anästhesie. Es soll so gelingen, durch eine Kombination klinischer Standardparameter das klinisch übliche Vorgehen des Anästhesisten bei der Einschätzung der hypnotischen Komponente der Anästhesie seiner Patienten zu imitieren und zu automatisieren. Ein erster Index soll mit Hilfe von demographischen Patienteninformationen, Vitalparametern, Beatmungsparametern und der Herzratenvariabilität gebildet werden. Ein zweiter Index soll zusätzlich um Informationen über die Gabe hämodynamisch wirksamer Medikamente erweitert werden, um Verbesserungsmöglichkeiten des ersten Index auszuloten.

Durch die Verwendung bereits routinemäßig erfasster Messgrößen und ohne den Mehraufwand, den das elektrophysiologische Monitoring beinhaltet, soll so eine breitere Akzeptanz im klinischen Alltag ermöglicht werden und eine Ergänzung bzw. Vereinfachung zum bisherigen Monitoring geboten werden.

Weitere Merkmale sollen sein:

- 1) Zuverlässige Erkennung und Differenzierung unterschiedlicher Narkosephasen
- 2) Einfache Interpretation, d.h. Integration unterschiedlicher Messgrößen der Standardüberwachung zu einem univariaten Indikator der „Narkosetiefe“
- 3) Reproduzierbarkeit der Ergebnisse
- 4) Breite Anwendbarkeit im klinischen Alltag durch
  - a) Validierung anhand eines breiten Datensatzes (ASA, Alter, Geschlecht, Gewicht, Vorerkrankung(en), Vormedikation, operativer Eingriff, Operationsdauer, Anästhesieverfahren)
  - b) Verzicht auf zusätzlichen Messaufwand

Beide Indizes sollen auf der gleichen Auswahl an Standardparametern, das heißt ohne Berücksichtigung von AEP und EEG, basieren, wobei ein datengetriebenes Verfahren (d.h. automatisierter Lernprozess) zur Indexgenerierung angewandt werden soll. Analog zu bisherigen entwickelten Indizes zur Narkoseüberwachung soll die hypnotische Komponente in einem einzelnen Wert zwischen 100 (Extremwert bei sicherer Wachheit) und 0 (Extremwert bei sicherer tiefster Narkose) monoton abgebildet werden. Expertenwissen des Anästhesisten fließt in diesen Ansatz ein, um die Auswahl geeigneter Parameter als Eingangsgrößen festzulegen, während algorithmisch eine optimale Kombination dieser Parameter generiert wird. Insbesondere soll beurteilt werden, wie gut die Indizes die drei Phasen Wachheit, Allgemeinanästhesie, die nach klinischen Kriterien gesteuert wird und tiefe Narkose (BSPP) unterscheiden können.

Das Design der Indizes erfolgt mit Hilfe von Daten aus einer multizentrischen Studie (MCS) an 263 Patienten, die sich einer Operation in Allgemeinanästhesie unterzogen haben. Ein breites Patientenspektrum und eine große Spanne an Operations- und Anästhesieverfahren soll die universelle Anwendbarkeit der Indizes gewährleisten.

Zusammenfassend soll überprüft werden, ob Standardparameter grundsätzlich das Potential haben, sich als Indikator der hypnotischen Komponente der Anästhesie integrieren zu lassen.

## II. Material und Methoden

In einer multizentrischen Studie (MCS) an sechs europäischen Zentren (Schneider, G., Kochs, E. F. et al. 2006) konnten Daten akquiriert werden, die der Beantwortung vorliegender Fragestellung (s. Kap. I.3) dienen sollen. In der MCS wurden Daten von 263 Patienten an 6 europäischen Zentren erfasst. An der Studie beteiligt waren (1) die Klinik für Anaesthesiologie der Technischen Universität München, (2) die Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Charité Berlin, (3) das Institut für Anästhesiologie des Deutschen Herzzentrums Berlin, (4) die Klinische Abteilung für Neuro- und Gesichtschirurgische Anästhesiologie und Intensivmedizin sowie die Forschungseinheit für biomedizinische Technik in Anästhesie und Intensivmedizin der Medizinischen Universität Graz, (5) die Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und (6) das Department of Anesthesiology des University Medical Centers Utrecht. Involviert waren Patienten der ASA-Klassifikation I-III, die sich einer elektiven Operation in Allgemeinanästhesie unterzogen haben. Voraussetzung für die Teilnahme an der MCS war eine vorliegende schriftliche Einverständniserklärung der Patienten zum Studienprotokoll, das von den Ethikkommissionen aller teilnehmenden Zentren genehmigt worden war. Ein- bzw. Ausschlusskriterien können Tab. II.1 entnommen werden.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &gt; 18 Jahre</li> <li>• körperlicher Allgemeinzustand ASA I-III</li> <li>• Schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen eines der verwendeten Medikamente</li> <li>• Hirnorganische Funktionsstörung (Demenz, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, etc.)</li> <li>• Floride Depression/Psychose</li> <li>• Alkohol-/Drogenabusus</li> <li>• Bekannte Gehörlosigkeit, Schwerhörigkeit</li> <li>• Dauerbehandlung mit Benzodiazepinen, Antidepressiva, Antikonvulsiva</li> <li>• Neurochirurgische Eingriffe am Kopf</li> <li>• Eingriffe, bei denen das Anbringen von Elektroden/Kopfhörern nicht möglich ist oder bei denen das OP-Gebiet zu nahe an den Elektroden ist (z.B. Eingriffe am Kopf)</li> <li>• Notfalleingriffe</li> <li>• Geplante postoperative Beatmung und Sedierung (mit Ausnahme kardiochirurgischer Eingriffe)</li> <li>• Einnahme zentralnervös wirksamer Substanzen</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Schwere Störungen der gastrointestinalen Motilität, z.B. Hernien, Ileus, Refluxösophagitis</li> </ul>

Tab II.1: Ein- und Ausschlusskriterien der multizentrischen Studie (MCS)

Die Patienten wurden bewusst nicht randomisiert, um den klinischen Alltag möglichst wirklichkeitsgetreu untersuchen zu können. Die Zuordnung der Patienten zu den unten genannten Narkoseverfahren erfolgte nach kliniküblichen Kriterien. Es ergaben sich Gruppen aus 11 unterschiedlichen Anästhetika-Kombinationen (s. Tab. II.2), bestehend aus Opioid (Fentanyl, Remifentanyl, Sufentanyl), Einleitungsanästhetikum (Etomidat, Propofol, Thiopental) und Anästhetikum zur Aufrechterhaltung der Narkose (Propofol, Desfluran, Isofluran, Sevofluran).

Medikamentengruppe	Regime (Narkoseeinleitung/Narkoseaufrechterhaltung)	Patientenanzahl
1	Thiopental, Opioid/Isofluran, Opioid	40
2	Etomidat, Opioid/Isofluran, Opioid	35
3	Propofol, Remifentanyl/Propofol, Remifentanyl	37
4	Propofol, Opioid (Suf.)/Propofol, Opioid (Suf.)	20
5	Propofol, Opioid/Desfluran, Opioid	40
6	Propofol, Opioid/Sevofluran, Opioid	21
7	Propofol, Opioid/Isofluran, Opioid	30
8	Etomidat, Opioid (Suf.)/Propofol, Opioid (Suf.)	14
9	Etomidat, Opioid (Suf.)/Propofol, Sevofluran, Opioid(Suf.)	20
10	Etomidate, Opioid (Suf.)/Propofol, Opioid (Suf.), Isofluran	6
11	Etomidate, Opioid/Sevofluran, Opioid	1

Tab. II.2 Verwendete Medikamentenkombinationen für Einleitung und Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie

### ***II.1 Studienablauf, Messparameter und Datenakquirierung***

Der Aufzeichnungsbeginn erfolgte im Wachzustand des Patienten (s. Studiendesign, Abb. II.1). Das zur Narkoseeinleitung gewählte Hypnotikum wurde fraktioniert gegeben, um einen kontrollierten Übergang von Wachheit zu Bewusstlosigkeit zu erreichen. Währenddessen wurde der Patient je zweimal alle 15s gebeten, die Hand des Untersuchers zu drücken. Bei gezielter Antwort auf beide Aufforderungen galt der Patient als wach, bei fehlender Reaktion wurde das Eintreten der Bewusstlosigkeit (LOC) festgestellt. So wurde ermöglicht, die Schwelle zwischen Reaktion und Bewusstseinsverlust genau zu identifizieren und zu dokumentieren. Zur Detektion intraoperativer Wachheit wurde Tunstalls isolierte Unterarmtechnik (Tunstall, M. E. 1977) angewandt. Hierbei wurde dem Patienten bei Narkoseeinleitung vor Verabreichung des Relaxans eine Blutdruckmanschette am Unterarm angelegt. Diese wurde auf Werte oberhalb des systolischen Blutdrucks aufgeblasen, wodurch

der Patient die Fähigkeit behielt, seine Hand auch nach Relaxantiengabe zu bewegen und einfache Aufforderungen zu befolgen. Nach Narkoseeinleitung wurden die zur Aufrechterhaltung der Narkose benötigten Hypnotika nach klinisch üblicher Dosierung appliziert. Nach dem Hautschnitt, bei dem bei Bedarf eine erneute Opioidgabe erfolgte, wurde die Hypnotikagabe kontinuierlich gesteigert bis im EEG BSPP als Endpunkt mit Hinweis auf tiefe Bewusstlosigkeit auftrat. Hiernach wurde in einer dritten Phase die Anästhetikagabe reduziert und erfolgte nachfolgend nach klinischem Standard. Gegen Ende der Operation erfolgt die langsame Reduktion der Anästhetikagabe. Wiederum wurde der Patient zweimal alle 15s aufgefordert, die Hand des Untersuchers zu drücken. Bei positiver Antwort wurde das Wiedererlangen des Bewusstseins (engl. Return Of Consciousness; Abk.: ROC) dokumentiert.

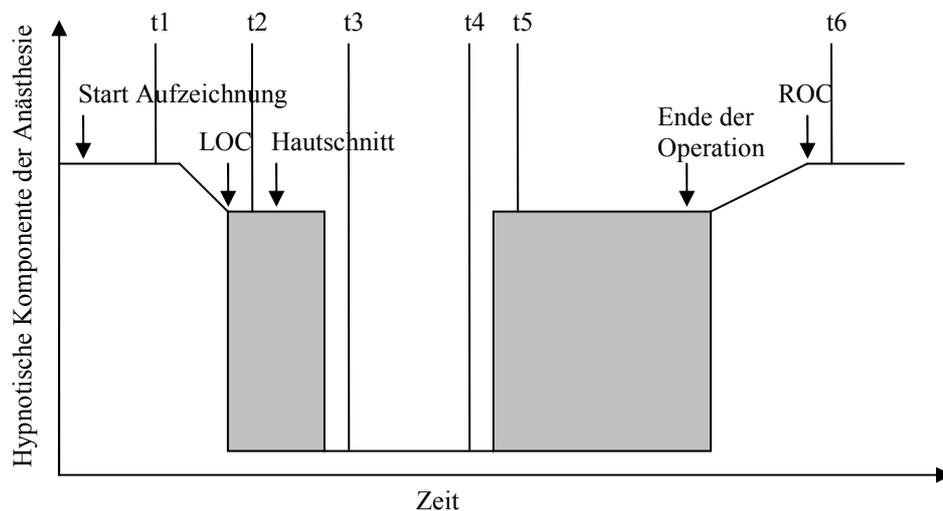


Abb. II.1: Zeitlicher Ablauf der MCS, Narkosephasen und analysierte Zeitpunkte (Studiendesign); t1-t6: analysierte Zeitpunkte (s. Tab. II.4); LOC: Loss Of Consciousness; ROC: Return Of Consciousness

Die Überwachung der Patienten mittels eines Standardmonitors (VisiConM211, BBraun) beinhaltete die erweiterte Messung der klinisch üblichen Standardparameter und respiratorischer Parameter (s. Tab. II.3). Die Art und das Ausmaß der Überwachung des Patienten in Bezug auf kardiovaskuläre Parameter (beispielsweise invasive vs. nicht invasive Blutdruckmessung), Beatmung und „Narkosetiefe“ wurde dem behandelnden Anästhesisten überlassen, der nach klinisch üblichen Kriterien entscheiden konnte. Jede Sekunde wurde ein Satz Messparameter gespeichert. Zusätzlich zu den Standardparametern wurden mit Hilfe des BioMed-Geräts, eines speziell entwickelten (Jordan, C., Weller, C. et al. 1995) und in Voruntersuchungen bereits verwendeten Verstärkers (Schneider, G., Hollweck, R. et al.

2005), EEG- und AEP-Signale aufgezeichnet. Vier Elektroden wurden hierfür am Patienten platziert: AT1 (linke Temporalregion, zwischen lateralem Augenwinkel und oberem Ohrrand), M2 (rechtes Mastoid), Fpz (Referenz) und F7 (Erde, Elektrodenpositionen nach dem international normierten 10-20-System). Demographische Daten sowie weitere, diskontinuierlich erhobene Daten und Zusatzinformationen (Beobachtungen von Reaktionen der Patienten, Manipulationen an den Patienten, Medikamentengaben, etc.) wurden in standardisierter Form erfasst.

<b>BioMed-Gerät</b>	<b>Beschreibung</b>
BioMed EEG Channel 1	AEP-Ableitung
AEP	Trigger
BioMed EEG Channel 2	EEG-Ableitung
<b>VisiConM211</b>	
ECG HR curve	
ECG base curve	
IBP1 curve	
SpO <sub>2</sub> curve	
HR	Herzfrequenz (bpm) (gemäß "HR lead", siehe 4.5.1.6 Parameter Menu settings)
<b>VisiConM211</b>	
IBP1_Sys	Systolischer Meßwert zu nicht invasiver Blutdruckmessung (mmHg)
IBP1_MP	Mitteldruck zu nicht invasiver Blutdruckmessung (mmHg)
IBP1_Dia	Diastolischer Meßwert zu invasiver Blutdruckmessung, 1. Kanal von 6 (mmHg)
NIBP_Sys	Systolischer Meßwert zu nicht invasiver Blutdruckmessung (mmHg)
NIBP_MP	Mitteldruck zu nicht invasiver Blutdruckmessung (mmHg)
NIBP_Dia	Diastolischer Meßwert zu invasiver Blutdruckmessung, 1. Kanal von 6 (mmHg)
SpO <sub>2</sub>	Pulsoximetrie (%)
RESP	Respiration gemäß Impedanzverfahren, Atemzüge pro Minute
RESP_Depth	Atemzugtiefe nach Respiration gemäß Impedanzverfahren
GAS_CO2_exsp	Modul GAS – CO <sub>2</sub> -Messwert der ausgeatmeten Luft (mmHg)
GAS_O2_insp	Modul GAS – O <sub>2</sub> -Messwert der eingeatmeten Luft
GAS_N2O_insp	Modul GAS – N <sub>2</sub> O-Messwert der eingeatmeten Luft
GAS_Agent_exsp	Modul GAS - Narkosegas-Messwert der ausgeatmeten Luft (Vol%)
GAS_Agent_insp	Modul GAS - Narkosegas-Messwert der eingeatmeten Luft (Vol%)
FiO <sub>2</sub>	Modul FiO <sub>2</sub> - O <sub>2</sub> -Messwert der eingeatmeten Luft
TEMP1	Patiententemperatur des Sensors Nr. 1 (°C)
Side_stream_CO2_exsp	Modul CO <sub>2</sub> -Seitenstromverfahren - CO <sub>2</sub> -Messwert der ausgeatmeten Luft (mmHg)
Side_stream_CO2_insp	Modul CO <sub>2</sub> -Seitenstromverfahren - CO <sub>2</sub> -Messwert der eingeatmeten Luft (mmHg)
Main_stream_CO2_exsp	Modul CO <sub>2</sub> -Hauptstromverfahren - CO <sub>2</sub> -Messwert der ausgeatmeten Luft (mmHg)
Main_stream_CO2_insp	Modul CO <sub>2</sub> -Hauptstromverfahren - CO <sub>2</sub> -Messwert der eingeatmeten Luft (mmHg)
Side_stream_RESP	Respiration gemäß CO <sub>2</sub> -Seitenstromverfahren, Atemzüge pro Minute
Main_stream_RESP	Respiration gemäß CO <sub>2</sub> -Hauptstromverfahren, Atemzüge pro Minute
GAS_RESP	Respiration gemäß Modul GAS, Atemzüge pro Minute
SPIRO_RESP	Respiration gemäß Modul Spirometrie, Atemzüge pro Minute

SPIRO_Ppeak	Peak-Druck gemäß Modul Spirometrie (mbar)
SPIRO_Ppeep	PEEP-Druck gemäß Modul Spirometrie (mbar)
SPIRO_AMV	Atemminutenvolumen gemäß Modul Spirometrie (l/Minute)
GAS_O <sub>2</sub> _exsp	Modul GAS – O <sub>2</sub> -Messwert der ausgeatmeten Luft
GAS_N <sub>2</sub> O_exsp	Modul GAS – N <sub>2</sub> O- Messwert der ausgeatmeten Luft
SPIRO_Pplateau	Plateau-Druck gemäß Modul Spirometrie (mbar)
SPIRO_AV_insp	Atemzugvolumen beim Einatmen gemäß Modul Spirometrie (l/Minute)
SPIRO_AV_exsp	Atemzugvolumen beim Ausatmen gemäß Modul Spirometrie (l/Minute)
SPIRO_Flow_insp	Fluß beim Einatmen gemäß Modul Spirometrie (l/Minute)
SPIRO_Flow_exsp	Fluß beim Ausatmen gemäß Modul Spirometrie (l/Minute)
SPIRO_Compliance	Compliance gemäß Modul Spirometrie (l/mbar)
SPIRO_R_insp	(Expirationswiderstand) R beim Ausatmen gemäß Modul Spirometrie
SPIRO_R_exsp	(Inspirationswiderstand) R beim Einatmen gemäß Modul Spirometrie
SPIRO_I_E	Verhältnis Einatmung/Ausatmung gemäß Modul Spirometrie
SPIRO_FEV	Prozentuales Expirationsvolumen der 1. Sekunde gemäß Modul Spirometrie

Tab. II.3: Legende der mittels beider Monitore (VisiConM211, BBraun; Aspect EEG-Monitor A 1000, Aspect Medical Systems, Version 3.3) gemessenen und aufgezeichneten Kanäle

## II.2 Datenselektion

Mit Hilfe des Datenmaterials aus der vorliegend beschriebenen multizentrischen Studie soll ein Index generiert werden, der in der Lage ist, die hypnotische Komponente der Anästhesie zu quantifizieren und monoton abzubilden (s. Kap. I.3). Insbesondere sollen die Zustände Wachheit, Bewusstseinsverlust und tiefe Narkose (BSPP) sicher voneinander unterschieden werden. Von besonderem Interesse für die Untersuchung waren daher Zeitpunkte, die unterschiedliche „Stufen“ der Anästhesie widerspiegeln. Das Studienprotokoll ermöglicht es, den Zustand der Wachheit, der Narkose, die nach klinischer Routine geführt wird und der tiefen Bewusstlosigkeit (BSPP) in die Analyse einfließen zu lassen. Dabei wurden die verwendeten Standardparameter zu bestimmten Zeitpunkten analysiert. Ausgewählt wurden Zeitpunkte, bei denen davon auszugehen ist, dass sie sicher in einer der zu trennenden Narkosephasen liegen (s. Abb. II.1). t1 und t6 befinden sich sicher im Wachzustand des Patienten, entweder vor Beginn der Narkose bzw. nach Beendigung der Narkose. Beide Zeitpunkte sind gekennzeichnet durch die Fähigkeit des Patienten, auf Aufforderung die Hand des Untersuchers zu drücken. t1 wurde bewusst sehr früh festgelegt (180 s vor LOC), dies führt bei unterschiedlich aufgeregten Patienten zwar zu einer gewissen vegetativen Instabilität, verhindert aber, dass der Zeitpunkt schon in den Zeitraum der fraktionierten Gabe des Hypnotikums zu Beginn der Allgemeinanästhesie fällt. t3 und t4 befinden sich in einer Phase tiefer Narkose, die durch Vorhandensein von BSPP im EEG definiert ist. t2 und t5

markieren Zeitpunkte, an denen die Allgemeinanästhesie nach klinisch üblichen Kriterien gesteuert wurde. Dies bedeutet nicht, dass die Patienten sich zu diesen Zeitpunkten in einer vergleichbaren „Narkosetiefe“ befanden. Sicher lässt sich nur sagen, dass die hypnotische Komponente der Anästhesie zwischen den beiden Zuständen Wach (t1 und t6) und tiefe Narkose (t3 und t4) anzusiedeln ist (s. Tab. II.4).

<b>Abkürzung</b>	<b>Zeitpunkt</b>
t1	180s vor LOC (falls nicht vorhanden: Beginn der Aufzeichnungen)
t2	60s vor Beginn der medikamentösen Narkosevertiefung
t3	30s nach Ende der medikamentösen Narkosevertiefung
t4	60s vor Beginn der Narkoseabflachung
t5	30s nach Ende der Narkoseabflachung
t6	30s nach ROC

Tab.II.4: Auflistung der für die Indexgenerierung ausgewählten Zeitpunkte

### ***II.3 Auswahl der Standardparameter***

#### **Demographische Informationen und gemessene Standardparameter**

Bei der Generierung eines Index zur Bestimmung der hypnotischen Komponente ist es zunächst sinnvoll, sich auf Informationen zu stützen, die sich im klinischen Alltag als wertvoll für die Einschätzung der „Narkosetiefe“ erwiesen haben (s. Tab. II.5). Ausgewählt wurden daher für das Training eines ersten Index ( $TSK_{Standard}$ ) Parameter, die im klinischen Alltag routinemäßig zur Einschätzung und damit auch zur Steuerung der „Narkosetiefe“ des Patienten herangezogen werden. Hierzu zählen primär demographische Informationen des Patienten wie Alter, Geschlecht, Gewicht, sowie autonome, vegetative Parameter wie Blutdruck und Herzfrequenz. Weiterhin wurden relative Veränderungen von Herzfrequenz und Blutdruckverhalten im Sinne von Anstieg oder Abfall in die Analyse mit einbezogen. Eine weitere Zusatzinformation bilden Beatmungsparameter im Zeitraum der kontrollierten Beatmung.

Ergänzend zu den im klinischen Alltag verwendeten Parametern sind prozessierte Parameter der HRV in die Generierung der Indizes mit eingeflossen.

In der Analyse wurden ausschließlich Parameter berücksichtigt, deren Werte an mindestens zwei Dritteln der gemessenen Zeitpunkte verfügbar waren.

<b>Parametergruppe</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>
Demographische Patienteninformationen	Age	Alter
	Sex	Geschlecht
Vitalparameter	Weight	Gewicht (kg)
	BP_Dia	Blutdruck, diastolisch (mmHg)
	BP_MP	Blutdruck, mittlerer arterieller (mmHg)
	BP_Sys	Blutdruck, systolisch (mmHg)
	relBP_Dia	Relative Änderungen des diastolischen Blutdrucks, 5minütlich
	relBP_MP	Relative Änderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks, 5minütlich
	relBP_Sys	Relative Änderungen des systolischen Blutdrucks, 5minütlich
Beatmungsparameter	HR	Herzfrequenz (bpm)
	relHR	Relative Änderungen der Herzfrequenz (minütlich)
	Gas_O <sub>2</sub> _IE	Differenz zwischen "GAS O <sub>2</sub> Insp" und "GAS O <sub>2</sub> Exsp"; betrachtet nur im Bereich der kontrollierten Beatmung
	Gas_Agent_IE	Differenz zwischen „GAS Agent Insp“ und „GAS Agent Exsp“; betrachtet nur im Bereich der maschinellen Beatmung (Vol%)
	Gas_CO <sub>2</sub> _exsp	Betrachtet nur im Bereich der maschinellen Beatmung, nicht bei Spontanatmung des Pat., minütlich (mmHg)
HRV	SPIRO_Ppeak	Betrachtet nur im Bereich der maschinellen Beatmung, nicht bei Spontanatmung des Pat., 5minütlich (mbar)
	HRV_Avg	Mittelwert, pro Minute
	HRV_SDNN	Standardabweichung des NN-Intervalls, über 5 Minuten (ms)
	HRV_LFHF_Index	Ratio LF/HF, LF Spektralkomponente (0,05-0,15Hz), HF Spektralkomponente (0,15-0,5Hz), über 5 Minuten
	HRV_ApEn	Approximate Entropy: fs=200Hz, fgo=30Hz TP, m=2 (m ist Einbettungsdimension)
	HRV_PeEn	Permutationsentropie: fs=200Hz, fg0=30Hz TP, m=5

Tab. II.5: Auflistung der für die Indextrainingung ausgewählten Standardparameter

### **Demographische Informationen, gemessene Standardparameter und Medikamenteninformationen**

Intraoperativ werden Blutdruck und Herzfrequenz zeitweise durch Gabe von Medikamenten iatrogen verändert. In einer zweiten Analyse wird daher zusätzlich zu der oben beschriebenen Parameterauswahl die Wirkung kardiovaskulär wirksamer Medikamente und deren Auswirkungen auf die gemessenen Parameter in die Analyse einbezogen (TSK<sub>Standard+Medikamenteninformationen</sub>). Da die Medikamentengabe und ihr Zeitpunkt jeweils vom

Anästhesisten vermerkt worden sind, konnte festgestellt werden, ob der analysierte Zeitschnitt in den Bereich des Einflusses von Medikamenten fiel. Im Wissen um die inhomogene Wirkdauer hämodynamisch wirksamer Medikamente und ihrer Unterschiede in Pharmakodynamik und -kinetik wurde im Rahmen eines ersten Ansatzes zur Vereinfachung ein potentieller Medikamenteneinfluss für die auf die Medikamentenapplikation folgenden 15 Minuten angenommen. Nachfolgende Tabelle (Tab. II.6) zeigt die Zusatzinformation, um die der Index erweitert wurde.

<b>Kardiovaskuläre Wirkung</b>	<b>Wirkstoff</b>
Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg	Adrenalin, Atropin, Dihydroergotamin, Dobutamin, Dopamin, Etilefrin, Glycopyrroniumbromid, Noradrenalin, Orciprenalin
Blutdruckanstieg	Akrinor®
Herzfrequenzanstieg	Reproterol
Blutdruck- und Herzfrequenzsenkung	Metoprolol, Clonidin, Sotalol
Blutdrucksenkung	Urapidil
Herzfrequenzsenkung	Lidocain
Blutdrucksenkung und Herzfrequenzanstieg	Nitroglycerin

Tab. II.6: Medikamente, deren Gabe in einer zweiten Analyse berücksichtigt wird und deren kardiovaskuläre Wirkung

## **II.4 Indexgenerierung**

Auf Basis der beiden festgelegten Parameterselktionen werden je ein Index mit Hilfe eines Takagi Sugeno Kang Fuzzy (TSK) Modells erster Ordnung generiert (Hensel, T., Stockmanns, G. et al. 2006; Jang, J.-S. R. 1993; Schneider, G., Kochs, E. F. et al. 2006; Takagi, T., Sugeno, M. 1985). Das Training erfolgt anhand der beschriebenen Datenselektion. Ein TSK basiert als spezielles Fuzzy Modell auf der unscharfen Logik für linguistische Größen. Ähnlich der menschlichen Art, Wissen zu formulieren, basiert das TSK Modell auf gewichteten *WENN-DANN*-Regeln. Beispielsweise *WENN* BP\_Sys „hoch“ ist *UND* HR „hoch“ ist, *DANN* ist es wahrscheinlich, dass die Wachheit des Patienten zunimmt. Zugehörigkeitsfunktionen, die auf Gaußfunktionen basieren, gewährleisten die Zuordnung der Parameter zu den linguistischen Größen. Linearkombinationen der Parameter *n*-ter Ordnung führen hierbei zu den Schlussfolgerungen (Konklusionen). Die Bildung des Indikators erfolgt über eine gewichtete Summe der Konklusionen (s. Abb. II.2). Im Beispiel könnte diese lauten: Index ist „hoch“, welcher als Zahl 70 kodiert wird.

Im Gegensatz zu einem klassischen Fuzzy Modell ermöglicht ein TSK eine rein datengetriebene Generierung. Das heißt, dass die Fuzzyfizierung, die Regeln und die Konklusionen der Eingangsvariablen (Standardparameter) und zugehöriger Angaben über den Bewusstseinszustand auf der Grundlage probabilistischer Kriterien (Maximierung der Vorhersagewahrscheinlichkeit, s. Kap. III) automatisch generiert werden. Der multivariate Satz der parametrischen und nichtparametrischen Eingangsvariablen wird durch den generierten Algorithmus in einen univariaten parametrischen Indexwert transformiert, der Werte zwischen 0 und 100 erzeugt, wobei 0 tiefste Narkose und 100 Wachheit repräsentieren soll.

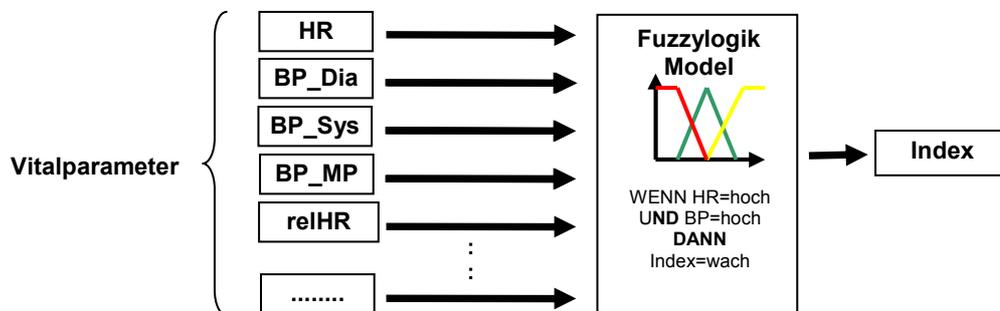


Abb. II.2: Kombination von Parametern im Fuzzylogik-Modell

### III. Auswertung

#### III.1 Vorhersagewahrscheinlichkeit und $P_K$ -Analyse

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit (*engl.* Prediction Probability; Abk.:  $P_K$ ) dient der Bewertung und Optimierung von Varianten des Indikators. Es resultieren Werte zwischen 0 und 1. Ein  $P_K$ -Wert von 1 zeigt eine sicher positive Voraussage an. Umgekehrt gibt ein Wert von 0 eine sicher negative Voraussage an. In beiden Fällen lässt sich somit der gewählte Parameter zuverlässig bewerten. Ein  $P_K$ -Wert von 0,5 hingegen beschreibt eine zufällige Vorhersagewahrscheinlichkeit (Gleichverteilung), die dem stochastischen Laplace-Experiment des Werfens einer Münze entspricht. Werden nur zwei Zustände unterschieden, ist der  $P_K$ -Wert mit der Fläche unter der Kurve (*engl.* Area Under The Curve; Abk.: AUC) identisch. Die Berechnung der AUC basiert auf der Receiver Operating Curve (ROC). Für jeden gemessenen Parameter ermittelt man hierfür die resultierenden relativen Häufigkeitsverteilungen in Form von Sensitivität (Richtigpositiv-Rate) und Spezifität (Richtignegativ-Rate). Im Graphen ist auf der Ordinate die Sensitivität und auf der Abszisse 1-Spezifität dargestellt, wobei die AUC die Fläche unter der resultierenden ROC ist. Für Mehrklassenprobleme stellt die  $P_K$ -Analyse eine Erweiterung der AUC dar und eignet sich deshalb zur Beurteilung von Indizes zur Anzeige der „Narkosetiefe“ (Jordan, D., Steiner, M. et al. 2010).

Im vorliegenden Kontext werden die TSK-Modelle so trainiert, dass der  $P_K$ -Wert bezüglich des verwendeten Datensatzes maximiert wird. Eine dreifache Kreuzvalidierung dient dazu, eine optimistische Voraussage des generierten Modelles zu vermeiden.

95% Bootstrap-Konfidenzintervalle werden dazu verwendet, um zu beurteilen, ob ein Parameter bzw. Index die untersuchten Zustände nicht nur zufällig unterscheidet (Konfidenzintervall schließt den  $P_K$ -Wert 0,5 aus) und um zwei Parameter bzw. Indizes paarweise miteinander zu vergleichen (Konfidenzintervall schließt Wert Null aus). Eine sicher positive Voraussage bezeichnet einen Parameter- bzw. Indexwert, der in Phasen tieferer Bewusstlosigkeit niedrigere Werte erreicht, und entsprechend in Phasen weniger tiefer Bewusstlosigkeit bzw. größerer „Wachheit“ höhere Werte angibt. Bei einer sicher negativen Voraussage kehrt sich das Verhalten des Parameter- bzw. Indexwertes ins Gegenteil, d.h. höhere Werte kennzeichnen Phasen tiefer Bewusstlosigkeit, niedrigere Werte Phasen flacher Bewusstlosigkeit. Alle Tests werden bezüglich einem Signifikanzniveau von  $p=0,05$  (Bonferroni-Korrektur für mehrfache Vergleiche) durchgeführt. Konfidenzintervalle für  $P_K$ -

Werte führen zu einer vergleichenden Statistik, die im Falle dichotomer Klassen zu einem Mann-Whitney U-Test zum Vergleich zweier Mediane äquivalent ist. Anstelle der p-Werte werden deshalb in vorliegenden Auswertungen nur Konfidenzintervalle angegeben.

Die Werte untersuchter Parameter und der TSK Indizes während der festgelegten Stufen lassen sich mit Hilfe von Boxplots darstellen, welche Informationen über die Verteilung statistischer Daten zusammenfassen. Die Box entspricht hierbei dem Bereich, in dem 50% der Daten liegen (Interquartilsabstand) und liefert Informationen über die Streuung um den Median (waagrechte Linie innerhalb der Box). Senkrechte Whiskers, die von der Box ausgehen, beinhalten 80% (10.-90. Perzentile) der Daten. Außerhalb der Whiskers eingezeichnete Markierungen bezeichnen die 5. bzw. 95. Perzentile. Sie entsprechen dem Median aller Ausreißer. Mithilfe von Boxplots können wichtige Hinweise über die zentrale Tendenz, die Streuung und die Schiefe der Daten sichtbar gemacht werden (Riffenburgh, R. H. 2006). Zustände, die von Parametern bzw. Indizes signifikant unterschieden werden, sind in den Abbildungen mit \* gekennzeichnet (\*:  $p < 0,05$ , Bonferroni-Korrektur).

## IV. Ergebnisse

### *IV. 1 Demographische Daten*

In vorliegender Untersuchung konnten Daten von insgesamt 263 Patienten ausgewertet werden. Nach Geschlecht getrennt handelte es sich hierbei um 152 weibliche und 111 männliche Patienten. Dies ergibt eine Geschlechterproportion von 42,21% für die männlichen und 57,79% für die weiblichen Patienten. Das Durchschnittsalter der Patienten belief sich bei den Männern auf 55,9 Jahre (SD  $\pm$ 13,15 Jahre), bei den Frauen auf 45,9 Jahre (SD  $\pm$ 12,6 Jahre). Für beide Geschlechter gemittelt ergab sich ein Durchschnittsalter von 50,1 Lebensjahren (SD  $\pm$ 13,7 Jahre). Die Körpermaße betreffend ergab sich eine Durchschnittsgröße insgesamt von 171,9 cm (SD  $\pm$ 9,1 cm), die Männer waren mit gemittelt 172,8 cm (SD  $\pm$ 8,7 cm) etwas größer als die Frauen mit 171,2 cm (SD  $\pm$ 9,4 cm). Beide Geschlechter gemeinsam erreichten ein Gewicht von durchschnittlich 76,9 kg (SD  $\pm$ 15,9 kg), auch hier übertrafen die Männer mit 81,4 kg (SD  $\pm$ 16,4 kg) im Durchschnitt die Frauen mit 73,7 kg (SD  $\pm$ 14,6 kg).

Der präoperative Gesundheitszustand der Patienten wurde präoperativ durch den Anästhesisten mit Hilfe der ASA-Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) eingeschätzt. 101 Patienten wurden hierbei dem ASA I (entspricht Patienten ohne Systemerkrankung) zugeordnet, 115 Patienten dem ASA II (Patienten mit leichter Systemerkrankung), die übrigen 47 erhielten eine ASA III-Klassifikation (Patienten mit schwerer Systemerkrankung).

In Kapitel II wurde im Rahmen der Darstellung des Studiendesigns bereits auf die Verwendung unterschiedlicher Anästhesieverfahren hingewiesen. Eine ähnliche Breite findet sich bei der Darstellung des operativen Spektrums, das beinahe sämtliche operative Bereiche umfasste (s. Tab. IV.1). Von den 263 einbezogenen Patienten wurden 49 in der Allgemein- und Viszeralchirurgie operiert, 21 Patienten in der Gynäkologie, 44 Patienten unterzogen sich einem weichteilchirurgischen Eingriff (beispielsweise Mammachirurgie, Lymphknotenexstirpationen, etc.). In der Herz-/Thoraxchirurgie ließen sich 40 Patienten operieren, in der Wirbelsäulenchirurgie 63 Patienten, in Unfallchirurgie und (Sport-) Orthopädie 28 Patienten. Kleinere Anteile an durchgeführten Operationen hatten die Fächer Urologie (6 Patienten), Gefäßchirurgie (4 Patienten) und die als sonstige zusammengefassten Eingriffe (8 Patienten).

<b>Operativer Bereich</b>	<b>Anzahl Patienten</b>
Allgemein- und Viszeralchirurgie	49
Gynäkologie	21
Weichteilchirurgie	44
Herz-/Thoraxchirurgie	40
Wirbelsäulenchirurgie	63
Unfallchirurgie und (Sport-) Orthopädie	28
Urologie	6
Gefäßchirurgie	4
Sonstige	8

Tab. IV.1: Aufteilung der Patienten auf das operative Spektrum der MCS

## ***IV.2 Standardparameter***

Zeitpunkte, die in einer vergleichbaren Narkosephase lagen, werden bei der Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit (s. Tab. IV.1) und der Darstellung der Werteverteilung verschiedener Standardparameter in Boxplots (s. Abb. IV.1-IV.4) in Phasen zusammengefasst.

Zeitpunkte vergleichbarer Phasen sind zunächst t1 und t6 (s. Abb. II.1). An beiden Zeitpunkten waren die Patienten noch oder schon wieder bei Bewusstsein. In Tab. IV.1 und den abgebildeten Boxplots werden sie unter der Phase „*Wach*“ zusammengefasst. Die Zeitpunkte t3 und t4 befinden sich ebenfalls in einer gemeinsamen Phase. An beiden Zeitpunkten konnte BSPP im EEG als Zeichen sehr tiefer Bewusstlosigkeit abgeleitet werden. t3 und t4 werden in Tab. IV.1 und den Boxplots als Phase „*BSPP*“ bezeichnet. Zeitpunkte t2 und t5 befinden sich in einer Phase, in der der Bewusstseinszustand nicht so sicher eingeschätzt werden kann wie an t1, t3, t4 und t6. Was die Tiefe der Bewusstlosigkeit betrifft sind t2 und t5 nicht sicher gleichzusetzen. Es ist jedoch nicht zu bestreiten, dass sie sich gemeinsam in einer Zwischenphase der Allgemeinanästhesie befinden, deren „Tiefe“ der Anästhesist ohne Vorgaben, also seiner klinischen Routine folgend steuert, so dass sie in den folgenden Boxplots unter „*Klinische Routine*“ eingeordnet werden, einer Phase, die sicher zwischen den Zuständen „*Wach*“ und „*BSPP*“ (Burst Suppression-EEG) anzusiedeln ist.

Im Folgenden soll ermittelt werden, ob ein Einzelparameter fähig ist, die Bewusstseinszustände *Wach*, Allgemeinanästhesie nach *Klinischer Routine* und tiefste Narkose, gekennzeichnet durch ein *BSPP* im EEG zu unterscheiden. Klinisch relevante Einzelparameter (diastolischer, systolischer Blutdruck; arterieller Mitteldruck; Herzfrequenz) werden dahingehend anhand der Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_K$ -Analyse, s. Kap III.1) analysiert. Die Ergebnisse sind in Tab. IV.2 zusammengefasst.

Parameter	$P_K(\text{Alle Phasen})$	$P_K(\text{Wach/Klin.Routine})$	$P_K(\text{Wach/BSPP})$	$P_K(\text{Klin.Routine/BSPP})$
HR	0,63 (0,59-0,66)	0,75 (0,70-0,79)	0,66 (0,61-0,71)	0,42 (0,37-0,47)
BP_Sys	0,75 (0,73-0,78)	0,82 (0,78-0,86)	0,84 (0,81-0,88)	0,55 (0,50-0,60)
BP_MP	0,75 (0,72-0,78)	0,82 (0,78-0,85)	0,84 (0,80-0,87)	0,55 (0,49-0,60)
BP_Dia	0,73 (0,70-0,75)	0,79 (0,75-0,83)	0,81 (0,78-0,85)	0,54 (0,48-0,59)

Tab. IV.2:  $P_K$ -Werte und 95%-Konfidenzintervalle für die Standardparameter Herzfrequenz, Systolischer Blutdruck, Mittlerer arterieller Blutdruck und Diastolischer Blutdruck für die Unterscheidung (1) *Aller Phasen*, (2) der Phasen *Wach* und *Klinische Routine*, (3) der Phasen *Wach* und *BSPP* und (4) der Phasen *Klinische Routine* und *BSPP*; HR: Herzfrequenz, BP\_Sys: systolischer Blutdruck, BP\_MP: mittlerer arterieller Blutdruck, BP\_Dia: diastolischer Blutdruck

Zusammenfassend sind alle Einzelparameter in der Lage eine signifikante Unterscheidung von Bewusstseinszuständen vorzunehmen. Dies gilt sowohl für die Unterscheidung aller drei ausgewählten Phasen (*Alle Phasen*) als auch für die Trennung der einzelnen Phasen *Wach*, Allgemeinanästhesie nach *Klinischer Routine* und tiefste Narkose, gekennzeichnet durch ein *BSPP* im EEG. Ausgenommen ist die Trennung der Zustände *Klinische Routine* und *BSPP*, bei der der Blutdruck generell keine signifikante Veränderung zeigt, die Herzrate sogar einen leichten Anstieg von *Klinischer Routine* zu *BSPP*.

In der Unterscheidung *Aller Phasen* und in der Unterscheidung der Phasen *Wach* und Allgemeinanästhesie nach *Klinischer Routine* erreichen systolischer und mittlerer arterieller Blutdruck den höchsten  $P_K$ -Wert aller Standardparameter mit  $P_K=0,75$  (0,73-0,78) (BP\_Sys) bzw.  $P_K=0,75$  (0,72-0,78) (BP\_MP) für die Trennung *Aller Phasen* und  $P_K=0,82$  (0,78-0,86) (BP\_Sys) bzw.  $P_K=0,82$  (0,78-0,85) (BP\_MP) für die Trennung von *Wach* und *Klinischer Routine*.

In der Trennbarkeit der Zustände *Wach* und *BSPP* zeigen die Parameter systolischer und mittlerer arterieller Blutdruck ein ebenso ähnliches Verhalten: Beide erreichen die höchsten  $P_K$ -Werte der ausgewählten Standardparameter mit  $P_K=0,84$  (0,81-0,88) für den systolischen Blutdruck und  $P_K=0,84$  (0,80-0,87) für den mittleren arteriellen Blutdruck.

Bei der Unterscheidung der Phasen *Klinische Routine* und *BSPP* zeigt die Herzfrequenz als einziger Einzelparameter einen signifikanten Effekt mit einem  $P_K$ -Wert von  $P_K=0,42$  (0,37-0,47).

Zusammenfassend zeigt die  $P_K$ -Analyse in der Unterscheidung *Aller Phasen* und der Unterscheidung der Phasen *Wach/BSPP* höhere  $P_K$ -Werte für systolischen mit  $P_K=0,75$  (0,73-0,78) (*Alle Phasen*) und  $P_K=0,84$  (0,81-0,88) (*Wach/BSPP*), mittleren arteriellen mit  $P_K=0,75$

(0,72-0,78) (*Alle Phasen*) und  $P_K=0,84$  (0,80-0,87) (*Wach/BSPP*) und diastolischen Blutdruck mit  $P_K=0,73$  (0,70-0,75) (*Alle Phasen*) und  $P_K=0,81$  (0,78-0,85) (*Wach/BSPP*) als für die Herzfrequenz mit  $P_K=0,63$  (0,59-0,66) (*Alle Phasen*) und  $P_K=0,66$  (0,61-0,71) (*Wach/BSPP*).

Dahingegen erreichen alle Standardparameter ähnlich hohe  $P_K$ -Werte in der Unterscheidung der Phasen *Wach/Klinische Routine*: Herzfrequenz mit  $P_K=0,75$  (0,70-0,79), systolischer Blutdruck mit  $P_K=0,82$  (0,78-0,86), mittlerer arterieller Blutdruck mit  $P_K=0,82$  (0,78-0,85) und diastolischer Blutdruck mit  $P_K=0,79$  (0,75-0,83).

Eine Unterscheidung der Phasen *Klinische Routine* und *BSPP* ist systolischem, mittlerem arteriellem und diastolischem Blutdruck nicht möglich mit  $P_K=0,55$  (0,50-0,60) für den systolischen Blutdruck,  $P_K=0,55$  (0,49-0,60) für den mittleren arteriellen Blutdruck und  $P_K=0,54$  (0,48-0,59) für den diastolischen Blutdruck. Lediglich der Herzfrequenz gelingt eine signifikante Trennung dieser Zustände mit  $P_K=0,42$  (0,37-0,47)

Zur verbesserten Anschaulichkeit wird die Werteverteilung der klinisch relevanten Parameter Blutdruck (diastolisch, systolisch und arterieller Mitteldruck) und Herzfrequenz für die ausgewählten Zeitpunkte t1-t6 (s. Kap. II.2) im Folgenden anhand von Boxplots dargestellt (Abb. IV.1-IV.4). Mit \* markierte Klammern zeigen Narkosephasen an, die der ausgewählte Einzelparameter in der Lage ist signifikant voneinander zu trennen.

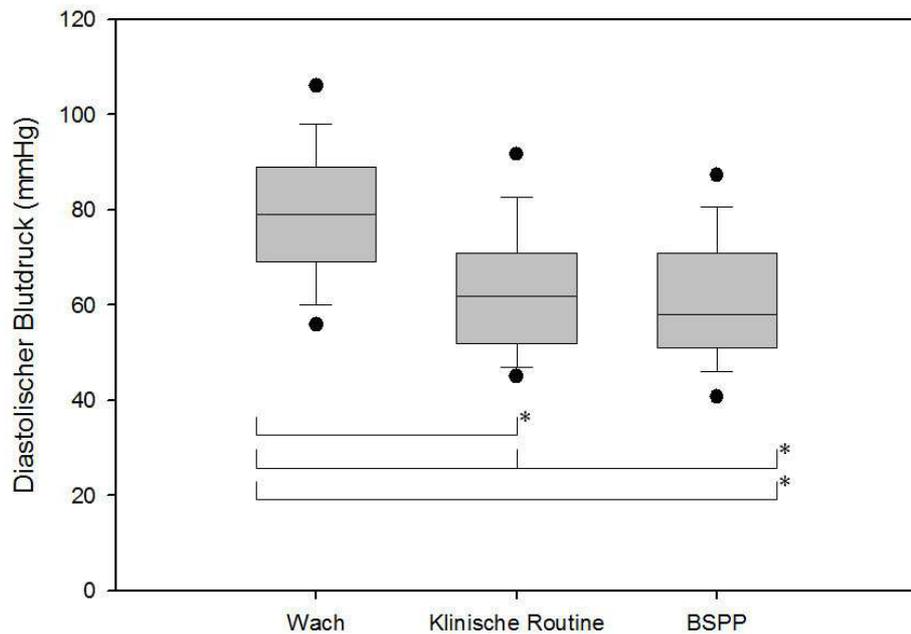


Abb. IV.1: Boxplots der Werte des diastolischen Blutdrucks für die Zustände *Wach*, *Klinische Routine* und *BSPP*; \*  $p < 0,05$ :  $P_K = 0,79$  (0,75-0,83) (*Wach/Klinische Routine*),  $P_K = 0,73$  (0,70-0,75) (*Alle Phasen*),  $P_K = 0,81$  (0,78-0,85) (*Wach/BSPP*)

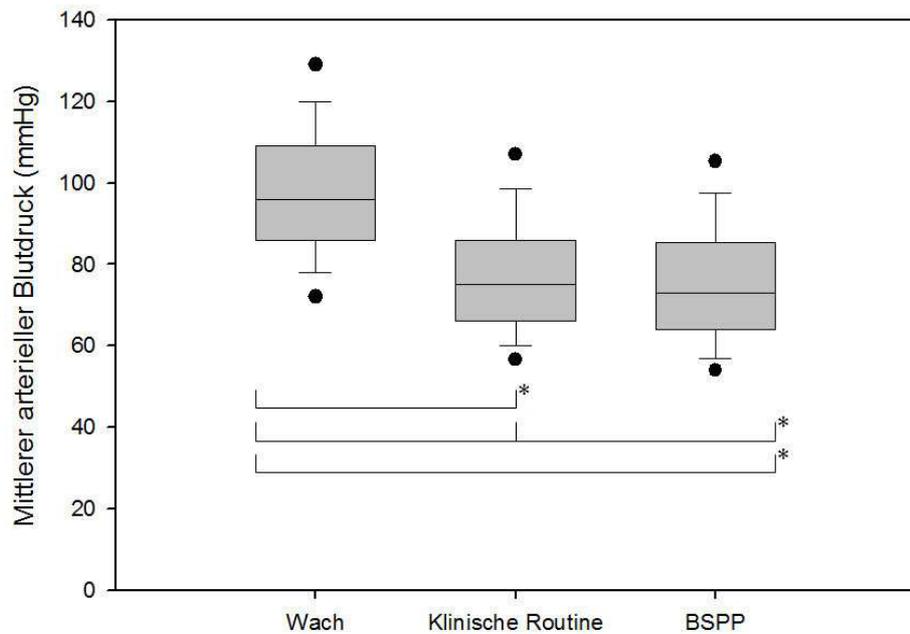


Abb. IV.2: Boxplots der Werte des mittleren arteriellen Blutdrucks für die Zustände *Wach*, *Klinische Routine* und *BSPP*; \*  $p < 0,05$ :  $P_K = 0,82$  (0,78-0,85) (*Wach/Klinische Routine*),  $P_K = 0,75$  (0,72-0,78) (*Alle Phasen*),  $P_K = 0,84$  (0,80-0,87) (*Wach/BSPP*)

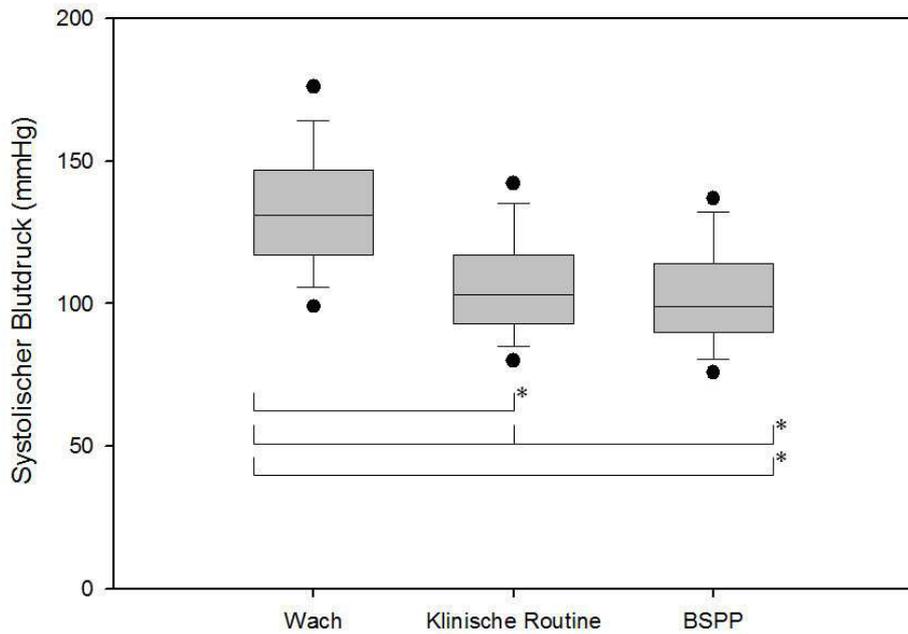


Abb. IV.3: Boxplots der Werte des systolischen Blutdrucks für die Zustände *Wach*, *Klinische Routine* und *BSPP*; \*  $p < 0,05$ :  $P_K = 0,82$  (0,78-0,86) (*Wach/Klinische Routine*),  $P_K = 0,75$  (0,73-0,78) (*Alle Phasen*),  $P_K = 0,84$  (0,81-0,88) (*Wach/BSPP*)

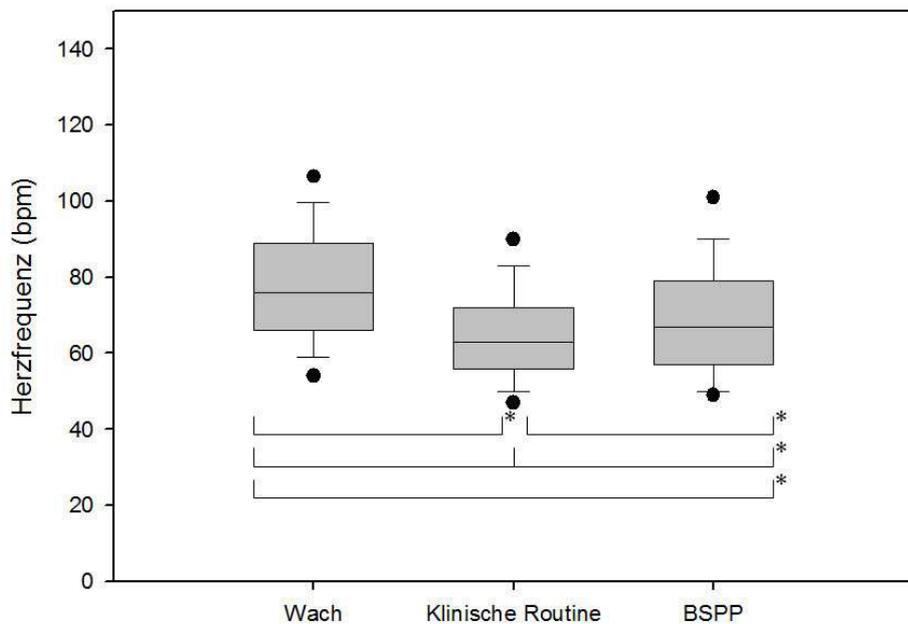


Abb. IV.4: Boxplots der Werte der Herzfrequenz für die Zustände *Wach*, *Klinische Routine* und *BSPP*; \*  $p < 0,05$ :  $P_K = 0,75$  (0,70-0,79) (*Wach/Klinische Routine*),  $P_K = 0,42$  (0,37-0,47) (*Klinische Routine/BSPP*),  $P_K = 0,63$  (0,59-0,66) (*Alle Phasen*),  $P_K = 0,66$  (0,61-0,71) (*Wach/BSPP*)

### IV.3 Multiparametrische Ansätze

Im Rahmen der folgenden Ausführungen sollen mit Hilfe eines TSK (s. Kap. II.4) zwei multiparametrische Indizes ( $TSK_{\text{Standard}}$  und  $TSK_{\text{Standard+Medikamenteninformationen}}$ ) gebildet werden. Beide basieren auf für die Steuerung einer Allgemeinanästhesie klinisch relevanten Standardparametern (s. Kap. II.3), die im  $TSK_{\text{Standard+Medikamenteninformationen}}$  um Zusatzinformationen über Zeitpunkt und Art der Gabe kreislaufmodulatorischer Medikamente ergänzt werden.

Zunächst soll untersucht werden, ob beide Indizes in der Lage sind drei Bewusstseinszustände (*Wach*, Allgemeinanästhesie nach *Klinischer Routine*, tiefste Bewusstlosigkeit, gekennzeichnet durch EEG *BSPP*) sicher zu unterscheiden (s. Tab. IV.3).

Bei positivem Ergebnis soll eine zweite Analyse zeigen, ob der  $TSK_{\text{Standard+Medikamenteninformationen}}$  in der Lage ist eine präzisere Trennung von Bewusstseinsphasen vorzunehmen als der  $TSK_{\text{Standard}}$ , der ohne Medikamentenzusatzinformationen auskommen muss (s. Tab. IV.4).

Im Rahmen einer weiteren  $P_K$ -Analyse soll konkretisiert werden, ob Vorteile multiparametrischer Ansätze hinsichtlich der Trennung von Bewusstseinsphasen gegenüber dem systolischen Blutdruck als klinischem Einzelparameter bestehen. In Kap. IV.2 (Tab. IV.2) konnte bereits gezeigt werden, dass der systolische Blutdruck als Einzelparameter in der Lage ist, die untersuchten Bewusstseinszustände signifikant und mit meist hohem  $P_K$ -Wert zu unterscheiden (s. Tab. IV.4).

Index	$P_K(\text{Alle Phasen})$	$P_K(\text{Wach/Klin.Routine})$	$P_K(\text{Wach/BSPP})$	$P_K(\text{Klin.Routine/BSPP})$
$TSK_{\text{St}}$	0,88 (0,87-0,89)	0,98 (0,97-0,99)	0,98 (0,97-0,99)	0,60 (0,55-0,65)
$TSK_{\text{St.+Med.info.}}$	0,89 (0,88-0,91)	0,98 (0,97-0,99)	0,99 (0,98-0,99)	0,64 (0,59-0,69)

Tab. IV.3:  $P_K$ -Werte für die Indizes  $TSK_{\text{Standard}}$  ( $TSK_{\text{St}}$ ) und  $TSK_{\text{Standard+Medikamenteninformationen}}$  ( $TSK_{\text{St.+Med.info.}}$ ) für die Unterscheidung (1) *Aller Phasen*, (2) der Phasen *Wach* und *Klinische Routine*, (3) der Phasen *Wach* und *BSPP* und (4) der Phasen *Klinische Routine* und *BSPP*

Zunächst ist festzustellen, dass beide Indizes in der Lage sind, sowohl *Alle Phasen* als auch die einzelnen Phasen (*Wach/Klinische Routine*, *Wach/BSPP* und *Klinische Routine/BSPP*) signifikant voneinander zu unterscheiden.

Die Trennung *Aller Phasen* gelingt dem  $TSK_{\text{Standard}}$  mit einem  $P_K$  von  $P_K=0,88$  (0,87-0,89). Ferner unterscheidet er mit ähnlich hohen  $P_K$ -Werten zwischen den Zuständen *Wach* und

*Klinische Routine* mit einem  $P_K$  von  $P_K=0,98$  (0,97-0,99) sowie *Wach* und *BSPP* mit einem  $P_K$  von  $P_K=0,98$  (0,97-0,99). Eine Differenzierung zwischen den in Allgemeinanästhesie befindlichen Phasen *Klinische Routine* und *BSPP* zeigt einen wesentlich niedrigeren  $P_K$ -Wert von  $P_K=0,60$  (0,55-0,65), der allerdings immer noch signifikant ist.

Ein ähnliches Verhalten zeigt der um Medikamenteninformationen erweiterte  $TSK_{\text{Standard+Medikamenteninformationen}}$ . Ein vergleichbar hoher  $P_K$ -Wert wie der  $TSK_{\text{Standard}}$ , mit  $P_K=0,89$  (0,88-0,91), wird bei der Differenzierung aller Bewusstseinsphasen (*Alle Phasen*) erreicht. Auch mit Hilfe dieses zweiten Index ist eine klare Unterscheidung der Wachphase der Patienten (*Wach*) von den Phasen, in denen der Patient sich in Allgemeinanästhesie befindet (*Klinische Routine* und *BSPP*) möglich. Die Trennung von *Wach/Klinische Routine* gelingt hierbei mit  $P_K=0,98$  (0,97-0,99), die von *Wach/BSPP* mit einem etwas höheren  $P_K=0,99$  (0,98-0,99). Ein niedrigerer  $P_K$  von  $P_K=0,64$  (0,59-0,69) zeigt sich jedoch auch hier in der Differenzierung zwischen *Klinischer Routine* und *BSPP*.

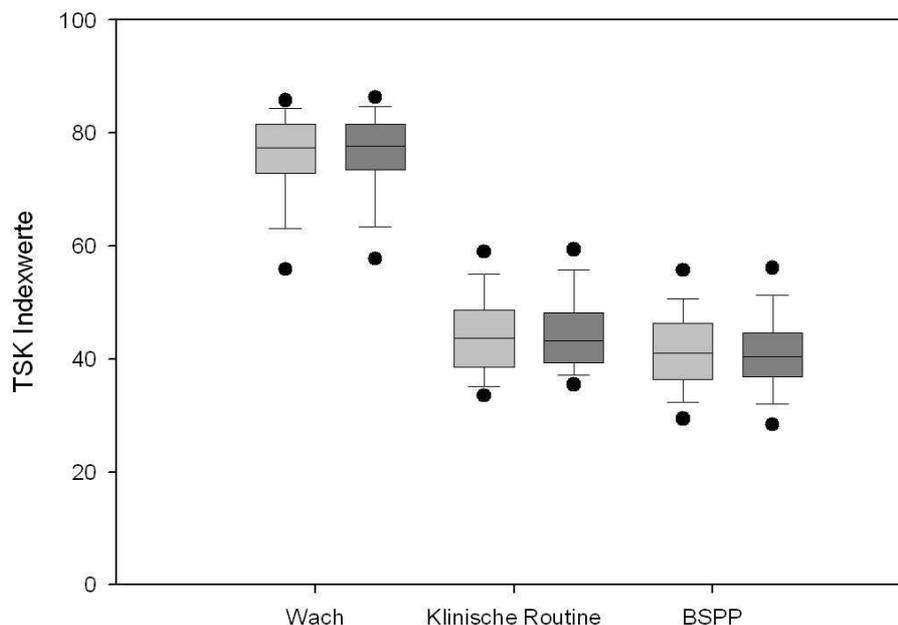


Abb. IV.5: Boxplots der Indexwerte für die Zustände *Wach*, *Klinische Routine* und *BSPP*; (a)  $TSK_{\text{Standard}}$  (hellgrau hinterlegt), (b)  $TSK_{\text{Standard+Medikamenteninformationen}}$  (dunkelgrau hinterlegt)

Zur visuellen Veranschaulichung ist das Verhalten beider Indizes in Abb. IV.5 erneut mit Hilfe von Boxplots für die drei zu unterscheidenden Phasen dargestellt. Das Verhalten des

zweiten Index ( $TSK_{\text{Standard+Medikamenteninformationen}}$ ) ist hier neben den Boxplots des ersten Index ( $TSK_{\text{Standard}}$ ) aufgetragen.

<b>Index</b>	<b>CI(Alle Phasen)</b>	<b>CI(Wach/ Klin.Routine)</b>	<b>CI(Wach/BSPP)</b>	<b>CI(Klin.Routine/ BSPP)</b>
$TSK_{\text{St.}}$ vs. $TSK_{\text{St.+Med.info.}}$	(-0,020 bis -0,003)	(-0,006 bis 0,004)	(-0,009 bis 0,000)	(-0,067 bis -0,006)
$BP\_Sys$ vs. $TSK_{\text{St.}}$	(-0,145 bis -0,101)	(-0,191 bis -0,131)	(-0,170 bis -0,113)	(-0,099 bis -0,007)
$BP\_Sys$ vs. $TSK_{\text{St.+Med.info.}}$	(-0,160 bis -0,113)	(-0,193 bis -0,132)	(-0,175 bis -0,118)	(-0,142 bis -0,039)

Tab. IV.4: Vergleich der  $P_K$ -Werte für die Indizes  $TSK_{\text{Standard}}$  ( $TSK_{\text{St.}}$ ) und  $TSK_{\text{Standard+Medikamenteninformationen}}$  ( $TSK_{\text{St.+Med.info.}}$ ) für die Unterscheidung (1) *Aller Phasen*, (2) der Phasen *Wach* und *Klinische Routine*, (3) der Phasen *Wach* und *BSPP* und (4) der Phasen *Klinische Routine* und *BSPP*; CI:Konfidenzintervall

Im Vergleich der Fähigkeit der Indizes  $TSK_{\text{Standard+Medikamenteninformationen}}$  und  $TSK_{\text{Standard}}$  zeigt der um Medikamentenzusatzinformationen erweiterte  $TSK_{\text{Standard+Medikamenteninformationen}}$  sowohl in der Unterscheidung *Aller Phasen* als auch in der Unterscheidung von *Klinischer Routine/BSPP* dem  $TSK_{\text{Standard}}$  gegenüber einen signifikanten Vorteil (s. Tab. IV.4). Der  $TSK_{\text{Standard+Medikamenteninformationen}}$  ist somit in der Lage, diese Phasen besser voneinander zu trennen als der  $TSK_{\text{Standard}}$ .

In der Gegenüberstellung beider multiparametrischer Ansätze mit dem systolischen Blutdruck als klinisch relevantem Einzelparameter zeigt sich bei beiden Indizes eine deutliche Überlegenheit in der Differenzierung aller untersuchten Bewusstseinsphasen (s. Tab. IV.4).

## V. Diskussion

Ein Narkosemonitoring, das auf klinischen Standardparametern basiert, soll es dem Anästhesisten ermöglichen, die hypnotische Komponente der Anästhesie besser einzuschätzen, die Narkoseführung zu erleichtern und zu verbessern und somit das Auftreten intraoperativer Wachheit und ihrer negativen Auswirkungen zu vermeiden. Im Gegensatz zum EEG-Narkosemonitoring, das sich bislang nicht in die klinische Routine zur Überwachung des Sedierungs- / bzw. Bewusstlosigkeitsgrades hat integrieren lassen (Neubauer, I. 2008), soll sich ein neu entwickeltes Narkosemonitoring problemlos in klinische Abläufe einfügen.

Ein in den Alltag etablierbares Verfahren, das die Informationen, die das klinische Standardmonitoring bietet und der Anästhesist tagtäglich in seinem klinischen Ablauf nutzt, verarbeitet, ist bisher nicht entwickelt worden. Die Erforschung von Messverfahren zur Beurteilung der Narkosetiefe hat sich in den letzten Jahren mehr und mehr dem EEG-Narkosemonitoring zugewandt. Wertvolle, offensichtlich klinisch relevante Informationen werden so nicht im Sinne eines integrierten Index prozessiert und gehen mehrheitlich verloren. Ein auf klinischen Standardparametern basierender Index sollte sich ohne zusätzlichen Mess- und Zeitaufwand und ohne weitere Vorkenntnisse problemlos in den klinischen Alltag integrieren lassen. Dies sind Grundvoraussetzungen für eine breite Akzeptanz eines solchen neuen Messverfahrens, das dem Anästhesisten weitere wertvolle Zusatzinformationen über den Bewusstseinszustand des Patienten vermitteln kann.

In dieser Arbeit ist es gelungen, zwei auf klinischen Standardparametern basierende, multiparametrische Indizes ( $TSK_{\text{Standard+Medikamenteninformationen}}$  und  $TSK_{\text{Standard}}$ ) zu entwickeln, die fähig sind drei Narkosephasen (*Wach*, Anästhesie nach *Klinischer Routine* und tiefe Narkose, gekennzeichnet durch *BSPP* im EEG) voneinander zu unterscheiden. Validiert wurden sie anhand von Daten aus einer multizentrischen Studie, die 263 Patienten an 6 europäischen Zentren umfasste.

Beide Indizes erreichen eine klare Differenzierung zwischen den ausgewählten Narkosephasen. Der um Informationen über die Gabe hämodynamisch wirksamer Medikamente erweiterte  $TSK_{\text{Standard+Medikamenteninformationen}}$  erweist sich gegenüber dem  $TSK_{\text{Standard}}$ , der ohne diese Informationen auskommen muss, als signifikant besser in der Trennung *Aller Phasen* und der Phasen *Klinische Routine/BSPP* (s. Tab. IV.4).

Weiterhin zeigen beide multiparametrischen Ansätze in der Differenzierung aller untersuchten Bewusstseinsphasen im Vergleich zum besten untersuchten Einzelparameter „systolischer Blutdruck“ einen signifikanten Vorteil (s. Tab. IV.4).

### ***V.1 Beurteilung klinischer Parameter – eine Herausforderung***

Klinische Standardparameter sind bislang nicht in die Entwicklung automatisierter Verfahren für das Narkosemonitoring eingeflossen. Dies mag daran liegen, dass sie als Einzelparameter einer multifaktoriellen Beeinflussung unterliegen. Beispielsweise können kardiovaskuläre Vor- und Begleiterkrankungen der Patienten zu einer Modulation der Hämodynamik führen. Hierzu zählen unter anderem Erkrankungen des Herzens wie Koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathien, Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen des Herzens, Herzklappenvitien sowie andere Begleiterkrankungen wie die autonome Neuropathie etwa bei Diabetes mellitus, Hypothyreose, Morbus Addison und zahlreiche kardiovaskuläre, endokrine und neurologische Erkrankungen [(Evans, J. M. 1987), zitiert nach (Dauderer, M., Schwender, D. 2001)]. Sämtliche dieser Erkrankungen nehmen schon ohne das Vorliegen einer Allgemeinanästhesie Einfluss auf die Ausgangswerte von Herzfrequenz sowie systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck. So kommt es bei einem Herzklappenfehler wie der Aortenklappeninsuffizienz zu einer großen Blutdruckamplitude.

Als weiterer Faktor ist der Einfluss verschiedener Medikamentengruppen zu nennen, die Blutdruckverhalten und Herzfrequenz vor und während Allgemeinanästhesie verändern. Schwankungen von Blutdruck und Herzfrequenz können durch  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer (Licker, M., Schweizer, A. et al. 2000) und zahlreiche weitere Antihypertensiva moduliert oder gar maskiert werden. Im Gegensatz dazu können  $\alpha$ - und  $\beta$ -Sympathomimetika sowie Parasympathikolytika, die beispielsweise beim kritisch kranken Patienten oder in der Geburtshilfe Anwendung finden, Ausgangswerte von Herz-Kreislaufparametern erhöhen oder das Ausmaß von Herz-Kreislaufreaktionen erheblich verändern [vgl. hierzu (Dauderer, M., Schwender, D. 2001; Schwender, D., Dauderer, M. et al. 1996)].

Im klinischen Alltag können prä- und intraoperativer Volumenstatus (intraoperativer Blutverlust), Sympathikolyse (im Falle einer mit einem regionalen Anästhesieverfahren kombinierten Allgemeinanästhesie), Blutvolumenumverteilung (bei Umlagerung des Patienten), die Art des operativen Eingriffs (Sectio caesarea, laparoskopische Eingriffe), um nur einige wenige zu nennen, Auswirkungen auf die Hämodynamik des Patienten haben, die

als unabhängig von hämodynamischen Veränderungen bei wechselnder „Narkosetiefe“ anzusehen sind.

Der Anästhesist beurteilt somit im klinischen Alltag die „Narkosetiefe“ des Patienten meist anhand subjektiver Interpretation des klinischen Standardmonitorings, das sowohl kardiovaskuläre Parameter wie Blutdruck und Herzfrequenz, als auch respiratorische Einzelparameter unter Spontanatmung bzw. maschineller Beatmung beinhaltet. Im klinischen Alltag wird nicht nur anhand eines einzelnen Parameters die Allgemeinanästhesie eines Patienten beurteilt, vielmehr greift der Anästhesist unter anderem auf sämtliche ihm zur Verfügung stehende gemessene Parameter in einer Art Zusammenschau zurück und gewichtet diese, um eine Aussage über den Bewusstseinzustand des Patienten zu treffen und seine Narkoseführung anzupassen.

Dieses Vorgehen lässt sich folgendermaßen veranschaulichen, wobei in diesem Beispiel der Einfachheit halber nur der Blutdruck und die Herzfrequenz als Standardparameter genannt werden sollen. In der klinischen Routine sind wie oben beschrieben noch viele weitere Faktoren zu berücksichtigen:

Man nehme an, der gemessene nicht invasive Blutdruck des Patienten sei 160/100/90mmHg (BP\_Sys/BP\_MP/BP\_Dia), die gemessene Herzfrequenz 105bpm. Erfahrungsgemäß weiß der Anästhesist, dass hoher Blutdruck kombiniert mit einer hohen Herzfrequenz auf eine Phase flacher Hypnose hindeuten können. Man könnte auch formulieren: WENN der Blutdruck des Patienten als eher hoch einzuschätzen ist UND die Herzfrequenz ebenso als hoch einzuschätzen ist, DANN ist es wahrscheinlich, dass der Patient sich in nicht ausreichender „Narkosetiefe“ befindet.

Hier gelten keine absoluten Grenzen in der Beurteilung unterschiedlicher Parameter, vielmehr wird patienten- (Vorerkrankungen? Begleitmedikation? etc.) und situationsbedingt (Art der Operation? Blutverlust? etc.) entschieden, in welchem Bereich sich bestimmte Parameterwerte befinden dürfen. Weitere Informationen, auf die der Anästhesist in der klinischen Praxis zurückgreift, betreffen demographische Daten des Patienten wie Alter, Geschlecht und Gewicht. Mit Hilfe klinischer Kenntnisse und Erfahrung steuert er hierdurch die Dosis der Anästhetika. In diesem Falle, würde er nur auf die beiden genannten Parameter zurückgreifen, würde er die Anästhetikakonzentration erhöhen.

## ***V.2 Auswertung: Takagi Sugeno Kang Modell***

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der Kombination bereits vorhandener klinischer Parameter zwei Indizes ( $TSK_{\text{Standard}}$  und  $TSK_{\text{Standard+Medikamenteninformationen}}$ ) zu entwickeln, die in der Lage sind, verschiedene Bewusstseinsphasen (*Wach, Klinische Routine, BSPP*) zu trennen.

Zur Berechnung beider Indizes wurde bewusst auf ein Takagi Sugeno Kang Fuzzy Modell zurückgegriffen. Es ermöglicht einerseits eine rein datengetriebene Indexgenerierung und basiert als Fuzzy Modell auf der unscharfen Logik für linguistische Größen. Übertragen auf den Datensatz hieße das nicht: Eine Herzfrequenz über 100bpm wird als „hoch“ bezeichnet, es existieren keine scharfen Grenzen zwischen einzelnen Bereichen. Vielmehr kann die Herzfrequenz in einem bestimmten Bereich (z.B. 80-120bpm) unter bestimmten Voraussetzungen als „hoch“ eingestuft werden.

WENN-DANN-Regeln bestimmen die Folgerungen: WENN beispielsweise der BP\_Sys „hoch“ ist UND die HR „hoch“ ist, DANN nimmt die Wahrscheinlichkeit zu, dass der Patient wach ist. Abschließend werden die Regeln gewichtet.

Das auf der unscharfen Logik für linguistische Größen basierende Fuzzy Modell in Kombination mit Folgerungen, die durch WENN-DANN-Regeln bestimmt werden, „imitieren“ das klinische Verhalten des Anästhesisten bei der Bestimmung der „Narkosetiefe“ (s. V.1). Kritisch muss hier angemerkt werden, dass mit Hilfe des TSK nicht alle Einflüsse, die der Anästhesist bei der Einschätzung der hypnotischen Komponente berücksichtigt, erfasst werden. Unberücksichtigt bleiben patienten- und situationsbedingte Einwirkungen auf die gemessenen Parameterwerte. Hier bietet sich Verbesserungspotential. Alter, Geschlecht und Gewicht der Patienten konnten jedoch in beide Indizes integriert werden und bieten so den Vorteil eines patientenindividuellen, automatisierten Monitorings, das in dieser Form bisher nicht existiert.

## ***V.3 Parameterauswahl***

Klinische Standardparameter gelten in der klinischen Routine zwar als Maß für die hypnotische Komponente der Anästhesie und der Anästhesist steuert anhand ihrer Werte die Dosierung der Medikamente; allerdings lässt sich diese Vorgehensweise wissenschaftlich nicht immer nachvollziehen:

Eine Awareness von Patienten konnte retrospektiv anhand protokollierter Veränderungen der Hämodynamik nicht nachvollzogen werden. So zeigten im Falle von Schadenersatzklagen von Patienten mit intraoperativer Wachheit im Zeitraum zwischen 1960 und 1995 in einer retrospektiven Analyse der Narkoseprotokolle lediglich 15% der Fälle einen Blutdruckanstieg und lediglich 7% der Fälle Herzfrequenzanstiege in Form von Tachykardien [(Domino, K. B., Posner, K. L. et al. 1999), zitiert nach (Schmidt, G. N., Müller, J. et al. 2008)]. In einer älteren retrospektiven Analyse von Narkoseprotokollen konnten Patienten, die über intraoperative Wachepisoden mit postoperativer bewusster Erinnerung berichteten, nicht retrospektiv anhand dokumentierter Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen identifiziert werden [(Moerman, N., Bonke, B. et al. 1993), zitiert nach (Dauderer, M., Schwender, D. 2001)]. Abgesehen von einem Extremfall mit intraoperativer Wachheit ließen auch unter kombinierter Epidural- und Allgemeinanästhesie (Propofol, Isofluran oder Flunitrazepam/Fentanyl) Blutdruck- oder Herzfrequenzveränderungen nicht einmal Rückschlüsse auf intraoperativ beobachtbare gezielte Patientenbewegungen zu (Schwender, D., Faber-Züllig, E. et al. 1994).

Trotz dieser Einschränkungen bedient sich der Anästhesist genau dieser Standardparameter zur Einschätzung der hypnotischen Komponente der Anästhesie. Nach wie vor gilt, was Cullen bereits 1972 feststellte (Cullen, D. J., Eger, E. I. et al. 1972): die klinischen Parameter bilden ein wichtiges Standbein bei der Einschätzung von „Narkosetiefe“ im klinischen Alltag. Angesichts des nur sehr seltenen Auftretens intraoperativer Wachheit (s. Kap. I.1) scheint dieses Vorgehen, wenn auch nicht wissenschaftlich begründet, so doch klinisch sinnvoll zu sein.

Die Auswahl der Standardparameter, auf die zur Generierung der Indizes zurückgegriffen wurde, orientiert sich an denjenigen, die sich im klinischen Alltag als wertvoll für die Einschätzung der hypnotischen Komponente der Anästhesie erwiesen haben. Neben demographischen Informationen des Patienten wie Alter, Geschlecht und Gewicht konnten Größen wie Blutdruck und Herzfrequenz als klinisch messbare Komponenten der vegetativen Reizantwort herangezogen werden. Weitere Informationen, die in die Berechnung der Indizes einfließen, sind respiratorische Parameter wie der Spitzendruck bei maschineller Beatmung und Atemgaskonzentrationen (s. Tab. II.3). Einzig die HRV steht dem Anästhesisten im klinischen Alltag nicht immer zur Verfügung.

## **Die Herzratenvariabilität**

Die Zeit zwischen zwei Kontraktionen der Herzkammern stellt sich im Elektrokardiogramm (EKG) als RR-Intervall dar. Um Verwechslungen mit dem Blutdruck (nach Riva-Rocci auch RR genannt) zu vermeiden, wird heute häufig auf die Bezeichnung NN-Intervall (von Normal-To-Normal) zurückgegriffen. Bei einem wachen und kardiovaskulär gesunden Patienten sind diese Intervalle nicht gleich lang, sondern unterliegen Schwankungen. Werden diese Schwankungen quantifiziert, spricht man von der Herzratenvariabilität (HRV). Die HRV lässt sich aus der standardmäßig aufgezeichneten EKG-Kurve des Patienten ohne zusätzlichen Messaufwand berechnen.

Zwar besitzt das Herz Schrittmacher, die weitestgehend autonom die Frequenz des Herzschlags generieren. Jedoch unterliegen diese dem Einfluss des autonomen Nervensystems (ANS) und damit seiner beiden Gegenspieler Sympathikus (thorakolumbales System) und Parasympathikus (kraniosakrales System).

Der Sympathikus bewirkt am Herzen eine Steigerung der Spontanfrequenz (positiv chronotrope Wirkung), eine Beschleunigung der Erregungsfortleitung (positiv dromotrope Wirkung), eine Beschleunigung der Kraftwirkung, sowohl atrial als auch ventrikulär (positiv inotrope Wirkung), eine Beschleunigung der Relaxation des Herzmuskels in der Diastole (positiv lusitrope Wirkung) und eine Erweiterung der Koronararterien zur Verbesserung der kardiomuskulären Durchblutung (vasodilatatorische Wirkung). Hauptsächlich werden diese Wirkungen über  $\beta$ -Adrenorezeptoren vermittelt, nur ein Teil der positiv inotropen Wirkung lässt sich auf die Aktivierung von  $\alpha$ -Adrenorezeptoren zurückführen.

Aufgrund seiner Verteilung findet die Hauptwirkung des Parasympathikus atrial statt: Er zeichnet sich durch negative Chronotropie (Sinusknoten), negative Inotropie (Vorhofmuskulatur) und negative Dromotropie (AV-Knoten) aus. Die Signalvermittlung erfolgt über muskarinische Acetylcholinrezeptoren.

Die HRV wird maßgeblich vom ANS beeinflusst (Saul, J. P. 1990). Das Ausmaß der HRV ist somit ein Maß für die Funktion des ANS sowie ein Maß für die Fähigkeit des Herzens, auf Signale des ANS zu reagieren.

Während Allgemeinanästhesie wird das ANS durch Analgesie (bzw. Nozizeption), die hypnotische Komponente der Anästhesie (bzw. Wachheit des Patienten) und direkte Medikamentenwirkungen beeinflusst. Unklar ist bisher, wie stark die Auswirkungen genannter Komponenten auf die HRV sind.

Schmerz ist ein starker Einflussfaktor auf das ANS. In einer psychologisch motivierten Untersuchung stellen Appelhans und Luecken (Appelhans, B. M., Luecken, L. J. 2008) eine Verbindung zwischen Veränderungen der HRV und der unterschiedlichen Schmerzwahrnehmung von 59 wachen, jungen, gesunden Probanden her. Unter Exposition eines schmerzhaften Kältereizes (thermale Stimulation mit 4°C) können Veränderungen der HRV gemessen werden.

Ein erst kürzlich entwickeltes Monitoringsystem (PhysioDoloris) (Logier, R., Jeanne, M. et al. 2010) überträgt diese Erkenntnisse an wachen Probanden auf die Bedingungen in Allgemeinanästhesie, um eine adäquate Analgesie des anästhesierten Patienten mit Hilfe prozessierter HRV-Parameter zu überwachen. Zwar werden in den Vorarbeiten der Forschungsgruppe Veränderungen der HRV an Patienten unter Allgemeinanästhesie bei vermuteter inadäquater Analgesie beschrieben (Jeanne, M., Logier, R. et al. 2009a, 2009b; Logier, R., Jeanne, M. et al. 2006). Grundvoraussetzung für Rückschlüsse auf alleinige Auswirkungen von Nozizeption auf die HRV ohne Beteiligung einer ev. vorhandenen Abflachung der Narkose wäre ein absolutes Konstanthalten der hypnotischen Komponente der Anästhesie. Dies wird mit Bispektralindex-Werten zwischen 40 und 60 versucht. BIS bedient sich jedoch zu Teilen aus den hochfrequenten Anteilen des EEGs, mit denen nicht nur die Aktivität kortikaler Neurone, sondern auch das Elektromyogramm wiedergegeben werden. Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass hierdurch bei relaxierten Patienten eine erhöhte Gefahr intraoperativer Wachheit besteht (Jordan, D., Kochs, E. F. et al. 2008; Jordan, D., Stockmanns, G. et al. 2008b), die durch das BIS nicht erfasst werden könnte. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass zumindest in der jüngeren Studie, in der die Patienten nicht relaxiert sind (die ältere trifft hierzu keine Aussage), über das BIS nicht nur kortikale Aktivität wiedergegeben wird, sondern nur als zusätzlicher Surrogatparameter gelten muss. Eine gleichbleibende „Narkosetiefe“, die eine Grundlage für die Detektion allein nozizeptiv induzierter Veränderungen der HRV bieten würde, ist somit nicht erreicht.

Ähnliche Schwächen bietet eine ältere Studie: Zwar beschreiben Latson und O'Flaherty Veränderungen der total HRV power (HRV<sub>tot</sub>) bei beiden untersuchten Gruppen nach Narkoseeinleitung (Latson, T. W., O'Flaherty, D. 1993), allerdings reagieren lediglich die Patientinnen der Propofol-Gruppe mit Veränderungen der HRV<sub>tot</sub> auf die Hautinzision. Auch hier lässt sich nicht klar abgrenzen, ob diese Reaktion tatsächlich eine Reaktion auf den neu aufgetretenen chirurgischen Schmerzreiz darstellt: Nach Narkoseeinleitung und vor Hautinzision dienen lediglich ein gleich hoher Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks und die gleich hohe mittlere Herzfrequenz als Indikatoren für eine vergleichbare und

gleichbleibende „Narkosetiefe“. Dies ist keinesfalls als genügend anzusehen, um die Veränderungen der HRV<sub>tot</sub> alleinig auf die Schmerzwahrnehmung bzw. den Mangel an Analgesie zurückzuführen. Eine mangelnde „Narkosetiefe“ ist so als Ursache nicht sicher auszuschließen.

Veränderungen der HRV durch anästhetikainduzierte Einflüsse des ANS sind jedoch unbestritten: Im Gegensatz zum natürlichen Non-REM-Schlaf, während dem ein Ansteigen der HRV beobachtet werden kann (Vanoli, E., Adamson, P. B. et al. 1995), findet unter Allgemeinanästhesie ein Absinken der HRV statt (Galletly, D. C., Buckley, D. H. et al. 1994; Huang, H. H., Chan, H. L. et al. 1997; Paisansathan, C., Lee, M. et al. 2007; Sleigh, J. W., Donovan, J. 1999; Towell, D. L., Kovarik, W. D. et al. 2003).

Für eine weitere Quali- und Quantifizierung dieses Phänomens sind HRV-Analysemethoden vielfältig weiterentwickelt worden: Ähnlich der Analyse weiterer bekannter komplexer Systeme wie EEG wird neben statistischen (bspw. SDNN) und linearen Parametern [bspw. VLF-/HF-/LF-power, LF/HF ratio (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996a, 1996b)] auf Entropieparameter [bspw. Delta-Entropie (Mäenpää, M., Laitio, T. et al. 2011), Approximate Entropie (Mäenpää, M., Penttilä, J. et al. 2007; Pincus, S. M. 1991)] zurückgegriffen, um Veränderungen der HRV in ihrer Komplexität bestmöglich erfassen zu können.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die HRV eine Größe ist, die während Allgemeinanästhesie Effekte zeigt, die auf den Einflüssen von Anästhetika auf das ANS beruhen. Ein ähnliches Verhalten lässt sich aus der klinischen Erfahrung heraus bei weiteren gemessenen Standardparametern, wie dem Blutdruck und der Herzfrequenz beobachten. Allerdings lässt sich nach dem heutigen Stand der Forschung noch nicht beurteilen, ob die Veränderungen der HRV eher auf Nozizeption bzw. Analgesie zurückzuführen sind oder andererseits auf Veränderungen des Bewusstseinzustandes des Patienten bei Vertiefung oder Abflachung der Narkose basieren. Eine Kombination aus beidem ist ebenso möglich wie das Überwiegen einer der beiden Komponenten.

Eine Studie mit dem Ziel, dies auszudifferenzieren bietet einen interessanten Ansatz für die weitere Forschung.

Aufgrund oben genannter Untersuchungen wurden die HRV bzw. prozessierte Parameter, die Veränderungen während Allgemeinanästhesie aufzeigen, in die Entwicklung eines multiparametrischen Ansatzes für das Narkosemonitoring einbezogen. Sie bietet eine

sinnvolle Ergänzung zu den im klinischen Alltag für die Einschätzung der hypnotischen Komponente der Anästhesie erfassten Standardparametern.

Erstmalig wurde hierbei die Permutationsentropie als nichtlinearer Analyseparameter für die HRV eingesetzt. Als modernes Verfahren hat sich dieser Parameter bereits im Rahmen des Narkosemonitorings mittels EEG als sehr hilfreich erwiesen, den Zustandsraum eines komplexen dynamischen Systems zu charakterisieren (Jordan, D., Stockmanns, G. et al. 2008a; Jordan, D., Stockmanns, G. et al. 2008b). Die Permutationsentropie ist dazu geeignet, kurze Zeitreihen mit wenigen Datenpunkten zu analysieren. Es war daher naheliegend, diesen Ansatz in vorliegender Untersuchung auf die HRV zu übertragen.

Die HRV als Einzelparameter bzw. ihre prozessierten Parameter und ihre solitären Veränderungen in Allgemeinanästhesie sind nicht Bestandteil dieser Untersuchung geworden. Sie könnten ein interessanter Beitrag zukünftiger Forschung sein.

#### ***V.4 Datensatz***

Zur Generierung und Validierung eines breit anwendbaren Index zur Überwachung der „Narkosetiefe“ bietet die Bereitstellung eines entsprechenden Datensatzes eine wichtige Grundlage. Hier konnte auf Daten aus einer multizentrisch angelegten Studie an 263 Patienten in 6 verschiedenen europäischen Zentren zurückgegriffen werden.

Dieser für die Validierung beider Indizes ausgewählte Datensatz bietet einen Spiegel des klinischen Alltags und garantiert so eine ubiquitäre Anwendbarkeit der entwickelten Modelle: Die Patienten im Rahmen vorliegender multizentrischer Studie wurden bewusst nicht randomisiert einer Medikamentengruppe zugeordnet. Die Art der Kombinationsanästhesie wurde nach den vor Ort klinisch üblichen Kriterien bestimmt und die Patienten einer der elf in Tab. II.2 genannten Gruppen zugewiesen. Es ist daher nicht auszuschließen, dass es durch dieses Verfahren ungewollt zu einer ungleichmäßigen Verteilung von Störgrößen in den einzelnen Gruppen gekommen ist. In die Berechnung beider Indizes wurde die Einteilung der Patienten in eine Gruppe und somit die Art der Kombinationsanästhesie jedoch nicht miteinbezogen, wodurch eine Verzerrung des Ergebnisses ausgeschlossen werden kann. Auf diese Weise wurden direkte Wirkungen der Narkosemedikamente auf die zur Berechnung der Indizes unter anderem verwendeten Parameter Blutdruck und Herzfrequenz nicht

berücksichtigt und somit nicht isoliert. Hier bietet sich in Zukunft möglicherweise ein Ansatz, beide Indizes weiter zu verbessern.

Weiterhin zeichnet sich der Datensatz neben seinem Umfang durch ein breites Spektrum an durchgeführten Operationen (s. Tab. IV.1) aus, einer großen Variationsbreite des präoperativen Gesundheitszustandes der Patienten, klassifiziert mit Hilfe des ASA-Status der American Society of Anesthesiologists und durch Vorerkrankungen bedingt einer unterschiedlichen Vormedikation der Patienten. Dies gewährt eine breite Anwendungsmöglichkeit beider Indizes, die bis auf Alter, Geschlecht und Gewicht ohne Angabe von (oben genannten) Variablen auskommen, die einen Einfluss auf die gemessenen Standardparameter nehmen könnten.

## ***V.5 Ergebnisse***

Sowohl der  $TSK_{Standard}$  als auch der  $TSK_{Standard+Medikamenteninformationen}$  konnten auf Basis der Standardparameter-Daten vorliegender multizentrischer Studie validiert werden (s. Tab. II.5). Die Vorhersagewahrscheinlichkeit beider entwickelter Indizes  $TSK_{Standard}$  und  $TSK_{Standard+Medikamenteninformationen}$  zeigt, dass sie in der Lage sind, die drei vorgegebenen Narkosephasen *Wach*, *Klinische Routine* und *BSPP* zu unterscheiden mit  $P_K=0,88$  (0,87-0,89) für  $TSK_{Standard}$  und  $P_K=0,89$  (0,88-0,91) für  $TSK_{Standard+Medikamenteninformationen}$  (s. Tab. IV.3). Hierin zeigt der  $TSK_{Standard+Medikamenteninformationen}$  gegenüber dem  $TSK_{Standard}$  einen wenn auch kleinen, aber dennoch signifikanten Vorteil (s. Tab. IV.4). Allerdings wurde für den Vergleich der beiden Indikatoren der gesamte Datensatz verwendet, d.h. die Kreuzvalidierung wurde hier nicht mit einbezogen. Im nächsten Schritt muss dieses Ergebnis auf einem vom Training vollständig unabhängigen Datensatz validiert werden.

Beide Indizes sind weiterhin in der Lage, zwischen den Zuständen *Wach* und *Klinische Routine* mit gleich hohem  $P_K$ -Wert signifikant zu trennen:  $P_K=0,98$  (0,97-0,99) für den  $TSK_{Standard}$  und den  $TSK_{Standard+Medikamenteninformationen}$  (s. Tab. IV.3). Ein signifikanter Unterschied in der Vorhersagewahrscheinlichkeit beider Indizes lässt sich hier nicht finden (s. Tab. IV.4).

Ähnlich verhält es sich mit der Unterscheidbarkeit der Zustände *Wach* und *BSPP*: Beide Indizes erreichen hierin eine Unterscheidung mit  $P_K=0,98$  (0,97-0,99) für den  $TSK_{Standard}$  und  $P_K=0,99$  (0,98-0,99) für den  $TSK_{Standard+Medikamenteninformationen}$  (s. Tab. IV.3). Auch in diesem

Fall besteht für keinen der beiden multiparametrischen Ansätze ein signifikanter Vorteil gegenüber dem anderen Ansatz (s. Tab. IV.4).

Während sich mit Hilfe beider Indizes eine klare Erkennung zwischen wachen Patienten und Patienten in Allgemeinanästhesie (ohne dies weiter zu differenzieren) erzielen lässt, ist eine Unterscheidung der Phasen in Allgemeinanästhesie (*Klinische Routine* und *BSPP*) zwar möglich, aber nur mit wesentlich niedrigerer Vorhersagewahrscheinlichkeit (s. Tab. IV.3). Der  $TSK_{\text{Standard+Medikamenteninformationen}}$  erreicht  $P_K=0,64$  (0,59-0,69), der  $TSK_{\text{Standard}}$   $P_K=0,60$  (0,55-0,65). Hierin erweist sich der  $TSK_{\text{Standard+Medikamenteninformationen}}$  wiederum etwas besser als der  $TSK_{\text{Standard}}$ . Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (s. Tab. IV.4).

Die Angabe des Zeitpunktes der Medikamentengabe und die Art ihrer kardiovaskulären Wirkung bieten damit wertvolle Zusatzinformationen für die Verbesserung eines Index zur Einschätzung der „Narkosetiefe“ des Patienten. Klinisch lässt sich dies nachvollziehen, wird ein Kreislaufparameter wie der systolische Blutdruck doch nicht als absolute Größe angesehen. Aus ansteigendem Blutdruck schließt der Anästhesist in der Klinik nicht sofort, dass der Patient wacher wird bzw. sich in einem Zustand eher flacher Narkose befindet. Vielmehr ist dem Anästhesisten stets bewusst, ob der jeweilige Zeitpunkt in einen Zeitbereich der Wirkung eines Medikamentes fällt und somit der Blutdruck iatrogen hätte verändert werden können. Ein direkter Rückschluss von Höhe des Blutdrucks auf Wachheit des Patienten ist so nicht möglich. Dieser Zusammenhang wurde in einen zweiten, erweiterten Index  $TSK_{\text{Standard+Medikamenteninformationen}}$  integriert, um so dem Verhalten des Anästhesisten im klinischen Alltag eher zu entsprechen.

Es lässt sich argumentieren, diese Verbesserung des Index durch die Zusatzinformation der Gabe intraoperativ hämodynamisch wirksamer Medikamente führe in beiden Fällen nur knapp zur Erreichung des Signifikanzniveaus. Aus klinischer Beobachtung ist allerdings ebenso klar, dass Informationen zu Medikamentengaben relevant sind. Die nicht routinemäßig nötige Gabe kreislaurelevanter Medikamente in den analysierten Phasen der Anästhesie führt dazu, dass die Datenmenge hier eher als gering anzusehen ist. In einem datengetriebenen Verfahren können die durch klinische Erfahrung offensichtlichen Vorteile der Berücksichtigung der Gabe hämodynamisch wirksamer Medikamente nur durch den Einbezug dieser Information in einem größeren Datensatz gezeigt werden.

Im vorhandenen Datensatz haben 72 Patienten während der aufgezeichneten Zeiträume ein hämodynamisch wirksames Medikament erhalten. Insgesamt wurden 479 Medikamentengaben registriert. Eine Überschneidung der angenommenen

Medikamentenwirkdauer mit einem der untersuchten Zeitpunkte fand lediglich bei 40 Patienten statt. Insgesamt konnten nur 50 Zeitpunkte ermittelt werden, an denen die gemessenen Herz-Kreislaufparameter iatrogen durch Medikamentengabe hätten beeinflusst werden können. Bei insgesamt ausgewerteten Daten von 263 Patienten an sechs verschiedenen Zeitpunkten, also insgesamt 1578 Zeitpunkten lässt sich erkennen, dass es schwierig ist, den klinisch gesehenen Einfluss der Gabe kardiovaskulär wirksamer Medikamente auf klinische Standardparameter und damit auf die Beurteilung der „Narkosetiefe“ in diesem Modell noch deutlicher sichtbar zu machen. Diese Herausforderung zu meistern bietet einen weiteren Ansatz zur Verbesserung des entwickelten Modells.

Beide Indizes sind weiterhin signifikant besser in der Lage, Narkosephasen zu unterscheiden, als der gemessene Einzelparameter systolischer Blutdruck (s. Tab. IV.4).

#### ***V.6 Bewertung auf klinischen Parametern basierender, multiparametrischer Indizes***

Die Informationen, die klinische Standardparameter beinhalten, werden zwar routinemäßig durch den Anästhesisten zur Beurteilung der hypnotischen Komponente herangezogen; allerdings ist ein automatisiertes Verfahren zur Nutzung dieser Informationen bisher nicht entwickelt worden. Mit der Entwicklung zweier auf klinischen Parametern basierender Indizes ist es erstmalig gelungen, Daten zu nutzen, die routinemäßig im klinischen Alltag erhoben werden um die hypnotische Komponente der Anästhesie abzubilden.

Diese Erkenntnisse stehen scheinbar im Widerspruch zu einer Studie, die Zbinden 1994 durchgeführt hat (Zbinden, A. M., Petersen-Felix, S. et al. 1994). Es konnte gezeigt werden, dass die hämodynamische Antwort auf einen Schmerzreiz unabhängig von der endexpiratorischen Konzentration des Anästhetikums (hier Isofluran) bei alleiniger volatiler Anästhesie nicht bzw. nur bei vor dem Stimulus sehr hohen und klinisch unüblichen Dosierungen supprimiert werden kann. Obwohl durch hohe Dosierung des Anästhetikums eine tiefe Narkose zu vermuten ist, kommt es zu einer hämodynamischen Reizantwort, die der bei nicht ausreichender „Narkosetiefe“ stark ähnelt.

Weitere Studien zeigen, dass Blutdruckanstiege im Rahmen der vegetativen Reizantwort auf Schmerzreize während adäquater Allgemeinanästhesie nur durch die zusätzliche Gabe analgetischer Medikamente wie Opioide supprimiert werden können, bzw. die Dosierung des Hypnotikums bei zusätzlicher Opioidgabe reduziert werden kann (Daniel, M., Weiskopf, R.

B. et al. 1998; Kazama, T., Ikeda, K. et al. 1997, 1998; Shafer, S. L., Stanski, D. R. 2008). Teile der hämodynamischen Reizantwort werden so als Zeichen für Schmerzwahrnehmung bzw. inadäquate Analgesie bewertet und nicht solitär als Surrogatparameter für mangelnde „Narkosetiefe“.

Auch im Rahmen der Nutzung der HRV für das Narkosemonitoring wurde bereits erwähnt, dass die Komponente von Nozizeption/Analgesie schwer von der hypnotischen Komponente der Allgemeinanästhesie zu trennen ist (s. V.3).

Letztlich lässt sich auch in Bezug auf beide Indizes ( $TSK_{Standard}$  und  $TSK_{Standard+Medikamenteninformationen}$ ) nicht klar trennen, ob die Komponente der Nozizeption/Analgesie in ihre Berechnung mit einfließt und welche Rolle sie hier übernimmt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass das, was in der Narkosetiefeforschung mittels EEG und AEP bereits bekannt ist (Hock, A., Stockmanns, G. et al. 2006; Jeleazcov, C., Schneider, G. et al. 2006; Jordan, D., Schneider, G. et al. 2006a; Schneider, G., Hollweck, R. et al. 2005), auch für klinische Standardparameter gültig ist: Durch eine sinnvolle Kombination einzelner klinisch relevanter Parameter (hier mit Hilfe eines TSK) können Bewusstseinszustände des Patienten unterschieden werden.

Die Vorteile dieses Verfahrens zur Einschätzung der hypnotischen Komponente der Anästhesie gegenüber dem neueren Ansatz des EEG-Monitorings zeigen sich vor allem in seiner praktischen Anwendung:

Im Gegensatz zum EEG-Monitoring kommt das Monitoring mittels klinischer Standardparameter ohne zusätzlichen zeitlichen und organisatorischen Mehraufwand wie Kleben von Elektroden oder Aufbau einer zusätzlichen Messapparatur aus. Informationen, die in der klinischen Routine einen festen Stellenwert erreicht haben und bei jeder Allgemeinanästhesie zum Einsatz kommen, werden so erstmalig in einer automatisierten Form für das Narkosemonitoring genutzt.

Weiterhin beruft sich das auf klinischen Parametern basierende Monitoring der „Narkosetiefe“ auf Informationen, die der Anästhesist bereits „traditionell“ nutzt, um die hypnotische Komponente der Anästhesie einzuschätzen. Dies könnte ein weiteres Argument dafür sein, dass sich ein solches Verfahren leichter in den klinischen Alltag integrieren ließe als das EEG-Monitoring, bei dem dies bisher nicht gelang (Neubauer, I. 2008).

Ein weiterer Gewinn ist die ubiquitäre Anwendbarkeit beider neuer Indizes: Während EEG-Monitoring limitiert ist auf Operationen, die nicht am Kopf stattfinden (denn hier würden die zur Messung abgebrachten Elektroden stören), ist das auf Standardparametern basierte

Monitoring auch hier etablierbar. Vielmehr ist es bei jeder Form von Anästhesie und Operation problemlos in das Standardmonitoring zu integrieren.

Da die Interpretation der Indexwerte keinerlei besondere Fähigkeiten oder Vorkenntnisse erfordert, könnte es die Einschätzung der „Narkosetiefe“ und daraus folgend die Anpassung der Anästhetikadosierung verbessern. Gerade unerfahrene Anästhesisten können von dem in die Berechnung beider Indizes integrierten Expertenwissen profitieren und ihre Narkoseführung verbessern. Es ist festgestellt worden, dass die Einschätzung der Narkosetiefe anhand klinischer Parameter bei fortgeschrittenem Ausbildungsstand des Anästhesisten stärker mit gemessenen BIS-Werten korreliert als bei niedrigem Ausbildungsstand (Hadzidiaos, D., Nowak, A. et al. 2006). Ist die Verlässlichkeit des BIS-Monitors bezüglich exakter Bestimmung der hypnotischen Komponente der Anästhesie zwar anzuzweifeln (s. Kap. I.2), deutet dies dennoch auf eine erfahrungsabhängige Qualität der Narkoseführung des Anästhesisten hin. Aber auch erfahrenen Kollegen bietet sich eine zusätzliche Option, ihr Vorgehen zu überprüfen und die Bedürfnisse des Patienten besser zu erfassen und entsprechend zu reagieren.

In einem Vergleich konnte 2011 gezeigt werden, dass ein aus Standardparametern bestehender TSK die drei Zustände Wachheit, Anästhesie nach klinischer Routine und tiefste Narkose, gekennzeichnet durch ein BSPP-EEG besser trennt als der BIS zu den gleichen Zeitpunkten (Omerovic, A., Jordan, D. et al. 2011). BIS erreicht einen  $P_K$ -Wert von 0,80 (0,78-0,81) für die Trennung aller drei Phasen, einen Wert, der wesentlich niedriger ist als die  $P_K$ -Werte beider in dieser Arbeit untersuchten Indizes  $TSK_{Standard}$  mit  $P_K=0,88$  (0,87-0,89) und  $TSK_{Standard+Medikamenteninformationen}$  mit  $P_K=0,89$  (0,88-0,91). Die untersuchten Zeitpunkte entsprechen hierbei denen in dieser Arbeit untersuchten Zeitpunkten. Beide in dieser Arbeit vorgestellten Indizes erreichen somit eine präzisere Trennung aller drei Narkosephasen als der BIS.

Kritisch hinzuzufügen sind zwei Punkte: Im Gegensatz zum BIS basieren Training und Validierung von  $TSK_{Standard}$  und  $TSK_{Standard+Medikamenteninformationen}$  bisher auf dem gleichen Datensatz und es kommt daher zu einer eher optimistischen Beeinflussung der Vorhersagewahrscheinlichkeit. Die Größe des Unterschiedes der  $P_K$ -Werte weist allerdings darauf hin, dass selbst bei Validierung an einem unabhängigen Datensatz dieser Unterschied weiterhin bestehen wird. Desweiteren wurde der BIS für die Trennung von Narkosephasen an den dynamischen Übergängen konzipiert. Eine Untersuchung des Verhaltens der in dieser Arbeit vorgestellten Indizes steht hier noch aus.

Durch die Kombination aus hoher Zuverlässigkeit in Theorie und anwenderfreundlicher Gestaltung in der Praxis ist zu erhoffen, dass sich für ein auf klinischen Standardparametern basierendes Monitoring eine breite Akzeptanz in der klinischen Routine finden könnte.

## V.7 *Ausblick*

Der Gegenstand künftiger Forschung wird sein, die mit Hilfe des TSK entwickelten Indizes zu untersuchen und weiter zu verbessern.

Zur Generierung der Indizes wurden bewusst Zeitpunkte ausgewählt, die sich in stabilen Phasen der Allgemeinanästhesie befanden. Unbeantwortet ist bis dato die Frage, wie sich ihr Verhalten an den dynamischen Übergängen zwischen zwei Phasen darstellt. Zur Narkoseführung ist es für den Anästhesisten wichtig, gerade diese Veränderungen des Bewusstseinszustandes frühzeitig wahrzunehmen, um entsprechend reagieren zu können. Es ist daher sinnvoll, das entwickelte Modell dahingehend zu analysieren. Dies ist Aufgabe zukünftiger Studien.

Klinisch gesehen ist eine deutliche Verbesserung der entwickelten Indizes zu erwarten, indem man die Wirkung hämodynamisch wirksamer Medikamente in die Berechnung mit einbezieht. Dies hat in vorliegender Untersuchung zu einem signifikanten Vorteil des um Medikamenteninformationen erweiterten  $TSK_{\text{Standard+Medikamenteninformationen}}$  gegenüber dem  $TSK_{\text{Standard}}$  in der Differenzierung *Aller Phasen* und der Phasen *Klinische Routine* und *BSPP* geführt. Eine weitergehende Studie, die eine häufigere Überschneidung der Wirkdauer hämodynamisch wirksamer Medikamente mit untersuchten Zeitpunkten bietet, könnte den klinisch erklärbaren und rechnerisch festgestellten Vorteil noch deutlicher darstellen, eine verbesserte Grundlage bilden und damit eine weitere Verbesserungsmöglichkeit eines multiparametrischen Ansatzes bieten.

Es könnte ein Index entwickelt werden, der potentielle hämodynamische Veränderungen durch Medikamentengabe berücksichtigt. Hierbei wurde im Rahmen eines ersten Ansatzes für eine Zeitspanne von bis zu 15 Minuten nach Applikation kardiovaskulär wirksamer Medikamente ein möglicher Einfluss auf die Standardparameter angenommen.

Eine Verbesserung wäre hierbei sicherlich, die genaue Pharmakokinetik bzw. -dynamik und damit die Wirkdauer hämodynamisch wirksamer Medikamente zu berücksichtigen und damit

eine weitere Möglichkeit zu bieten, den Index selbst anhand der Daten vorliegender multizentrischer Studie zu verbessern.

Beide Indizes zeigen gute Vorhersagewahrscheinlichkeiten in der Differenzierung von Narkosephasen an den untersuchten Zeitpunkten. Sie zeichnen sich durch eine zuverlässige Unterscheidbarkeit der Phasen *Wach* und *Klinische Routine* und *Wach* und *BSPP* aus. Eine Quantifizierung der hypnotischen Komponente der Anästhesie (Trennung von *Klinischer Routine* und *BSPP*) gelingt ihnen auf Signifikanzniveau, allerdings mit wesentlich niedrigerer Vorhersagewahrscheinlichkeit. Zulaute seiner Anwendungsfreundlichkeit und unkomplizierten Handhabung, aber zugunsten eben dieser Differenzierung könnte sich ein neuer Ansatz entwickeln, der EEG-Signale und evozierte Potentiale in die Indexgenerierung mit einbezieht. Es konnte bereits gezeigt werden, dass sich mit Hilfe des EEGs und akustisch evozierter Potentiale Narkosephasen unterscheiden lassen (Horn, B., Pilge, S. et al. 2009). Eine Erweiterung des Index um diese Parameter bietet somit einen weiteren interessanten Ansatzpunkt zu seiner Weiterentwicklung. Auch hier liegt somit ein Aufgabengebiet künftiger Forschung.

Zusammenfassend zeigen beide Indizes vielversprechende Ergebnisse. Eine Validierung anhand prospektiver Studien steht jedoch bisher aus und sollte Aufgabe künftiger Studien sein.

## VI. Zusammenfassung

Zur Überwachung der „Narkosetiefe“ bedient sich der Anästhesist Surrogatparametern wie Hämodynamik (beispielsweise Blutdruck und Herzfrequenz), (Be-)Atmung und Spontanbewegungen des Patienten. In einer Zusammenschau bewertet er ihre Aussagekraft mit Rücksicht auf Geschlecht und Alter des Patienten, sowie Vorerkrankungen, Art der Operation, Blutverlust, mögliche Medikamenteneinflüsse, etc. und schätzt so den individuellen Anästhetikabedarf des Patienten ein. Die Qualität der Allgemeinanästhesie ist somit abhängig von Aufmerksamkeit und Erfahrung des Anästhesisten.

Ziel dieser Untersuchung ist es, diese routinemäßig zur Überwachung der hypnotischen Komponente der Anästhesie herangezogenen Informationen in einem automatisierten, datengetriebenen Verfahren zu bündeln und abzubilden. Hierzu wird ein multiparametrischer Index ( $TSK_{\text{Standard}}$ ) generiert, der auf routinemäßig während Allgemeinanästhesie gemessenen Standardparametern basiert. Er soll drei Bewusstseinszustände sicher voneinander trennen können (Wachheit, Anästhesie nach klinischer Routine und tiefste Narkose, gekennzeichnet durch ein Burst Suppression-Muster im EEG), einfach zu interpretieren sein und durch Verzicht auf zusätzlichen Messaufwand einfach in den klinischen Alltag integrierbar sein und eine bestmögliche Akzeptanz ermöglichen. Ein zweiter Index ( $TSK_{\text{Standard+Medikamenteninformationen}}$ ) wird zusätzlich um die Information des Zeitpunktes und des möglichen vorhandenen Einflusses intraoperativ gegebener hämodynamisch wirksamer Medikamente erweitert. Weiterhin soll überprüft werden, ob und inwiefern diese Informationen den  $TSK_{\text{Standard}}$  verbessern.

Zum Training der Indizes dienen Daten aus einer multizentrischen Studie an 6 europäischen Zentren, in die 263 Patienten mit dem ASA-Status I bis III involviert waren, die sich einer Allgemeinanästhesie im Rahmen einer elektiven Operation unterzogen haben. Die zwölf ausgewählten Parameter (demographische Patienteninformationen, Vital- und Beatmungsparameter und die Herzratenvariabilität) wurden an sechs verschiedenen Zeitpunkten gespeichert, von denen jeweils zwei sicher in einem der drei zu trennenden Bewusstseinszustände lagen. Beide Indizes werden mit Hilfe eines Takagi Sugeno Kang Fuzzy Modells (TSK) erster Ordnung gebildet. Analog zu bereits bestehenden Indizes sollen Indexwerte zwischen 0 (Extremwert bei sicherer tiefster Bewusstlosigkeit) und 100 (Extremwert bei sicherer Wachheit) die hypnotische Komponente der Anästhesie monoton

abbilden. Beide TSK werden so trainiert, dass der  $P_K$ -Wert bezüglich des verwendeten Datensatzes maximiert wird.

<b>Index</b>	<b><math>P_K</math>(Alle Phasen)</b>	<b><math>P_K</math>(Wach/Klin.Routine)</b>	<b><math>P_K</math>(Wach/BSPP)</b>	<b><math>P_K</math>(Klin.Routine/BSPP)</b>
TSK <sub>St.</sub>	0,88 (0,87-0,89)	0,98 (0,97-0,99)	0,98 (0,98-0,99)	0,60 (0,56-0,64)
TSK <sub>St.+Med.info.</sub>	0,89 (0,88-0,91)	0,98 (0,97-0,99)	0,99 (0,98-0,99)	0,64 (0,60-0,68)

Abb. VI.1:  $P_K$ -Werte für die Indizes TSK<sub>Standard</sub> (TSK<sub>St.</sub>) und TSK<sub>Standard+Medikamenteninformationen</sub> (TSK<sub>St.+Med.info.</sub>) für die Unterscheidung der ausgewählten Phasen

Beide TSK sind in der Lage, die untersuchten Bewusstseinszustände signifikant voneinander zu trennen. Während die Differenzierung aller Phasen und die Differenzierung des Zustandes Wach von den beiden in Allgemeinanästhesie befindlichen Phasen mit hohen  $P_K$ -Werten gelingt, erreichen beide TSK in der Unterscheidung der Phasen Allgemeinanästhesie nach klinischer Routine und tiefste Narkose, gekennzeichnet durch EEG Burst Suppression wesentlich niedrigere  $P_K$ -Werte.

<b>Index</b>	<b>CI(Alle Phasen)</b>	<b>CI(Wach/ Klin.Routine)</b>	<b>CI(Wach/BSPP)</b>	<b>CI(Klin.Routine/ BSPP)</b>
TSK <sub>St.</sub> vs. TSK <sub>St.+Med.info.</sub>	(-0,020 bis -0,003)	(-0,006 bis 0,004)	(-0,009 bis 0,000)	(-0,067 bis -0,006)

Abb. VI.2: Vergleich der  $P_K$ -Werte für die Indizes TSK<sub>Standard</sub> (TSK<sub>St.</sub>) und TSK<sub>Standard+Medikamenteninformationen</sub> (TSK<sub>St.+Med.info.</sub>) für die Unterscheidung der ausgewählten Phasen; CI: Konfidenzintervall

In der Trennung aller Phasen und der Trennung zwischen Allgemeinanästhesie nach klinischer Routine und tiefster Narkose zeigt der TSK<sub>Standard+Medikamenteninformationen</sub> gegenüber dem TSK<sub>Standard</sub> einen signifikanten Vorteil.

In dieser Untersuchung ist es gelungen ein datengetriebenes automatisiertes Verfahren für die Narkoseüberwachung zu entwickeln, das Standardparameter nutzt, die der Anästhesist routinemäßig zur Einschätzung der hypnotischen Komponente der Anästhesie heranzieht. Eine Vielzahl von Informationen wird zu einer einzelnen Kenngröße zusammengefasst und bietet so eine leicht in den klinischen Ablauf integrierbare Zusatzmöglichkeit, die „Narkosetiefe“ des Patienten einzuschätzen.

Eine Validierung der Indizes anhand prospektiver Studien steht noch aus. Dies sollte Aufgabe zukünftiger Forschung sein.

## VII. Literaturverzeichnis

Alkire, M. T., Asher, C. D., Franciscus, A. M., Hahn, E. L. Thalamic microinfusion of antibody to a voltage-gated potassium channel restores consciousness during anesthesia. *Anesthesiology* 110 (2009) 766-773

Alkire, M. T., Haier, R. J., Fallon, J. H. Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. *Conscious Cogn* 9 (2000) 370-386

Alkire, M. T., Hudetz, A. G., Tononi, G. Consciousness and anesthesia. *Science* 322 (2008) 876-880

Alkire, M. T., McReynolds, J. R., Hahn, E. L., Trivedi, A. N. Thalamic microinjection of nicotine reverses sevoflurane-induced loss of righting reflex in the rat. *Anesthesiology* 107 (2007) 264-272

American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. *Anesthesiology* 104 (2006) 847-864

An, J., Fang, Q., Huang, C., Qian, X., Fan, T., Lin, Y., Guo, Q. Deeper total intravenous anesthesia reduced the incidence of early postoperative cognitive dysfunction after microvascular decompression for facial spasm. *J Neurosurg Anesthesiol* 23 (2011) 12-17

Antognini, J. F., Schwartz, M. D. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 79 (1993) 1244-1249

Appelhans, B. M., Luecken, L. J. Heart rate variability and pain: associations of two interrelated homeostatic processes. *Biol Psychol* 77 (2008) 174-182

Blum, J., Pilge, S., Kochs, E. F., Schneider, G. Cerebral state index: reliable differentiation between consciousness and unconsciousness? *Anesthesiology* 103: A72 (2005)

Bonhomme, V., Hans, P. Muscle relaxation and depth of anaesthesia: where is the missing link? *Br J Anaesth* 99 (2007) 456-460

Chernik, D. A., Gillings, D., Laine, H., Hendler, J., Silver, J. M., Davidson, A. B., Schwamm, E. M., Siegel, J. L. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness / Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 10 (1990) 244-251

Clark, D. L., Rosner, B. S. Neurophysiologic effects of general anesthetics. I. The electroencephalogram and sensory evoked responses in man. *Anesthesiology* 38 (1973) 564-582

Cullen, D. J., Eger, E. I., Stevens, W. C., Smith, N. T., Cromwell, T. H., Cullen, B. F., Gregory, G. A., Bahlman, S. H., Dolan, W. M., Stoelting, R. K., Fourcade, H. E. Clinical signs of anesthesia. *Anesthesiology* 36 (1972) 21-36

Daniel, M., Weiskopf, R. B., Noorani, M., Eger, E. I., 2nd. Fentanyl augments the blockade of the sympathetic response to incision (MAC-BAR) produced by desflurane and isoflurane: desflurane and isoflurane MAC-BAR without and with fentanyl. *Anesthesiology* 88 (1998) 43-49

Dauderer, M., Schwender, D. Messung der Narkosetiefe, Awareness und EEG. *Anaesthesist* 50 (2001) 231-241

Davidson, A. J., Huang, G. H., Czarnecki, C., Gibson, M. A., Stewart, S. A., Jansen, K., Stargatt, R. Awareness during anesthesia in children: a prospective cohort study. *Anesth Analg* 100 (2005) 653-661

Davidson, A. J., Sheppard, S. J., Engwerda, A. L., Wong, A., Phelan, L., Ironfield, C. M., Stargatt, R. Detecting awareness in children using an auditory intervention. *Anesthesiology* 109 (2008) 619-624

Davis, H., Davis, P. A., Loomis, A. L., Harvey, E. N., Hobart, G. Changes in Human Brain Potentials During the Onset of Sleep. *Science* 86 (1937) 448-450

- Domino, K. B., Posner, K. L., Caplan, R. A., Cheney, F. W. Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 90 (1999) 1053-1061
- Eger, E. I., Saidmann, L. J., Brandstater, B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 26 (1965) 756-763
- Errando, C. L., Sigl, J. C., Robles, M., Calabuig, E., Garcia, J., Asocas, F., Higuera, R., Del Rosario, E., Lopez, D., Peiro, C. M., Soriano, J. L., Chaves, S., Gil, F., Garcia-Aguado, R. Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients. *Br J Anaesth* 101 (2008) 178-185
- Evans, J. M. Clinical signs and autonomic responses. In: "Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia", Rosen, M., Lunn, J. N. (Hrsg.), Butterworth, London, 1987, 19-34
- Farag, E., Chelune, G. J., Schubert, A., Mascha, E. J. Is depth of anesthesia, as assessed by the Bispectral Index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? *Anesth Analg* 103 (2006) 633-640
- Galletly, D. C., Buckley, D. H., Robinson, B. J., Corfiatis, T. Heart rate variability during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 72 (1994) 219-220
- Guedel, A. E. "Inhalation anesthesia: a fundamental guide". New York, 1937
- Gugino, L. D., Chabot, R. J., Prichep, L. S., John, E. R., Formanek, V., Aglio, L. S. Quantitative EEG changes associated with loss and return of consciousness in healthy adult volunteers anaesthetized with propofol or sevoflurane. *Br J Anaesth* 87 (2001) 421-428
- Gurman, G. M. Assessment of depth of general anesthesia. Observations on processed EEG and spectral edge frequency. *Int J Clin Monit Comput* 11 (1994) 185-189
- Hadzidiaos, D., Nowak, A., Laudahn, N., Baars, J., Herold, K., Rehberg, B. Subjective assessment of depth of anaesthesia by experienced and inexperienced anaesthetists. *Eur J Anaesthesiol* 23 (2006) 292-299
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., Wedeen, V. J., Sporns, O. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol* 6 (2008) e159

Hensel, T., Stockmanns, G., Jordan, D., Europäische Multicenter Studiengruppe für EEG-AEP-Narkosemonitoring, Kochs, E. F., Schneider, G. Entwicklung eines Takagi Sugeno Kang Fuzzy Modells für das Narkosemonitoring basierend auf EEG- und AEP-Parametern. Biomed Tech (Berl) P 70 (2006)

Hock, A., Stockmanns, G., Hensel, T., Europäische Multicenter Studiengruppe für EEG-AEP-Narkosemonitoring, Kochs, E. F., Schneider, G. Kombination von EEG- und AEP-Parametern mit Fuzzy-Logik für das Narkosemonitoring. Biomed Tech (Berl) P 71 (2006)

Horn, B., Pilge, S., Kochs, E. F., Stockmanns, G., Hock, A., Schneider, G. A combination of electroencephalogram and auditory evoked potentials separates different levels of anesthesia in volunteers. Anesth Analg 108 (2009) 1512-1521

Huang, H. H., Chan, H. L., Lin, P. L., Wu, C. P., Huang, C. H. Time-frequency spectral analysis of heart rate variability during induction of general anaesthesia. Br J Anaesth 79 (1997) 754-758

Huotari, A. M., Koskinen, M., Suominen, K., Alahuhta, S., Remes, R., Hartikainen, K. M., Jantti, V. Evoked EEG patterns during burst suppression with propofol. Br J Anaesth 92 (2004) 18-24

Jang, J.-S. R. ANFIS: adaptive-network-based fuzzy inference system. IEEE Trans Syst Man Cybern 23 (1993) 665-685

Jeanne, M., Logier, R., De Jonckheere, J., Tavernier, B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. Auton Neurosci 147 (2009a) 91-96

Jeanne, M., Logier, R., De Jonckheere, J., Tavernier, B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2009 (2009b) 1840-1843

Jelezcov, C., Schneider, G., Daunderer, M., Scheller, B., Schüttler, 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* 104 (2006) 894-901

Jinks, S. L., Bravo, M., Hayes, S. G. Volatile anesthetic effects on midbrain-elicited locomotion suggest that the locomotor network in the ventral spinal cord is the primary site for immobility. *Anesthesiology* 108 (2008) 1016-1024

Jordan, C., Weller, C., Thornton, C., Newton, D. E. Monitoring evoked potentials during surgery to assess the level of anaesthesia. *J Med Eng Technol* 19 (1995) 77-79

Jordan, D. Signalanalysemethoden für das EEG-Narkosemonitoring, Dissertation. Fachbereich Ingenieurwissenschaften, Universität Duisburg-Essen, 2010

Jordan, D., Kochs, E. F., Blum, J., European Multicenter EEG/AEP Anaesthesia Monitoring Study Group, Research Group Knowledge-Based Signal Processing, Schneider, G. Influence of high frequency components on EEG-parameters in anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 25 (2008)

Jordan, D., Schneider, G., Hock, A., Hensel, T., Stockmanns, G., Kochs, E. F. EEG parameters and their combination as indicators of depth of anaesthesia. *Biomed Tech (Berl)* 51 (2006a) 89-94

Jordan, D., Schneider, G., Kochs, E. F., European Multicenter EEG/AEP Anesthesia Monitoring Study Group, Research Group Knowledge-Based Signal Processing. EEG Permutation Entropy Separates Consciousness from Unconsciousness during Anesthesia. *Anesthesiology* 105: A1551 (2006b)

Jordan, D., Steiner, M., Kochs, E. F., Schneider, G. A program for computing the prediction probability and the related receiver operating characteristic graph. *Anesth Analg* 111 (2010) 1416-1421

Jordan, D., Stockmanns, G., Kochs, E. F., Pilge, S., Schneider, G. Electroencephalographic order pattern analysis for the separation of consciousness and unconsciousness: an analysis of approximate entropy, permutation entropy, recurrence rate, and phase coupling of order recurrence plots. *Anesthesiology* 109 (2008a) 1014-1022

- Jordan, D., Stockmanns, G., Kochs, E. F., Schneider, G. Median frequency revisited: An approach to improve a classic spectral electroencephalographic parameter for the separation of consciousness from unconsciousness. *Anesthesiology* 107 (2007) 397-405
- Jordan, D., Stockmanns, G., Kochs, E. F., Schneider, G. EEG permutation entropy separates consciousness from unconsciousness independently from high-frequency components of the EEG. *Br J Anaesth* 100 (2008b) 871
- Kaisti, K. K., Metsahonkala, L., Teras, M., Oikonen, V., Aalto, S., Jaaskelainen, S., Hinkka, S., Scheinin, H. Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 96 (2002) 1358-1370
- Karow, T., Lang-Roth, R. "Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie". Thomas Karow Verlag, Köln, 2006
- Kazama, T., Ikeda, K., Morita, K. Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. *Anesthesiology* 87 (1997) 213-227
- Kazama, T., Ikeda, K., Morita, K. The pharmacodynamic interaction between propofol and fentanyl with respect to the suppression of somatic or hemodynamic responses to skin incision, peritoneum incision, and abdominal wall retraction. *Anesthesiology* 89 (1998) 894-906
- Kortelainen, J., Koskinen, M., Mustola, S., Seppanen, T. Time-frequency properties of electroencephalogram during induction of anesthesia. *Neurosci Lett* 446 (2008) 70-74
- Kreuer, S., Wilhelm, W. The Narcotrend monitor. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 20 (2006) 111-119
- Kugler, J. "Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis". Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1981
- Latson, T. W., O'Flaherty, D. Effects of surgical stimulation on autonomic reflex function: assessment by changes in heart rate variability. *Br J Anaesth* 70 (1993) 301-305

Lenmarken, C., Bildfors, K., Enlund, G., Samuelsson, P., Sandin, R. Victims of awareness. *Acta Anaesthesiol Scand* 46 (2002) 229-231

Licker, M., Schweizer, A., Höhn, L., Farinelli, C., Morel, D. R. Cardiovascular responses to anesthetic induction in patients chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Can J Anesth* 47 (2000) 433-440

Lindsley, D. B., Wicke, J. D. The EEG: Autonomous electrical activity in man and animals. In: "Bioelectric Recording techniques", Thompson, R., Patterson, M. N. (Hrsg.), Academic Press, New York, 1974, 3-83

Logier, R., Jeanne, M., De Jonckheere, J., Dassonneville, A., Delecroix, M., Tavernier, B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* (2010) 1194-1197

Logier, R., Jeanne, M., Tavernier, B., De Jonckheere, J. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1 (2006) 4303-4306

Loomis, A. L., Harvey, E. N., Hobart, C. A. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol* 21 (1937) 127-144

Lücke-Janssen, D. Integration von Kern-Methoden in das medizinische Monitoring, Dissertation. Fachbereich Ingenieurwissenschaften, Universität Duisburg-Essen, 2008

Mäenpää, M., Laitio, T., Kuusela, T., Penttilä, J., Kaisti, K., Aalto, S., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Scheinin, H. Delta entropy of heart rate variability along with deepening anesthesia. *Anesthesia and analg* 112 (2011) 587-592

Mäenpää, M., Penttilä, J., Laitio, T., Kaisti, K., Kuusela, T., Hinkka, S., Scheinin, H. The effects of surgical levels of sevoflurane and propofol anaesthesia on heart rate variability. *Eur J Anaesthesiol* 24 (2007) 626-633

Mapleson, W. W. Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 76 (1996) 179-185

Messner, M., Beese, U., Romstock, J., Dinkel, M., Tschaikowsky, K. The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Analg* 97 (2003) 488-491, table of contents

Moerman, N., Bonke, B., Oosting, J. Awareness and recall during general anaesthesia. *Anesthesiology* 79 (1993) 454-464

Monk, T. G., Saini, V., Weldon, B. C., Sigl, J. C. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 100 (2005) 4-10

Myles, P. S., Williams, D. L., Hendrata, M., H, A., Weeks, A. M. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesth* 84 (2000) 6-10

Neubauer, I. Überwachung der Narkosetiefe: Wissenschaft und Wirklichkeit, Dissertation. Medizinische Fakultät, Würzburg, Julius-Maximilians-Universität, 2008

Nickalls, R. W., Mapleson, W. W. Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. *Br J Anaesth* 91 (2003) 170-174

Omerovic, A., Jordan, D., Pichlmaier, E., Schneider, G., Kochs, E. Reliable Assessment of the Hypnotic Component of Anesthesia by Combination of Standard Monitoring Parameters. *Anesthesiology* 115: A286 (2011)

Ostermann, J. E., Hopper, J., Heran, W. J., Keane, T. M., van der Kolk, B. A. Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 23 (2001) 198-204

Paisansathan, C., Lee, M., Hoffman, W. E., Wheeler, P. Sevoflurane anesthesia decreases cardiac vagal activity and heart rate variability. *Clin Auton Res* 17 (2007) 370-374

Paprotny, S., Kreuzer, M., Hock, A., Kochs, E. F., Schneider, G. The influence of electrode positions on cerebral state index. *Eur J Anaesthesiol* 25 (2008) 46-47

Pilge, S., Kreuzer, M., Zanner, R., Kochs, E. F., Schneider, G. Ability of Narcotrend and BIS to discriminate between EEG from consciousness and unconsciousness. *Anesthesiology* 107: A1882 (2007)

Pilge, S., Zanner, R., Schneider, G., Blum, J., Kreuzer, M., Kochs, E. F. Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and narcotrend indices. *Anesthesiology* 104 (2006) 488-494

Pincus, S. M. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88 (1991) 2297-2301

Pollard, R. J., Coyle, J. P., Gilbert, R. L., Beck, J. E. Intraoperative awareness in a regional medical system: a review of 3 years' data. *Anesthesiology* 106 (2007) 269-274

Pomfrett, C. J. D., Barrie, J. R., Healy, T. E. J. Respiratory sinus arrhythmia: an index of light anaesthesia. *Br J Anaesth* 71 (1993) 212-217

Pomfrett, C. J. D., Sneyd, J. R., Barrie, J. R., Healy, T. E. J. Respiratory sinus arrhythmia: comparison with EEG indices during isoflurane anaesthesia at 0,65 and 1,2 MAC. *Br J Anaesth* 72 (1994) 397-402

Prenzel, H. (2008). Phänomen Awareness. Patienten erleben Operation bei vollem Bewusstsein. In: SPIEGEL ONLINE vom 28.07.2008, Online unter: <http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/0,1518,568461,00.html>, [Stand 19.07.2011]

Prys-Roberts, C. Anaesthesia: a practical or impossible construct? *Br J Anaesth* 59 (1987) 1341-1345

Rampil, I. J. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 80 (1994) 606-610

Rampil, I. J. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 89 (1998) 980-1002

Rampil, I. J., Mason, P., Singh, H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 78 (1993) 707-712

Ramsay, M., Savege, T., Simpson, B., Goodwin, R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 2 (1974) 656-659

Riffenburgh, R. H. "Statistics in Medicine". Elsevier Academic Press, San Diego, 2006

Ruskin, K. J., Shelley, K. H. Patent Medicine and The "Black Box". *Anesth Analg* 100 (2005) 1361-1362

Russel, I. F. Midazolam - Alfentanil: an anaesthetic? An investigation using the isolated forearm technique. *Br J Anaesth* 70 (1993) 42-46

Sandin, R. H., Enlund, G., Samuelsson, P., Lennmarken, C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 355 (2000) 707-711

Saul, J. P. Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow. *News Physiol Sci* 5 (1990) 32-37

Schmidt, G. N., Bischoff, P. Neuromonitoring für die Abschätzung der Narkosetiefe. *AINS* 39 (2004) 33-63

Schmidt, G. N., Müller, J., Bischoff, P. Messung der Narkosetiefe. *Anaesthesist* 57 (2008) 9-36

Schneider, G. Wahrnehmung während Anästhesie. In: "Unerwünschte intraoperative Wachheit", Schneider, G., Sack, M. (Hrsg.), Wiesbaden, 2009, 7-49.

Schneider, G., Gelb, A. W., Schmeller, B., Tschakert, R., Kochs, E. F. Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices - bispectral index and patient state index. *Br J Anaesth* 91 (2003) 329-335

Schneider, G., Hollweck, R., Ningler, M., Stockmanns, G., Kochs, E. F. Detection of consciousness by electroencephalogram and auditory evoked potentials. *Anesthesiology* 103 (2005) 934-943

Schneider, G., Kochs, E. F. The search for structures and mechanisms controlling anesthesia-induced unconsciousness. *Anesthesiology* 107 (2007) 195-198

Schneider, G., Kochs, E. F., Hollweck, R., European Multicenter EEG/AEP Anesthesia Monitoring Study Group, Research Group Knowledge-Based Signal Processing. Anesthesia Monitoring by a Combination of EEG and AEP - A Multicenter Study. *Anesthesiology* 105: A1553 (2006)

Schneider, G., Kochs, E. F., Horn, B., Kreuzer, M., Ningler, M. Narcotrend does not adequately detect the transition between awareness and unconsciousness in surgical patients. *Anesthesiology* 101 (2004) 1105-1111

Schneider, G., Nahm, W., Kochs, E. F., Bischoff, P., Kalkman, C. J., Kuppe, H., Thornton, C. Quality of perioperative AEP - variability of expert ratings. *Br J Anaesth* 91 (2003) 905-908

Schneider, G., Wagner, K., Reeker, W., Hanel, F., Werner, C., Kochs, E. Bispectral Index (BIS) may not predict awareness reaction to intubation in surgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 14 (2002) 7-11

Schwender, D., Daunderer, M., Klasing, S., Mulzer, S., Finsterer, U., Peter, K. Monitoring intraoperativer Wachzustände. Vegetative Zeichen, isolierte Unterarmtechnik, Elektroenzephalogramm und akustisch evozierte Potentiale. *Anaesthesist* 45 (1996) 708-721

Schwender, D., Faber-Züllig, E., Klasing, S., Pöppel, E., Peter, K. Motor signs of wakefulness during general anaesthesia with propofol, isoflurane and flunitrazepam / fentanyl and mid-latency auditory evoked potentials. *Anaesthesia* 49 (1994) 476-484

Sebel, P. S., Bowdle, T. A., Ghoneim, M. M., Rampil, I. J., Padilla, R. E., Gan, T. J., Domino, K. B. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg* 99 (2004) 833-839

Shafer, S. L., Stanski, D. R. Defining depth of anesthesia. *Handb Exp Pharmacol* (2008) 409-423

Sleigh, J. W., Donovan, J. Comparison of bispectral index, 95 % spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 82 (1999) 666-671

Smith, C., McEwan, A. I., Jhaveri, R., Wilkinson, M., Goodman, D., Smith, L. R., Canada, A. T., Glass, P. S. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 81 (1994) 820-828; discussion 826A

Statistisches Bundesamt. "Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung". Wiesbaden, 2009

Takagi, T., Sugeno, M. Fuzzy identification of systems and its application to modelling and control. *IEEE Trans Syst Man Cybern* 15 (1985) 116-132

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 17 (1996a) 354-381

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93 (1996b) 1043-1065

Toweill, D. L., Kovarik, W. D., Carr, R., Kaplan, D., Lai, S., Bratton, S., Goldstein, B. Linear and nonlinear analysis of heart rate variability during propofol anesthesia for short-duration procedures in children. *Pediatr Crit Care Med* 4 (2003) 308-314

Tunstall, M. E. Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section. *Br Med Journal* 1 (1977) 1321

Vanoli, E., Adamson, P. B., Ba, L., Pinna, G. D., Lazzara, R., Orr, W. C. Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation* 91 (1995) 1918-1922

Velly, L. J., Rey, M. F., Bruder, N. J., Gouvitsos, F. A., Witjas, T., Regis, J. M., Peragut, J. C., Gouin, F. M. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. *Anesthesiology* 107 (2007) 202-212

White, N. S., Alkire, M. T. Impaired thalamocortical connectivity in humans during general-anesthetic-induced unconsciousness. *Neuroimage* 19 (2003) 402-411

Wilhelm, W., Bruhn, J., Kreuer, S. "Überwachung der Narkosetiefe". Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2005

Zanner, R., Schneider, G., Kochs, E. F. Falsely increased bispectral index values caused by the use of a forced-air-warming device. Eur J Anaesthesiol 23 (2006) 618-619

Zbinden, A. M., Petersen-Felix, S., Thomson, D. A. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. II. Hemodynamic responses. Anesthesiology 80 (1994) 261-267

## IX. Danksagung

Mein Dank gilt den vielen Menschen, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Insbesondere danke ich:

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. E. F. Kochs für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, seine zuverlässige Unterstützung und die konstruktive Kritik.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. G. Schneider für seine hervorragende wissenschaftliche Betreuung. Sie lieferte die Grundlage für das Entstehen dieser Arbeit.

Herrn Dr. rer. nat. D. Jordan für sein Interesse an dieser Arbeit, die Anregungen und die fruchtbaren Diskussionen, die den Entwicklungsprozess dieser Arbeit begleitet haben und immer eine Bereicherung waren.

Herrn Dipl.-Ing. M. Kreuzer für die guten Tipps und die aufmunternden Worte, wenn es einmal gehakt hat.

Herrn Dipl.-Ing. A. Omerovic für den technischen Support, seine unermüdliche Hilfsbereitschaft und die große Geduld.

Allen anderen Mitgliedern der Forschungsgruppe Neuromonitoring, insbesondere Herrn Dr. med. M. Bretschneider, Frau Dr. med. S. Grimberg, Frau Dr. med. G. Untergehrer, Frau Dr. med. S. Pilge und Herrn Dr. med. R. Zanner für die gute Zusammenarbeit und die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Herrn Dr. phil. C. auf der Horst. Er war mir über die Jahre ein verlässlicher Ansprechpartner und eine Basis. Von seinen Ratschlägen habe ich stets profitieren können.

Meinen Eltern Rita und Franz-Josef Günter, die mir ein Medizinstudium ermöglicht haben und meinem Bruder Markus Günter. Ihr unumstößlicher Glaube an meine Fähigkeiten und ihre grenzenlose Unterstützung haben maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Meinem Mann Leopold. Seine unendliche Geduld, sein Vertrauen und seine Rücksichtnahme haben mich gestärkt, motiviert und beflügelt.

Kaarst, Januar 2014