

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

**DETEKTION VON WACHHEIT WÄHREND  
ALLGEMEINANÄSTHESIE:  
EIN VERGLEICH VISUELLER UND AUTOMATISIERTER  
ANALYSE DER AKUSTISCH EVOZIERTEN POTENTIALE**

**Carolin Nebl**

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. D. Neumeier  
Prüfer der Dissertation: 1. Priv. - Doz. Dr. G. E. Schneider  
2. Univ. - Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 16.02.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.06.2006 angenommen.

**Für meine Familie**

# Inhaltsverzeichnis

<b>I.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Bewusstsein	1
1.1.1	Historisches	1
1.2	Intraoperative Wachheit	3
1.3	Detektion von Wachheitszuständen	6
1.3.1	Tunstalls isolierte Unterarmtechnik	6
1.3.2	Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP)	7
1.4	Neue Ansätze in der Detektion von Wachheit während Narkose	11
1.4.1	Wavelet-Analyse	11
1.4.2.	Komplexitäts-Analyse	13
1.5	Bedeutung unzureichender Bewusstseinsausschaltung während der Narkose	14
2.	Fragestellung	15
<b>II.</b>	<b>Patienten und Methodik</b>	<b>16</b>
2.1	Patienten und Studiendesign	16
2.1.1	Einschlusskriterien	16
2.1.2	Ausschlusskriterien	17
2.2	Datenerfassung	17
2.2.1	Medikamente	18
2.3	Anästhesie	18
2.4	Studienablauf	21
2.5	Selektion der Daten	22
2.6	Analyse der akustisch evozierten Potentiale: visuell	23
2.7	Analyse der akustische evozierten Potentiale: automatisiert	24
2.7.1	Berechnung des Glattheit-Index	25
2.7.2	Berechnung der Lempel-Ziv-Komplexität	25
2.8	Statistik	27
2.8.1	ROC-Analyse	27
2.8.2	Statistische Analyse-Daten Biometrie/Überwachung	28
2.8.3	Statistische Analyse-Parameter-Selektion der Signal-Analyse	28

<b>III.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>29</b>
3.1	Biometrische Daten	29
3.2	Überwachungsparameter	30
3.3	AEP-Daten	31
3.3.1	Ergebnisse der visuellen AEP-Analyse	32
3.3.2	Ergebnisse der automatisierten AEP-Analyse	34
3.4	Auswertung der Nachbefragung	35
<b>IV.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>36</b>
4.1	Versuchsbedingungen	36
4.2	Analyse der Daten	38
4.2.1	Visuelle AEP-Analyse	39
4.2.2	Automatisierte AEP-Analyse	44
4.2.3	Erinnerung	46
4.3	Schlussfolgerung	47
<b>V.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>48</b>
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	48
<b>VI.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>50</b>
<b>VII.</b>	<b>Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen</b>	<b>62</b>
<b>VIII.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>63</b>
<b>IX.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>64</b>

## Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AEP	akustisch evoziertes Potential
ASA	American Society of Anesthesiologists
BAEP	akustisch evoziertes Potential früher Latenz
BIS	Bispektral Index
Cn	Komplexitätsanalyse
db HL	Dezibel über Hörschwelle
EEG	Elektroenzephalogramm
EK	Erythrozyten-Konzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EP	evoziertes Potential
f	weiblich
FFP	Gefrierplasma
Fi O <sub>2</sub>	inspiratorischer Sauerstoffanteil
° C	Grad Celsius
h	Stunde
HAES	Hydroxyäthylstärke
Hb	Hämoglobin-Wert
Hf	Herzfrequenz
Hk	Hämatokrit-Wert
Hz	Hertz
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kΩ	Kiloohm
LLAEP	akustisch evoziertes Potential später Latenz
LOC	Bewusstseinsverlust
m	männlich
mA	Milliampère
MAP	arterieller Mitteldruck
MLAEP	akustisch evoziertes Potential mittlerer Latenz

ml	Milliliter
mg	Milligramm
mmHg	Druck in mm Quecksilbersäule
mV	Millivolt
n	Anzahl
NaCl	Kochsalzlösung
NPV	negativer prädiktiver Wert
Pdia	diastolischer Blutdruck
PetCO <sub>2</sub>	endtidaler Kohlendioxid-Partialdruck
Pk	Vorhersagewahrscheinlichkeit
PPV	positiver prädiktiver Wert
PRO	Gruppe Propofol
PSI	Patient State Index
Pdia	Diastolischer Blutdruck
Psys	Systolischer Blutdruck
ROC	Wiedererlangung des Bewusstseins
SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
Sec	Sekunde
SEVO	Gruppe Sevofluran
Vol %	Volumenprozent
ZNS	Zentrales Nervensystem

# **I. Einleitung**

## **1.1 Bewusstsein**

Das ungestörte Zusammenspiel der Einzelorgane ist von essentieller Bedeutung für die Funktion des Gesamtorganismus Mensch. Die Voraussetzung, ein so genanntes „normales“ Leben zu führen, ist die Funktionstüchtigkeit der Gesamtheit der Organe. Dem Gehirn, als dem übergeordneten Steuerungs- und Leitsystem des menschlichen Organismus und Träger des Bewusstseins, kommt eine besondere Wertigkeit zu.

### **1.1.1 Historisches**

„I have breathed the ether on several occasions, and I think its effects may be divided into three stages or degrees. The first is merely a pleasurable feeling of half intoxication; the second is one of extreme pleasure, being similar to the sensations produced by breathing nitrous oxide, or laughing gas;...The third stage, the only one, I think, for performing operations in, is one of profound intoxication and insensibility.“

(Plomley 1847, S. 134-135)

Dieser 1847 von Plomley verfasste Artikel war einer der ersten Ansätze über eine systematische Beschreibung der verschiedenen Stadien während einer Narkose. Narkosestadien sind die von der jeweiligen Narkosephase (definiert durch die wirksame Konzentration des Narkotikums im zentralen Nervensystem) abhängigen und anhand von typischen Narkosezeichen (siehe Abb.1) beurteilbaren Stadien der Narkose.

1920 beschrieb Guedel vier Stadien der Äther-Narkose, das Erste als Analgesiostadium ohne Bewusstseinsverlust, das Zweite als Exzitationsstadium mit stark eingeschränktem Bewusstsein, das Dritte als Toleranzstadium mit Bewusstseinsverlust als ideales Operationsstadium und das Vierte als Koma-/Asphyxiestadium mit Koma durch Zusammenbruch der vegetativen Funktionen (Guedel 1920, S. 53-57).

Stadien	Stufen	Atmung			Augenbewegung	Pupillenweite	Verlauf der Reflexe						Muskelspannung		
		Bewußtsein	diaphragmal	thorakal			Lid	Konjunktiva	Kornea	Husten	Sekretion	Licht		Schlucken	Erbrechen
I Analgesie	1				●										
	2				●										
	3				●										
II Exzitation					●										
III Toleranz	1				●										
	2				●										
	3				●										
	4				●										
IV Asphyxie					●										

Abb. 1: Narkosestadien nach Guedel (1920)

Die Einführung der Muskelrelaxantien im Jahre 1942 führte dazu, dass ein Erkennen der Narkosestadien, wie von Guedel beschrieben, komplizierter und beinahe unmöglich wurde.

Sieben von neun Komponenten in der von Guedel beschriebenen Klassifikation beinhalten Beobachtungen von Muskelbewegungen, die übrigen zwei Pupillengröße und Sekretion der Tränendrüsen. Diese beiden Komponenten sind auch nur verwertbar, wenn während der Narkose keine Opioide oder Anticholinergika verabreicht werden.

Dies zeigt auf, wie begrenzt diese Zeichen zur Deutung der Narkosetiefe sind, wenn eine Kombination verschiedener Medikamente, wie bei modernen Narkosen üblich, verabreicht wird. Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten während der Operation Schmerz verspürten, aber in ihrer Notlage nicht den Anästhesisten oder den Operateur verständigen konnten, stieg. In der Geschichte der Anästhesie gibt es viele Versuche und verschiedene Ansatzpunkte die Narkosetiefe richtig einzuschätzen. Zum Beispiel führte Woodbrigde 1957 das „Vier Komponenten Konzept der Anästhesie“ ein. Es bestand aus der Blockierung der Sensorik, Blockierung der Reflexe und Motorik und der mentalen Blockierung (Woodebrigde 1957, S. 536-560).



1987 befand Prys-Roberts, dass es keine „Tiefe der Narkose“ gibt (Prys-Roberts 1987, S. 1341-1345). In seinem Editorial definierte er den Bewusstseinsverlust als ein „Alles-oder-Nichts-Phänomen“.

So kann es weder eine Stadieneinteilung noch eine variable Tiefe einer Narkose geben. Da Schmerz eine bewusste Wahrnehmung auf einen sensorischen Stimulus ist, kann der narkotisierte Zustand als eine durch Medikamente bewirkte Bewusstlosigkeit beschrieben werden, in der der Patient keinen Schmerz spürt bzw. sich auch nicht an Schmerz erinnert.

In der Anästhesie lag einst das Hauptinteresse daran, den Gefahren einer Überdosierung vorzubeugen, es verlagerte sich aber zunehmend dahin, eine Unterdosierung von Anästhetika zu vermeiden, die für den Patienten intraoperativ durch Änderung der Hämodynamik (Stress), mögliche Bewegungen und postoperative Erinnerung gefährliche Konsequenzen haben könnte.

Heutzutage wird die Anästhesie durch eine Kombination verschiedener Medikamente erreicht, die Amnesie, Sedierung, Analgesie, Paralyse und Unterdrückung der Stress-Antwort auf chirurgische Reize bewirken. Es gibt eine große interindividuelle Variabilität im Bezug auf die nötige Dosis für Hypnotika und Analgetika, die vom Patienten selber und dem durchzuführenden chirurgischen Eingriff abhängt.

In der modernen Praxis der Anästhesie sind die Begriffe der Narkosetiefe und die Definitionen der Narkosestadien schwierig zu erfassen.

So sollte also die Gabe von Narkosemedikamenten dem individuellen Bedarf des Patienten und durchzuführenden chirurgischen Eingriff angepasst werden, um eine adäquate Narkose ohne intraoperative Wachzustände zu garantieren.

## **1.2 Intraoperative Wachheit**

Der erste Fallbericht über intraoperative Wachheit während Allgemeinanästhesie mit Curare als Muskelrelaxans wurde 1950 von Winterbottom veröffentlicht (Winterbottom 1950, S. 247-248). Seine Patientin berichtete über ihr Erlebnis am dritten postoperativen Tag:

„Ich wachte auf durch den furchtbarsten Schmerz in meinem Bauch, den ich je erfahren habe. Es fühlte sich an, als ob mein Innerstes nach außen gerissen wurde. Ich wollte laut schreien oder anderswie mein Leiden zeigen, aber ich konnte mich nicht bewegen.“

Allgemeinanästhesie bewirkt die reversible Ausschaltung des Bewusstseins, Analgesie/Antinozizeption, muskuläre Lähmung und eine Stabilisierung lebenswichtiger autonomer Funktionen für die Dauer eines operativen Eingriffes.

Bei Anwendung reiner Inhalationsanästhesie ist eine einzige Substanz in volatiler (gasförmiger) Form für eine allgemeine zerebrale Dämpfung verantwortlich. Hier lassen sich eindeutige unterschiedliche Narkosestadien im klassischen Sinn definieren. Da der chirurgische Reiz von relativ hoher Intensität ist, kann im Stadium der chirurgischen Toleranz von einer zuverlässigen Ausschaltung des Bewusstseins ausgegangen werden (Guedel 1920, S. 53-57).

Wegen der oft notwendig hohen Dosierung und der daraus resultierenden großen Belastung für den Organismus, vor allem bei Patienten mit kardialem Risiko (aufgrund der starken kardiodepressiven Wirkung der reinen Inhalationsanästhesie), gibt man den Kombinationsanästhesien den Vorzug.

Die vier Komponenten der Allgemeinanästhesie können hier nahezu unabhängig voneinander durch eine Kombination mehrerer Substanzen oder Verfahren erzielt werden. Diese spezifische Beeinflussung einzelner Komponenten erschwert oder verhindert sogar das Heranziehen unspezifischer Anästhetika-Effekte (zum Beispiel Häodynamik und Bewegungsunterdrückung) zur Abschätzung des gewünschten Haupteffektes, der Ausschaltung des Bewusstseins.

Mit der heute üblichen klinischen Überwachung des Anästhesieniveaus wird nicht die Wirkung der Anästhetika am Zielorgan Gehirn registriert, sondern nur die Reaktion des Körpers auf Stimulation. Da Kreislaufparameter (Blutdruck, Herzfrequenz) und andere klinische Zeichen (zum Beispiel Schwitzen, Blutdruckanstieg, Beschleunigung der Herzfrequenz und Tränenfluss) nur begrenzt aussagekräftig sind, ist die Anästhesietiefe und vor allem eine ausreichende Bewusstseinsausschaltung nur schwierig zu beurteilen. Der Anästhesist kann reaktiv auf ungewollte Schwankungen vegetativer Zeichen tätig werden, er sollte aber auch voraussehend handeln: hierzu muss er die wechselnde Intensität der chirurgischen Stimuli einschätzen, den OP-Verlauf kennen und damit ein gleichmäßig tiefes Narkosestadium garantieren.

Der Begriff „Narkosetiefe“ ist nicht eindeutig definierbar (Schwender 1996, S. 708-741).

Marker für die Narkosetiefe sind:

Mentaler Block:	Bewusstsein, Erinnerung
Sensorischer Block:	Schmerzperzeption
Motorischer Block:	Muskelspannung, Bewegungsantwort
Reflektorischer Block:	Neurovegetativer Respons, kardiozirkulatorische Reaktivität

Die Dosierung von Anästhetika wird jedoch selbst 150 Jahre nach der Einführung der klinischen Anästhesie überwiegend durch Surrogatparameter (zum Beispiel Schwitzen, Blutdruckanstieg, Beschleunigung der Herzfrequenz und Tränenfluss) gesteuert. Hierbei kann es trotz Stabilität der beobachteten Parameter zu Momenten der intraoperativen Wachheit und Wahrnehmung kommen. Diese lässt sich in folgende Stufen unterteilen, die eine Steigerung des Schweregrades darstellen:

- I            Intraoperative Wachheit ohne Erinnerung
- II           Intraoperative Wachheit mit impliziter (unbewusster) Erinnerung
- III          Intraoperative Wachheit mit expliziter (bewusster) Erinnerung
- IV          Intraoperative Wachheit mit Erinnerung an Schmerzen

So ist auch bei zwingend sparsamer Anästhetika-Gabe, insbesondere bei der Versorgung polytraumatisierter oder kritisch kranker Patienten, in der geburtshilflichen Anästhesie und bei kardiochirurgischen Eingriffen unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation während hochdosierter Opioidanalgesien sowie bei der Kombination von Leitungsanästhesieverfahren mit Allgemeinanästhesien eine erhöhte Inzidenz intraoperativer Wachepisoden zu befürchten. Das Auftreten intraoperativer Wachepisoden zählt zu den Kernproblemen der Anästhesiologie seit Einführung der Muskelrelaxantien in die klinische Praxis. Neue Erkenntnisse gehen von einer Inzidenz von 0,18% bei Narkosen mit Muskelrelaxation aus (Herzoperationen ausgeschlossen), jedoch gelten diese 0,18% nur für Patienten mit intraoperativer Wachheit und expliziter Erinnerung daran. Phasen intraoperativer Wachheit ohne expliziter Erinnerung dürften hingegen häufiger vorkommen (Sandin et al. 2000, S. 707-711).

Da eine ansonsten adäquate Narkoseführung durch Analgetikagabe die Nozizeption und Berührungsempfindung weitgehend ausschaltet und durch Schließung der Augenlider visuelle Wahrnehmung verhindert ist, verbleibt der akustischen Wahrnehmung eine tragende Übermittlerfunktion für externe sensorische Reize.

## **1.3 Detektion von Wachheitszuständen**

Die üblichen verwendeten Überwachungsgeräte stellen nur Surrogatparameter zur Detektion von Wachheit dar. Direkt lassen sich zur Ergänzung Wachheitsreaktionen mit klinischen Messmethoden (isolierte Unterarmtechnik) und möglicherweise mit EEG-Parametern erfassen.

### **1.3.1 Tunstalls isolierte Unterarmtechnik**

Das Prinzip des isolierten Unterarmes zur Narkosetiefemessung wurde erstmals von Tunstall (Tunstall 1977, S. 1321) beschrieben. Eine Blutdruckmanschette wird an einem Unterarm (meist rechts) angelegt und auf 200-250 mmHg aufgepumpt. Somit ist der Unterarm sicher von der systemischen Zirkulation ausgeschlossen und er kann damit unrelaxiert verbleiben, sofern das Muskelrelaxans erst nach Aufpumpen der Blutdruckmanschette appliziert wird. Die motorische Antwort auf verbale Aufforderungen, wie zum Beispiel „Drücken Sie meine Hand“, kann trotz Relaxierung der Körpermuskulatur evaluiert werden.

Die Technik des „isolierten Unterarmes“ wurde zur Überprüfung der Narkosetiefe bei Sectio Caesarea vor Abnabelung des Kindes entwickelt (Tunstall 1977, S. 1321). Bis Anfang der 90er Jahre galt dieses Verfahren als „Goldstandard“ zur Überwachung der Narkosetiefe (Jessop 1991, S. 635-637).

Nachteilig an dieser Technik ist, dass bedingt durch die Ischämie des Armes, die Bewegungsfähigkeit des Armes nach mehr als 30 min nicht mehr sicher gewährleistet ist. Sie ist somit weniger geeignet für die kontinuierliche Überwachung während Narkosen mit erforderlicher Muskelrelaxation, zum Beispiel für ausgedehnte intraabdominelle oder intrathorakale Eingriffe (Schwender 1996, S. 708-721).

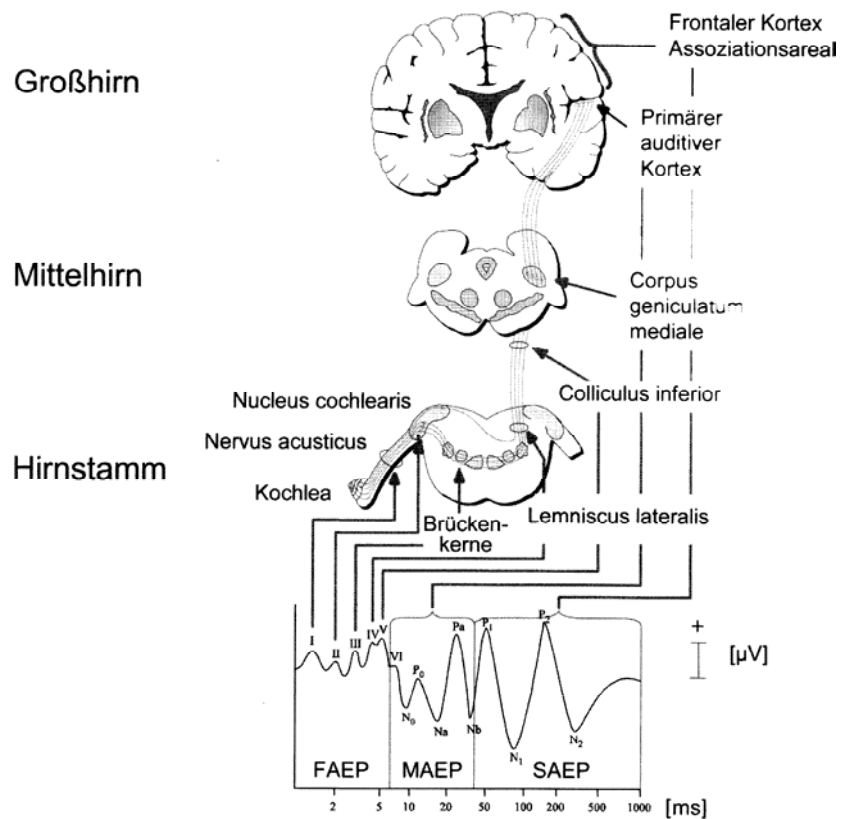
Unspezifische Bewegungen können als bewusste Bewegungen missgedeutet werden. Es konnten intraoperativ gerichtete Bewegungen während Vollnarkose gezeigt werden, diese korrelierten jedoch nicht mit einer bewussten postoperativen Erinnerung an das Ereignis, möglicherweise aber mit einer unbewussten Erinnerung. Intraoperative Wachheit ist nicht unbedingt mit Erinnerung daran gleichzusetzen ist (siehe Kapitel 1.2). Es wurde auch ein Patient mit bewusster intraoperativer Wachheit beschrieben, der bei isoliertem, aber nicht relaxiertem Unterarm, nicht in der Lage war, die Hand zu bewegen (Russel 1979, S. 211).

Die Technik des isolierten Unterarmes hat als frühes Verfahren zur Erkennung intraoperativer Wachzustände große Verdienste. Aufgrund der dargestellten Schwierigkeiten hat sie sich jedoch nicht in der klinischen Routine etablieren können.

### **1.3.2 Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP)**

Ein evoziertes Potential (EP) ist die im EEG registrierbare elektrophysiologische Antwort des ZNS auf einen definierten Reiz. Die Antwort auf einen akustischen Reiz nennt man akustisch evoziertes Potential (AEP).

Je nach Latenzzeit zwischen dem Stimulus und dem Auftreten typischer Signalkomponenten unterscheidet man zwischen den Hirnstammpotentialen bzw. den Potentialen der äußeren Hörbahn (BAEP, 0-15 ms), den so genannten Komponenten mittlerer Latenz (MLAEP, 15-100 ms), die der Ausdruck der Informationsverarbeitung im Thalamus und primären auditiven Kortex sind und den AEP der späten Latenz (LLAEP, 100-1000 ms), die die neuronale Aktivität der kognitiven Verarbeitung in den Projektions- und Assoziationsfeldern des Frontalhirns darstellen (Picton 1974, S. 179-190).



**Abb.2:** Akustisch evozierte Potentiale: Nomenklatur und anatomische Beziehungen

Während die BAEP von verschiedenen Anästhetika nur wenig beeinflusst werden, sind die MLAEP durch Anästhetika dosisabhängig supprimierbar (Thornton 1984, S. 315-323; 1985 S. 554-561). Die LLAEP sind schon im Wachzustand äußerst variabel und während Allgemeinanästhesie nicht registrierbar. Sie sind damit zur Bestimmung der Narkosetiefe nicht geeignet.

Die AEP mittlerer Latenz stellen die unbewusste kortikale Verarbeitung akustischer Stimuli dar. Die MLAEP weisen beim wachen Patienten eine hohe intra- und interindividuelle Stabilität auf (Schwender 1996, S. 85-87).

Schwender konnte nachweisen, dass, wenn die MLAEP während Allgemeinanästhesie nicht unterdrückt wurden, die Möglichkeit bestand, dass akustisch wahrgenommene Informationen verarbeitet werden und eine postoperative Erinnerung daran besteht.

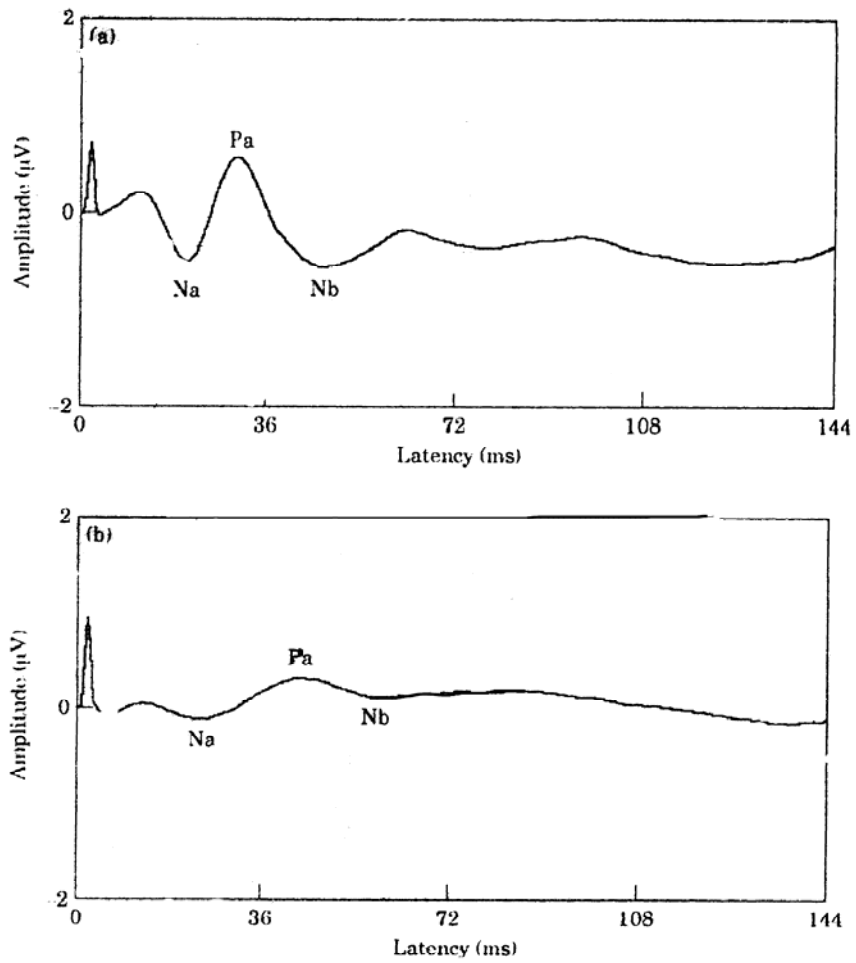
Diese AEP mittlerer Latenz werden in aller Regel zur Beurteilung der Narkosetiefe herangezogen, wobei die meisten Anästhetika dosisabhängig die Latenz vergrößern und die Amplitude vermindern.

Es lässt sich eine Beziehung zwischen Wachheitszuständen und Erhaltung der MLAEP-Komponenten nachweisen (Thornton 1985, S. 422-427). Es konnte auch gezeigt werden, dass

die Unterdrückung der MLAEP durch chirurgische nozizeptive Stimuli beeinflusst wird. Eine Hautinzision führte zu einer Amplitudenzunahme der MLAEP, wie auch bei einer unspezifischen kortikalen Stimulation (Thornton 1988, S. 372-378). Die MLAEP sind durch Opioide nicht unterdrückbar (Schwender 1995, S. 622-628). Dies mag die große Anzahl an Aufwachreaktionen bei hochdosierten Opioid-Narkosen widerspiegeln, wie sie zum Beispiel Anwendung in der Kardioanästhesie finden.

Ist der Patient wach, besteht das MLAEP aus einer Drei-Wellen-Form. Mit zunehmender Narkosetiefe verändert es sich in eine Zwei-Wellen-Form mit Zunahme der Latenzen oder es kann sogar zum völligen Verschwinden der Potentiale kommen.

Thornton et al. beschrieb den Wechsel der Wellenform mit einer zunehmenden Latenz von  $Nb > 45$  ms als eine Möglichkeit eine adäquate Narkosetiefe zu messen (Thornton 1998, S. 771-781). Die Nb-Latenz von weniger als 44,5 ms stellt eine 100%ige Sensitivität bereit, um Patienten zu identifizieren, die während der Narkose in der Lage sind ein Kommando zu befolgen mit der Technik des isolierten Unterarms (Drummond 2000, S. 876-881). Diese Untersuchungen zeigen, dass die MLAEP unter gewissen Umständen eine 100%ige Sensitivität liefern, das Vorkommen von bewusster Wahrnehmung oder Wachheit bei anästhesierten Patienten zu entdecken.



**Abb.3:** Digital gefilterte AEP-Kurven auf dem Computer-Bildschirm während der Operation.  
 a) Patient ist wach; b) Patient ist ohne Bewusstsein (Davies 1996, S.109)



## **1.4 Neue Ansätze in der Detektion von Wachheit während der Narkose**

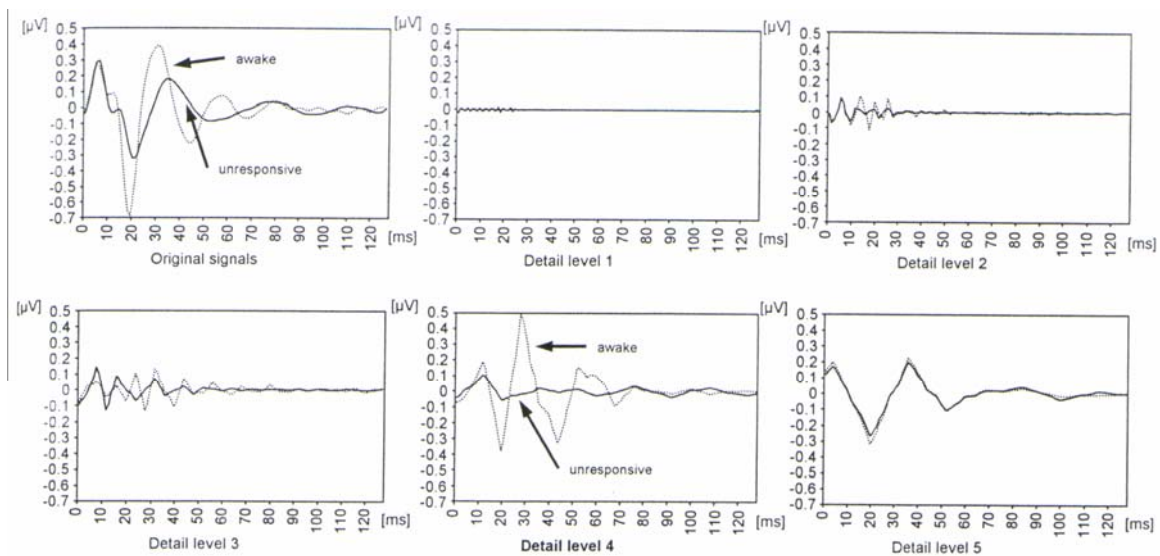
### **1.4.1 Wavelet-Analyse**

Die erfolgreiche Detektion und Identifikation der MLAEP-Gipfel hängt sehr stark ab von der Erfahrung des Beobachters und kann dessen persönliche Meinung reflektieren (Thornton 1989, S.113-115). Das Ergebnis der Auswertung kann so bei verschiedenen Beobachtern in einer großen Variabilität resultieren. Eine automatisierte AEP-Analyse kann herangezogen werden, um eine von persönlichen Neigungen freie Auswertung der MLAEP-Signale zu erhalten. Die Wavelet-Transformation stellt eine mögliche Basis für eine automatisierte Auswertung der MLAEP-Signale dar (Samar 1995, S. 398-438).

Die bekannte Fourier-Transformation wurde als Möglichkeit benutzt, Frequenz-Inhalte der MLAEP-Signale durch deren Dekomposition in verschiedene Sinuswellen unendlicher Länge zu charakterisieren. Aber die Fourier-Transformation eliminiert die für Biosignale, wie zum Beispiel bei einem MLAEP, wichtige Zeit-Information.

Die Wavelet-Transformation ist analog zur Fourier-Transformation, sie erlaubt aber im Gegensatz zur Fourier-Analyse, die nur die Frequenz-Inhalte widerspiegelt, eine Repräsentation der MLAEP-Signale in Zeit und Frequenz. Die fundamentale Wellenform der Dekomposition bei der Wavelet- Transformation ist ein Signal mit endlicher Länge, das als „mother-wavelet“ bezeichnet wird. Dieses „mother-wavelet“ kann von einer großen Vielfalt an prädefinierten Wavelets ausgewählt werden, um genau die spezifischen Charakteristika eines transienten Signals (wie bei einem MLAEP-Signal) zu treffen. So können spezifische Charakteristika (z.B. Zeitverlauf, Wellenform, feine strukturelle Details und Frequenz-Inhalte) korrelierend zu bestimmten Zeitpunkten ausgewertet werden, die dann in Koeffizienten resultieren, die die beste Annäherung des ausgewählten Wavelets an diese Charakteristika determinieren. Ist das optimierte Wavelet für ein vorgegebenes Biosignal (z.B. einem MLAEP) definiert, kann es in ein Online-Monitoring-System integriert werden. Dieses Monitoring-System benötigt keine Erfahrung in der Auswertung neurophysiologischer Signale und ist nicht der Meinung des Beobachters unterworfen. Die Wavelet-Transformation kann für eine für eine automatisierte Auswertung der MLAEP-Signale herangezogen werden (Kochs 1998, S. 942).

Kochs et al konnten zeigen, dass ein Index, der auf Wavelet-transformierten AEP-Signalen basiert, eine korrekte Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Bewusstseinsverlust ermöglicht (Kochs et al 1998, S. 942).



**Abb.4:** Wavelet Dekomposition

Ein Original- MLAEP-Signal (oben links) und rekonstruierte Signale durch die Wavelet-Transformation auf den jeweiligen Detail-Ebenen (gepunktet –wach; durchgehende Linie– bewusstlos)

(Kochs 2001, S.1141-1150)

## 1.4.2. Komplexitäts-Analyse

Während der Narkose ist eine verlässliche und nicht invasive Überwachung der Narkosetiefe wünschenswert, um genau die benötigte Menge von Anästhetika für eine adäquate Narkose zu verabreichen, sie während verschiedener Operationsphasen gleichmäßig aufrecht zu erhalten und intraoperative Wachheit zu vermeiden.

Die elektrische Aktivität des Gehirns zeigt ein signifikant komplexes Verhalten mit starken nichtlinearen Eigenschaften (Zhang et al 2001, S. 1424).

Betrachtet man diese Eigenschaften, ist eine nicht lineare dynamische Theorie ein besserer Analyseweg als die traditionellen linearen Methoden (zum Beispiel der Bispektral-Index).

Eine wichtige Eigenschaft des EEG und der daraus mittels akustischer Stimuli extrahierbaren MLAEP ist die dynamische Komplexität, die quantitativ durch eine Komplexitäts-Analyse charakterisiert werden kann.

Zhang et al (2001, S. 1424) konnten in einer Studie beweisen, dass die Lempel-Ziv-Komplexitätsanalyse geeignet ist, das EEG unter Anästhesie zu beurteilen und helfen kann, in Real-Zeit die Tiefe der Narkose auf einer kontinuierlichen Skala zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit einzuteilen.

Die Lempel-Ziv-Komplexität ist sehr gut geeignet, die Entwicklung der (z.B. wie im Gehirn ablaufenden) spatio-temporalen Aktivitätsmuster in hoch dimensionierte, nicht lineare Systeme zu charakterisieren (Zhang 2001, S. 1424).

Dieses Analyseverfahren wurde bereits herangezogen, um Gehirnfunktionen (Xu, J.1991, S. 103-106), die Übertragung von Informationsprozessen im Gehirn (Xu, J. 1997, S. 363-374), die Untersuchung epileptischer Anfälle (Radhakrishnan, N. 1998, S.89-94) und Bewegungsvorhersagen während Tier-Narkosen zu untersuchen.

Da die MLAEP durch akustische Stimuli aus dem nichtlinearen, dynamischen EEG ableitbare Signale darstellen, kann die Lempel-Ziv-Komplexitäts-Analyse für die Unterscheidung der MLAEP wach-bewusstlos herangezogen werden.

## 1.5 Bedeutung unzureichender Bewusstseinsausschaltung während der Narkose

Io non mori`, e non rimasi vivo;  
Pensa omai per te, s`hai fior d'ingegno,  
ual io divenni, d`uno e d'altro privo.

Ich war nicht tot und war auch nicht lebendig;  
Denke nun bei dir, wenn dir Verstand gegeben,  
Wie ich geworden, weder dies noch jenes.

DANTE, Inferno XXXIV, 25-27

1961, noch vor der Einführung des Begriffes der posttraumatischen Stressreaktion als offizielle Diagnose, beobachteten Meyer und Blacher (Meyer und Blacher 1961, S.1255-1261), dass Patienten, die nach einer Herzoperation in Allgemeinanästhesie, relaxiert mit dem Muskelrelaxans Succinylcholin, aufwachten, an einer schweren traumatischen Neurose litten. Die Symptomatik dieser Neurose war bei fast allen Patienten gleich und zeigte sich durch Schlaflosigkeit, sich wiederholende Alpträume, generalisierte Angstzustände und einem hohen Maß an Irritabilität.

Die Situation der extremen Hilflosigkeit bei Aufwachreaktionen, kombiniert mit einem Gefühl der Patienten, dass irgendetwas nicht stimmt und dass sie sich dieser Situation nicht entziehen können, was der natürlichen „Fight or Flight“-Antwort entsprechen würde, führte laut Meyer und Blacher zur Entwicklung einer traumatischen Neurose (Meyer und Blacher 1961, S.1255-1261).

Allgemeinanästhesie bedeutet also nicht nur die Ausschaltung nozizeptiver Afferenzen. Die Tatsache, dass auch eine Abschirmung von anderen sensorischen Einflüssen notwendig wird, um eine genügende Bewusstseinsausschaltung zu erreichen, wird in aller Regel zu wenig Rechnung getragen. Unter welchen Umständen unzureichende Narkosen zum Traum oder Trauma führen, kann nicht beurteilt werden. Kasuistiken über die Folgen unzureichender Bewusstseinsausschaltungen machen jedoch deutlich, dass auf intraoperative Wachzustände gravierende traumatische Neurosen und psychotische Reaktionen folgen können.

Für die Zukunft ist zu wünschen, dass die präzise Dosierung von Anästhetika geleitet von einem Monitor, der die Narkosetiefe messen kann, helfen wird, das Auftreten von intraoperativen Wachzuständen und die daraus resultierenden psychischen Belastungen so gering wie möglich zu halten.

## **2. Fragestellung**

Die visuelle Analyse der akustisch evozierten Potentiale ist eine vielfach angewendete Methode zur Unterscheidung zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit.

In dieser Studie erfolgte eine

- a) visuelle Analyse der MLAEP (Amplituden/Latenzen)
- b) automatisierte Analyse der MLAEP

mit folgender Fragestellung:

Sind die Ergebnisse der beiden Analyse-Verfahren vergleichbar bezüglich der Unterscheidung zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit?

## **II. Patienten und Methodik**

### **2.1 Patienten und Studiendesign**

Diese prospektive, randomisierte Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt. Insgesamt nahmen 40 Patientinnen und Patienten an der Studie teil, nachdem sie ausführlich über deren Inhalt informiert wurden.

Die Patienten wurden entsprechend der unterschiedlichen Narkoseführung randomisiert in zwei Gruppen zu je zwanzig Personen verteilt. Beide Gruppen erhielten Kombinationsanästhesien, die klinisch übliche Narkoseverfahren widerspiegeln. Der Gruppe 1 wurde eine Inhalationsanästhesie mit Sevofluran, der Gruppe 2 eine rein intravenöse Anästhesie mit Propofol verabreicht. Zusätzlich bekamen beide Gruppen ein Opiat (Remifentanyl) als Dauerinfusion. Die Medikamente wurden nach klinischer Einschätzung des Anästhesisten verabreicht.

Gruppe 1: Sevofluran + Remifentanyl (0,2-1,5 µg/kg/min)

Gruppe 2: Propofol + Remifentanyl (0,2- 1,5µg/kg/min)

#### **2.1.1 Einschlusskriterien**

Folgende Kriterien mussten für die Aufnahme in die Studie gegeben sein:

Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten die Patienten über 18 Jahre alt sein, sie sollten sich in einem gutem körperlichen Allgemeinzustand befinden, der sich in die ASA-Gruppen I-II einteilen lässt.

Ferner sollte bei den teilnehmenden Patienten ein elektiv geplanter chirurgischer Eingriff in Vollnarkose durchgeführt werden mit Indikation zur endotrachealen Intubation und das schriftliche Einverständnis der Patienten musste dokumentiert sein. Zusätzlich wurde die vollständige Anamnese, eine eingehende körperliche Untersuchung, Differentialblutbild und Serumwerte verlangt.

### **2.1.2 Ausschlusskriterien:**

Folgende Kriterien führten zum Studienausschluss:

Sollte ein Notfalleingriff, ein nicht nüchterner Patient oder ein Beschwerdebild mit Indikation zur Ileuseinleitung vorliegen, so führte dies zum Studienausschluss des Patienten. Weiterhin durften die Studienteilnehmer keine zentralnervös wirksamen Medikamente einnehmen, an keinen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen leiden, nicht medikamenten- oder alkoholabhängig sein und keine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen eines der verwendeten Medikamente vorweisen.

Patientinnen mit einer Schwangerschaft wurden ebenso von der Studie ausgeschlossen, wie Patienten, bei denen in ihrer Eigen- oder Familienanamnese eine maligne Hyperthermie bekannt war. Auch Patienten mit einem auffälligen EKG im Sinne einer Myokardischämie oder einer schweren Herzrhythmusstörung wurden nicht in die Studie aufgenommen.

## **2.2 Datenerfassung**

Die Datenerfassung erfolgte für beide Gruppen in gleicher Weise.

Die Ableitung der Vitaldaten (Herzfrequenz (HF), Blutdruck (Psys, Pdia und MAP), arterielle Sauerstoffsättigung (SaO<sub>2</sub>), Körpertemperatur (T°C), inspiratorischer Sauerstoffgehalt (FiO<sub>2</sub>), endtidaler Kohlenstoffdioxidgehalt (et CO<sub>2</sub>), endtidale Sevofluran-Konzentration (et Sevofluran) und respiratorische Parameter) erfolgte nicht invasiv, sie wurde mit einem Standardmonitor (AS3, Datex®) überwacht und parallel zur EEG-Registrierung an einen Datenerfassungsrechner übertragen. Die EEG- und AEP-Daten wurden auf einem Personalcomputer mit einem speziell dafür entwickelten Programm (NeuMonD) gespeichert, das sowohl intraoperativ die Beobachtung der EEG- und AEP-Kurven in einer frei konfigurierbaren Benutzer-Oberfläche als auch die Extraktion der registrierten Dateien in eine Microsoft-Excel® kompatiblen Datei ermöglicht. Um einen späteren Vergleich mit den Daten der Hämodynamik, Sauerstoffsättigung und der Körpertemperatur zu ermöglichen, wurden die Systemzeiten aller beteiligten Messgeräte beim Messbeginn stets synchronisiert. Die AEP-Ableitung erfolgte ebenfalls nicht invasiv durch ein Zwei-Kanal-EEG (Gerät: AEP-Card, EU-Projekt BIOMED).

Demographische Daten und weitere, diskontinuierlich erhobene Daten bzw. Zusatzinformationen (Verabreichung zusätzlicher Medikamente, Beobachtungen von Reaktionen der Patienten, Manipulationen am Patienten, starke chirurgische Schmerzreize, usw.) wurden in standardisierter Form aufgezeichnet.

### **2.2.1           Medikamente**

Die bei dieser Studie verwendeten Medikamente waren:

das Hypnotikum Propofol 1% (Disoprivan®, Abbott GmbH, Wiesbaden), das Opiat Remifentanil (Ultiva®, GlaxoSmithKline GmbH & CoKG, München), das Inhalationsanästhetikum Sevofluran (Sevorane®, Abbott GmbH, Wiesbaden) und das depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin (Lysthenon®, Fa. Nycomed Pharma GmbH, Unterschleißheim).

Alle untersuchten Medikamente werden im Rahmen klinischer Routine in der Anästhesie eingesetzt. Die hier verwendeten Sevofluran-, Succinylcholin, Propofol- und Remifentanil-Konzentrationen wurden nach klinisch üblichen Kriterien dosiert.

### **2.3               Anästhesie**

Im Rahmen der Prämedikationsvisite wurden die demographischen Daten und die Anamnese erhoben. Dabei wurden die Patienten über alle bekannten unerwünschten Nebenwirkungen der Medikamente und über Zweck und Ablauf der Studie informiert. Um Medikamenteninteraktionen auszuschließen wurden die Patienten nicht medikamentös prämediziert.

Bei Ankunft der Patienten im OP wurden die üblichen Überwachungsgeräte angebracht (EKG, Pulsoxymetrie, nicht invasive Blutdruckmessung), zusätzlich zur Ableitung der AEP ein Zwei-Kanal-EEG.

Die Narkoseeinleitung erfolgte nach Präoxygenierung und Volumengabe durch die kontinuierliche Verabreichung von Remifentanil (0,2 µg/kg/min) über eine Venenverweilkanüle in der Cubitalvene als Dauerinfusion. Anschließend wurde das Hypnotikum verabreicht, in Gruppe 1 per inhalationem mit Sevofluran in reinem Sauerstoff,



in Gruppe 2 mit Propofol als Bolusinjektion von 0,7 mg/kg/KG, gefolgt von Einzelboli von jeweils 20 mg bis zum Bewusstseinsverlust des Patienten. Der Patient wurde kontinuierlich im 30-Sekunden-Intervall aufgefordert die Hand des Assistenten zu drücken. Der Bewusstseinsverlust wurde definiert, wenn der Patient der Aufforderung zum Händedruck nicht mehr nachkam.

Nach Eintritt der Bewusstlosigkeit (LOC 1) wurde für einen Zeitraum von fünf Minuten eine Blutsperre am Unterarm angelegt (isolierte Unterarmtechnik nach Tunstall 1977, S. 1321), die Patienten mit Succinylcholin (1 mg/kg) relaxiert, intubiert und kontrolliert mit reinem Sauerstoff beatmet.

Die Zufuhr von Sevofluran (Gruppe 1) und Propofol (Gruppe 2) wurde unterbrochen, bis der Patient der Aufforderung zum Händedruck nachkam (ROC 1), dies bedeutete, dass das Stadium Wachheit erreicht worden ist. Die Remifentanil-Dauerinfusion wurde dabei nicht unterbrochen, um einen durch den liegenden Tubus auslösbaren Hustenreiz zu vermeiden. Dann wurde die Anästhetika-Zufuhr in klinisch üblicher Weise fortgesetzt mit der Sevofluran-Inhalation et 5%, (Gruppe 1) und der Propofol-Bolus-Injektion 20 mg alle 20 sec. (Gruppe 2) bis zum Eintreten der Bewusstlosigkeit. Der Zeitpunkt, wo der Patient der Aufforderung zum Händedruck nicht mehr nachkam wurde als Bewusstseinsverlust (LOC 2) notiert. Jetzt erfolgte eine kontinuierliche Weiterführung der Narkose durch Inhalation von Sevofluran oder einer Propofol-Dauerinfusion. Dieser Teil der Untersuchung fand während der Vorbereitungszeit zur Operation noch vor dem Hautschnitt statt.

Die Beatmung erfolgte mit einem Sauerstoff-/Luft-Gemisch mit einem inspiratorischem Sauerstoff-Anteil von 40% und einem Frischgasflow von 3 l/min. Die Sauerstoff-Sättigung sollte 96% nicht unterschreiten und gegebenenfalls mit einem höheren  $FiO_2$  aufrecht erhalten werden. Der Pet  $CO_2$  sollte im Bereich von 34-38 mmHg liegen. Intraoperativ wurde Ringer-Laktat-Lösung und HAES 6% zum Ausgleich der Flüssigkeitsverluste infundiert. Bei einem Abfall der Hb-Konzentration unter den individuell zu tolerierenden Wert wurden Erythrozyten-Konzentrate transfundiert. Gefrorenes Frischplasma wurde zusätzlich nach Bedarf substituiert. Durch Infusionswärmer, Metallfolien, Atemgaswärmer und Wärmematten wurde ein Absinken der nasopharyngeal gemessenen Körpertemperatur während der Operation um mehr als  $0,3^\circ C$  von der Ausgangstemperatur verhindert. Ungefähr 15 Minuten vor Operationsende wurde in klinisch üblicher Weise ein langwirkendes Analgetikum (z.B. Novaminsulfon) verabreicht

Die Narkoseausleitung erfolgte durch Beendigung der Sevofluran-Zufuhr (Gruppe 1) Propofol-Zufuhr (Gruppe 2) und der Remifentanil-Dauerinfusion.

Ab dem Zeitpunkt der Beendigung der Hypnotikum-/Analgetikum-Zufuhr wurde der Patient im 30-Sekunden-Intervall zum Händedruck aufgefordert. Wiederkehr des Bewusstseins (ROC 2) wurde als die erste Reaktion nach Aufforderung zum Händedruck definiert. Alle Messwerte wurden im Minuten- Abstand registriert.

Nach Extubation wurden die Patienten in den Aufwachraum verlegt und dort unter EKG, Blutdruck-Kontrolle und Pulsoxymetrie für weitere zwei Stunden überwacht.

Einen Überblick über den Ablauf der Anästhesie zeigt Tabelle 1.

**Tab.1:** Anästhesieablauf

Keine Prämedikation	
Gruppe 1 n = 20	Gruppe 2 n = 20
Narkoseeinleitung:	
Remifentanyl als Dauerinfusion (0,2 µg/kg/min)	
Sevofluran per inhalationem	Propofol: Bolus von 0,7 mg/kg/KG Einzelboli von 20 mg bis zum Bewusstseinsverlust
Succinylcholin (1 mg/kgKG)	Succinylcholin (1 mg/kgKG)
Narkoseaufrechterhaltung:	
Remifentanyl als Dauerinfusion (0,2 µg/kg/min)	
Sevofluran	Propofol als Dauerinfusion

## 2.4 Studienablauf

Vor Einleitung der Narkose wurde zur Ableitung der AEP nicht invasiv ein Zwei-Kanal-EEG angebracht. Dazu wurden nach Reinigung der Haut von Fettrückständen mit Waschbenzin Silber-/Silberchlorid-EEG-Elektroden (ZipPrep; Aspect Medical Systems, Natick, MA) auf dem Kopf des Patienten angebracht.

Die Elektroden wurden an Stirnmitte (Fpz, Nullelektrode/Referenz), linkes Mastoid (Erdung), rechtes Mastoid (A<sub>2</sub>, Kanal 1) und linke Schläfe (AT<sub>1</sub>, Kanal 2) nach dem internationalen 10-20-Elektrodensystem angebracht, die Kontaktimpedanz betrug während des Untersuchungszeitraumes weniger als 5 k $\Omega$ .

Das als Reizantwort erhaltene evozierte Signal wurde durch einen speziell dafür gestalteten Verstärker (Bereich von 0,5 Hz bis 400 Hz) mit einer 5 Kilovolt Isolation, einer Gleichstromunterdrückung von 170 dB, einer Eingangsausgangshunterdrückung von 0,3  $\mu$ V und einem Eingangsstrom von 4 pA (0,05-1 kHz) aufgenommen.

Die Filterung der Biosignale wurde durch einen Analog-Bandpassfilter mit einer Bandbreite von 1-220 Hz bewerkstelligt. Das EEG wurde kontinuierlich digitalisiert und im PC mit einer Rate von 1 Hz pro Kanal gespeichert. Die AEP-Trigger-Information wurde mit dem EEG für die spätere Mittlung der AEP-Signale und die AEP-Analyse gespeichert.

Um Artefakt-Entstehung zu vermeiden wurden die Kabel der Ableiteelektroden für die akustisch evozierten Potentiale mit möglichst großem Abstand von anderen elektrischen Leitungen geführt. Die akustische Stimulation erfolgte beidseitig, präsentiert als Rarefaction-Clicks mit einer Frequenz von 8,3291 Hz und einer Dauer von 10 ms (mit einer 10%igen Interstimulus-Variabilität) über akustisch abgeschirmte Ohrstöpsel (AW 180, Oticon, Strandvejen, Dänemark).

Die Reizintensität wurde auf 70 dB über der durchschnittlichen Hörschwelle eingestellt.

Zur Ermittlung eines akustisch evozierten Potentials wurden 300 Einzelreize über einen Poststimulationsraum von 100 ms gemittelt und zur späteren Filterung, Aufbereitung und Analyse auf der Festplatte gespeichert. Während der Aufzeichnung ermöglichte ein alle 2 Sekunden neu berechnetes akustisch evoziertes Potential eine visuelle Beurteilung der Aufzeichnungsqualität.

Die Hirnstammpotentiale (Welle V) wurden zur Verifikation einer technisch korrekten Messung ausgewertet, da sie wenig empfindlich auf Medikamentengabe reagieren. EEG, AEP, Daten, und Hämodynamik wurden kontinuierlich auf Computer aufgezeichnet und zusätzliche Informationen eingegeben.

Die Ausgangswerte wurden wie üblich bestimmt. Hierzu werden Herzfrequenz und Blutdruckwerte zu zwei unterschiedlichen Messzeitpunkten erhoben: im Zeitraum von 48 Stunden vor Narkoseeinleitung und unmittelbar vor Einleitung. Aus diesen beiden Werten wird der Mittelwert gebildet. Dieser Mittelwert gilt als Ausgangs-Normwert für den jeweiligen Patienten. Vor Narkoseeinleitung wurden die aktuellen Ausgangswerte aller gemessenen Parameter registriert.

(Ablauf der Narkose siehe Kapitel 2.3 Anästhesie).

Um eventuelle Wachheitszustände mit Erinnerungen, die während dem Ablauf der Studie aufgetreten sein könnten, zu entdecken und auszuwerten, wurde, nachdem die Patienten wieder bei Bewusstsein und im Aufwachraum waren, eine Nachbefragung durchgeführt, die folgende Fragen beinhaltet (in Anlehnung an Brice 1970, S. 535-542):

- Was war das Letzte woran Sie sich erinnern bevor Sie zur Operation eingeschlafen sind?
- Was war das Erste woran Sie sich erinnern, nachdem Sie aus Narkose aufgewacht sind?
- Erinnern Sie sich an Etwas zwischen diesen Zeitpunkten?
- Hatten Sie Träume während der Operation?
- Was war für Sie das Unangenehmste im Zusammenhang mit ihrer Operation?

Diese fünf Fragen wurden den Patienten auch einen Tag postoperativ auf ihren jeweiligen Stationen gestellt. Die Anwendung dieses kurzen Fragekatalogs ermöglicht eine Abschätzung, wie viele der Patienten sich explizit an intraoperative Geschehnisse erinnern.

## **2.5 Selektion der Daten**

Um das Gleichgewicht der Signale zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit zu erhalten und sicher zu stellen, dass auch die „tiefe“ Narkose in der Analyse mit eingeschlossen ist, wurde eine identische Anzahl an EEG-Abschnitten während der Phase der Bewusstlosigkeit ausgewählt.

Dies beinhaltet alle Segmente unmittelbar vor und nach dem Wechsel zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit oder umgekehrt, der komplette Satz an Signalen, die während der Wachheitsphasen aufgenommen wurden und zusätzliche Signale, die während der Narkose

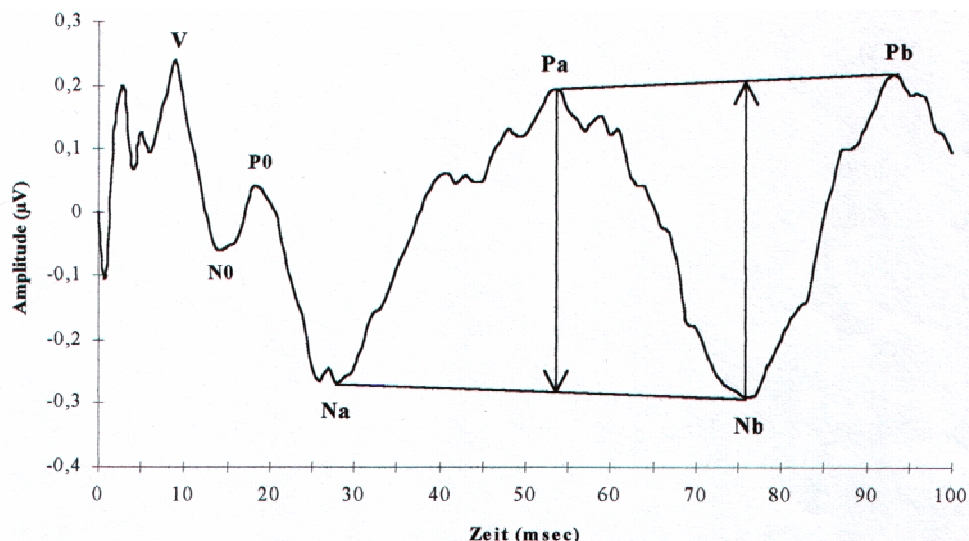
aufgenommen wurden, um die Balance zwischen den AEP wach/bewusstlos zu erreichen und Signale aus Stadien tiefer Narkose mit einzubeziehen.

## 2.6 Analyse der akustisch evozierten Potentiale: visuell

Die evozierte Aktivität muss aus dem EEG-Signal extrahiert werden. Da die evozierten Potentiale, verglichen mit dem gleichzeitig abgeleiteten Hintergrund-EEG, um Zehnerpotenzen geringere Amplituden aufweisen, müssen diese Signale Stimulus-synchron gemittelt werden. Mit wiederholter Anwendung akustischer Stimuli werden kurze EEG-Segmente (sweeps) ausgewählt, die jeweils mit dem Start der akustischen Stimulation beginnen. Synchron zu diesem Stimulus werden diese EEG-Segmente gemittelt. So wird das Hintergrundrauschen der nicht auf den Stimulus bezogenen spontanen EEG-Aktivität reduziert und die auf den Stimulus bezogene Antwort aufgedeckt. Das AEP ist generiert.

Der klassische Weg der AEP-Analyse beschreibt die Spitzen und Täler der AEP-Signale.

Die Analyse der akustisch evozierten Potentiale wurde mittels speziell dafür erstellter Auswertungsprogramme durchgeführt. Nach optischer Auswahl der Potentialgipfel V, Na, Pa, Nb und Pb erfolgte die Markierung von Na, Pa, Nb und Pb. Die Latenzen und Amplituden von Na, Pa, Nb und Pb wurden durch das Programm berechnet (Abbildung 5).



**Abb. 5:** Berechnung der Amplituden und Latenzen

Die Potentialgipfel wurden nach der Einteilung von Picton benannt (Picton 1974, S. 179-190).

Die Amplitude ist abhängig von der Quantität intakter neuronaler Strukturen, die Ausmessung der Amplitude erfolgt durch Berechnung von peak-to-base und base-to-peak .

Die Latenz, als Zeitspanne zwischen Setzen eines Reizes bis zum Auftreten der Reizantwort reflektiert die Geschwindigkeit, mit der die Impulse im jeweiligen Sinnessystem geleitet werden. Die Interpeaklatenz wird berechnet als Zeitspanne zwischen dem Auftreten eines Peaks und dem Auftreten eines nachfolgenden Peaks.

Es wurden die Mittelwerte und die Standardabweichung für Wachheit und Bewusstlosigkeit, die Sensitivität, die Spezifität, der positive (PPV) und negative prädiktive Wert (NPV) für die Detektion von Wachheit und die entsprechende Fläche unter der ROC-Kurve berechnet.

## **2.7 Analyse der akustisch evozierten Potentiale: automatisiert**

Die Lempel-Ziv-Komplexität wurde von einigen Autoren (Zhang / Joy 2003, S. 1424-1433, 2001, S. 312-323) als ein sehr guter Parameter zur Analyse des EEG befunden.

Ähnlich zum EEG wird das AEP-Signal von der Skalp-Oberfläche aufgenommen. Im Gegensatz zum EEG, das die spontane kortikale Aktivität reflektiert, zeigt das AEP die elektrische Aktivität nicht nur der kortikalen Oberfläche, sondern auch von tieferen Strukturen des Gehirns. Da die AEP auch aufgrund ihrer Struktur mit der Lempel-Ziv-Komplexität analysiert werden können, wurde diese zusammen mit dem Glattheit-Index für die automatische AEP-Analyse herangezogen.

Für die automatische Analyse der MLAEP wurde der AEP-Bereich von 24 bis 120 ms ausgewählt. Aus diesen Parametern wurden die Mittelwerte und die Standardabweichung für Wachheit und Bewusstlosigkeit, die Sensitivität, die Spezifität, der positive (PPV) und negative prädiktive Wert (NPV) für die Detektion von Wachheit, die übereinstimmende Fläche unter der ROC-Kurve und der ROC-Index berechnet.

Ein Kriterium wurde angelegt, die beide berechnete AEP-Parameter (Lempel-Ziv-Komplexität und des Glattheit-Index) erfüllen müssen, um Wachheit und Bewusstlosigkeit zu unterscheiden: Die ausgewählten Parameter sollten eine gute Separation zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit zeigen, gemessen anhand der Fläche unter der ROC-Kurve.

### 2.7.1 Berechnung des Glattheit-Index (smoothness-index)

Das AEP ist das Basis-Signal  $s$ .

Die Glattheit des Signals wurde mittels der folgenden Schritte berechnet:

- 1) Berechnung der Energie-genormten AEP

$$s \leftarrow \frac{s}{\sqrt{\sum_{i=1}^N s(i)^2}}$$

- 2) Berechnung der 1. Ableitung  $[s']$  von  $s$
- 3) Berechnung der absoluten Differenz zwischen zwei aufeinander folgenden Werten von  $s''$
- 4) Berechnung der Mittelwerte dieser Differenzen

$$\text{Smoothness} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N-1} |s'(i+1) - s'(i)|$$

### 2.7.2 Berechnung der Lempel-Ziv-Komplexität

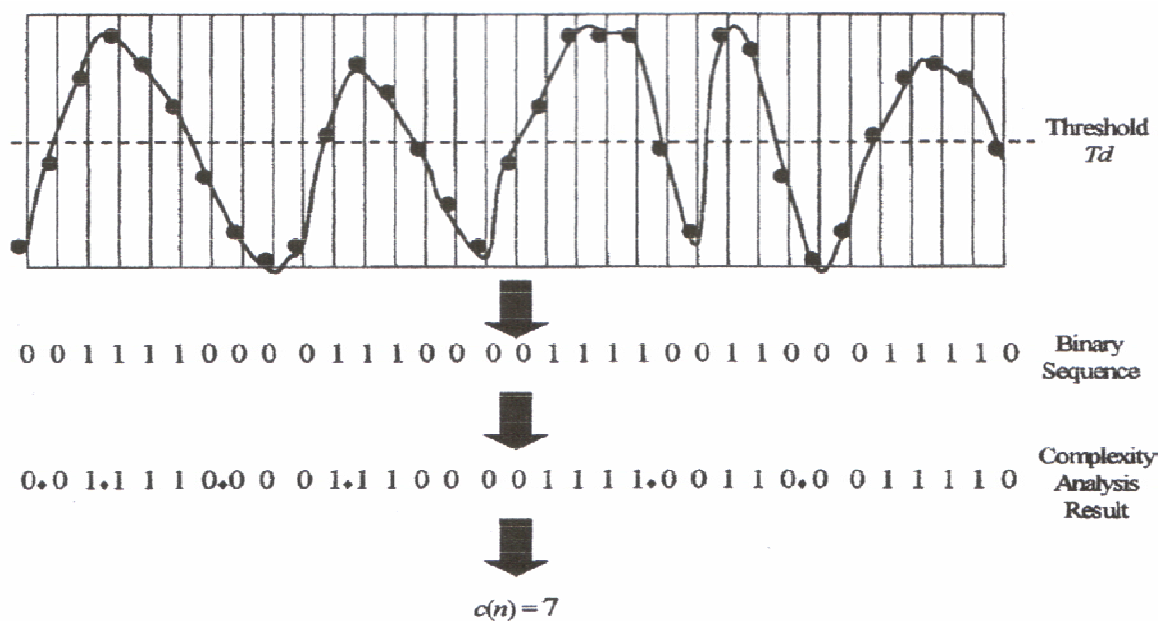
Zuerst wird das aufgenommene Signal in eine Sequenz von „0“ und „1“ transformiert, durch einen Vergleich jeden Musters mit dem Mittelwert des Basis-AEP-Signals  $s$  und wiederkehrendem  $v(t)$ :

$$v(t) = \begin{cases} 1 & \text{if } s(t) \geq \frac{1}{N} \sum_{t=0}^{N-1} s(t) \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

Jetzt wird die Anzahl der unterschiedlichen Subsequenzen von  $v$  bestimmt und dann normalisiert, resultierend in der Komplexitätsmessung.

$$\text{Complexity} = \frac{\log_2 N}{N} \sum_{t=0}^{N-1} C^v(t)$$

Das zu analysierende Signal wird in eine Sequenz transformiert, die nur aus wenigen Symbolen besteht. Der Komplexitätszähler  $c(n)$  misst die Anzahl der deutlichen Muster, die in der gegebenen Sequenz enthalten sind. Eine Sequenz  $P = S_1, S_2, S_3, \dots, S_n$  (wobei  $S_1, S_2$  etc. bestimmte Eigenschaften bezeichnen und als 0 oder 1 verschlüsselt werden) wird von links nach rechts eingelesen. Der Komplexitätszähler steigt mit jedem Mal um eine Einheit an, wenn eine neue Subsequenz von aufeinander folgenden Charakteren im Einlesungsprozess auftaucht. Nach Normalisierung reflektiert die Komplexitätsmessung die Rate, mit der neue Muster in Relation zur Zeit auftauchen.



**Abb. 6:** Beispiel: Transformation eines EEG-Abschnittes in eine binäre Sequenz durch die Schwellen-Methode und das Resultat der Komplexitätsanalyse (Zhang 2003, S. 1427).



## 2.8 Statistik

### 2.8.1 ROC-Analyse

Dieses Verfahren wurde während des 2. Weltkrieges im Bereich der Signal-Erkennung („Signal Detection Theory“, (Mason 2000, S 1267-1307)) entwickelt. Mit Hilfe des Verfahrens sollte die Fähigkeit eines „Radar Receiver Operator“ beurteilt werden, zu erkennen, ob ein feindliches Ziel, ein befreundetes Schiff oder nur Rauschen auf dem Bildschirm dargestellt wurde.

Diese Fähigkeit eine solche Entscheidung zu treffen wurde „Receiver Operating Characteristic“ (ROC) genannt. Der Begriff der ROC-Kurven entstammt der Signalerkennungsanalyse (Signal Detection Analysis). Die dahinterstehende Theorie, „Theory of Signal Detectability (TSD)“, entstammt ursprünglich der Elektrotechnik, ist aber auf den medizinischen Bereich übertragbar, um das Zusammenwirken von Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Testes zu analysieren. Seit den 70er Jahren wird dieses Verfahren zur Beurteilung medizinischer Tests eingesetzt (Mason 2000, S. 1267-1307).

ROC-Kurven können verwendet werden, um einzelne Parameter auf ihre diagnostische Aussagekraft zu beurteilen und um geeignete Schwellenwerte für Parameter zu definieren. Eine ROC-Kurve wird aus der Sensitivität und der Spezifität eines Parameters berechnet.

Die Zuordnung der Messungen zu einem Zustand oder nicht zu einem Zustand erfolgt durch die Festlegung eines Schwellenwertes. Anhand dieses Schwellenwertes lassen sich Sensitivität und Spezifität bestimmen. Wird ein anderer Schwellenwert gewählt, so ergeben sich andere Werte für Sensitivität und Spezifität. Durch Variation dieses Schwellenwertes werden Paare von Sensitivität und Spezifität erzeugt.

Wird nun Sensitivität gegen den Komplementärwert der Spezifität zu 1 aufgetragen, so ergibt sich eine ROC-Kurve. Ein diagnostischer Wert ohne jede Vorhersagekraft ergäbe hier eine 45-Grad-Linie (Diagonale). Je bauchiger die ROC-Kurve ist, desto größer ist die Vorhersagekraft des Testes. Ein Maß dafür ist die Fläche unterhalb der ROC-Kurve, die bei einem Test ohne Vorhersagekraft bei 0,5 und im Maximalfall bei 1 liegt.

(Konstruktion einer ROC-Kurve: Bennys 2001, S. 153-160; Metz 1999, S. 1-33)

### **2.8.2            Statistische Analyse – Daten Biometrie/Überwachung**

Die biometrischen Daten und die Überwachungsparameter an den Zeitpunkten LOC 1/2 und ROC1/2 der beiden Gruppen wurden mittels  $\chi^2$  und t-Test auf Unterschiede getestet. Die biometrischen Parameter schlossen das Alter der Patienten, Gewicht und Größe mit ein, die Überwachungsparameter bestanden aus Herzfrequenz (HF), mittlerem arteriellem Blutdruck (MAP), arterieller Sauerstoffsättigung (SaO<sub>2</sub>), Körpertemperatur (T°C) und endtidalem Kohlenstoffdioxidgehalt (et CO<sub>2</sub>).

### **2.8.3            Statistische Analyse – Parameter-Selektion der Signal-Analyse**

Die Resultate der visuellen und automatisierten Signal-Analyse wurden separat analysiert, da sie unterschiedliche Wege der AEP-Analyse darstellen, die normalerweise nicht simultan angewendet werden. Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen der Parameterwerte für Wachheit und Bewusstlosigkeit, Sensitivität, Spezifität, positiver (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV) zur Detektion von Wachheit berechnet.

### III. Ergebnisse

#### 3.1 Biometrische Daten

Im Rahmen dieser Arbeit untersuchten wir 18 Frauen und 22 Männer. Die Patienten wurden zufällig einer der beiden Gruppen (Gruppe 1-Sevofluran; Gruppe 2-Propofol) zugeteilt. Jede Gruppe setzte sich somit aus 20 Patienten zusammen. Die Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der demographischen Daten.

	<b>Gruppe 1 (SEVO)</b>	<b>Gruppe 2 (PRO)</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	20 (9w; 11m)	20 (9w; 11m)
<b>ASA-Status (I/II)</b>	12/8	14/6
<b>Alter der Patienten (Jahre)</b>	44 ± 14	42 ± 15
<b>Gewicht (kg)</b>	77 ± 14	74 ± 13
<b>Größe (cm)</b>	172 ± 7	173 ± 11

**Tab.2:** Biometrische Daten (Größe und Gewicht (Mittelwert ± Standardabweichung))

## 3.2 Überwachungsparameter

Die während den Wechseln von Wachheit zu Bewusstlosigkeit und umgekehrt (LOC 1/2 und ROC 1/2) aufgezeichneten Überwachungsparameter ergaben keine signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen den beiden Studiengruppen.

Die Überwachungsparameter, die während der restlichen Zeit der Narkose und der laufenden Operation aufgezeichnet wurden ergaben ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen.

**Tab.3:** Überwachungsparameter an den Punkten Bewusstseinsverlust 1 und 2 (LOC 1 und 2) und Wiedererlangung des Bewusstseins 1 und 2 (ROC 1 und 2). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen.  
(Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

LOC 1	Gruppe 1 (SEVO)	Gruppe 2 (PRO)
Pet CO <sub>2</sub> (mmHg)	32 $\pm$ 1,5	31 $\pm$ 2
SaO <sub>2</sub> (%)	98 $\pm$ 1	98 $\pm$ 1
Temperatur (°C)	35,7 $\pm$ 0,5	35,8 $\pm$ 0,3
MAP (mmHg)	75 $\pm$ 18	75 $\pm$ 17
HF (l/min)	65 $\pm$ 11	67 $\pm$ 17

ROC 1	Gruppe 1 (SEVO)	Gruppe 2 (PRO)
Pet CO <sub>2</sub> (mmHg)	33 $\pm$ 1,5	33 $\pm$ 2
SaO <sub>2</sub> (%)	98 $\pm$ 1	98 $\pm$ 1
Temperatur (°C)	35,7 $\pm$ 0,5	35,8 $\pm$ 0,3
MAP (mmHg)	80 $\pm$ 18	78 $\pm$ 17
HF (l/min)	80 $\pm$ 11	78 $\pm$ 17

LOC 2	Gruppe 1 (SEVO)	Gruppe 2 (PRO)
Pet CO <sub>2</sub> (mmHg)	31 ± 3	30 ± 2
SaO <sub>2</sub> (%)	98 ± 1	98 ± 1
Temperatur (°C)	35,7 ± 0,5	35,8 ± 0,3
MAP (mmHg)	74 ± 12	72 ± 10
HF (l/min)	70 ± 11	75 ± 17

ROC 2	Gruppe 1 (SEVO)	Gruppe 2 (PRO)
Pet CO <sub>2</sub> (mmHg)	36 ± 1,5	35 ± 2
SaO <sub>2</sub> (%)	98 ± 1	98 ± 1
Temperatur (°C)	35,3 ± 0,8	35,4 ± 0,6
MAP (mmHg)	80 ± 18	78 ± 17
HF (l/min)	85 ± 12	82 ± 15

### 3.3 AEP-Daten

Der Daten-Satz bestand aus 504 AEP, die gleichmäßig zwischen den Phasen Wachheit und Bewusstlosigkeit verteilt waren. Es wurden 135 Signale der Abschnitte von Bewusstlosigkeit analysiert, die unmittelbar nach (oder vor) dem Wechsel von Wachheit zu Bewusstlosigkeit (oder umgekehrt) auftraten, und 77 Signale der Abschnitte von Wachheit, die unmittelbar vor (oder nach) dem Wechsel von Wachheit zu Bewusstlosigkeit (oder umgekehrt) auftraten. 175 zusätzliche Signale während Wachheit und 117 Signale während Bewusstlosigkeit komplettierten die Daten.

Die Resultate der visuellen und automatisierten AEP-Analyse wurden separat analysiert, da sie unterschiedliche Wege der AEP-Analyse repräsentieren, die normalerweise nicht simultan angewendet werden.

### 3.3.1 Ergebnisse der visuellen AEP-Analyse

**Tab 4:** Ergebnisse der visuellen Analyse (und manueller Benennung) der MLAEP-Gipfel Na, Pa, Nb, Pb. Für die Amplitude von Nb und Pb war die Fläche unter der ROC-Kurve größer als 0.9.

Parameter Name	Wachheit (Mittelwert ± Standardabweichung)	Bewusstlosigkeit (Mittelwert ± Standardabweichung)
----------------	---	---

<b>Nb-Amplitude</b>	<b>-1.50 ± 0.90</b>	<b>- 0.50 ± 0.39</b>
<b>Pb-Amplitude</b>	<b>1.48 ± 0.89</b>	<b>0.49 ± 0.45</b>
Pa-Amplitude	1.66 ± 1.07	0.58 ± 0.47
Na-Amplitude	-2.04 ± 1.50	-0.71 ± 0.72
Pb-Latenz	61.90 ± 14.03	72.50 ± 17.57
Nb-Latenz	46.68 ± 10.69	54.08 ± 14.05
Pa-Latenz	32.20 ± 7.34	34.43 ± 9.89
Na-Latenz	18.56 ± 4.45	19.52 ± 6.07

Parameter Name	Sensitivität	Spezifität
----------------	--------------	------------

<b>Nb-Amplitude</b>	<b>0.83</b>	<b>0.86</b>
<b>Pb-Amplitude</b>	<b>0.93</b>	<b>0.75</b>
Pa-Amplitude	0.89	0.75
Na-Amplitude	0.91	0.74
Pb-Latenz	0.67	0.73
Nb-Latenz	0.67	0.68
Pa-Latenz	0.62	0.56
Na-Latenz	0.54	0.67

Parameter Name	positiver prädiktiver Wert	negativer prädiktiver Wert
----------------	----------------------------	----------------------------

<b>Nb-Amplitude</b>	<b>0.86</b>	<b>0.83</b>
<b>Pb-Amplitude</b>	<b>0.79</b>	<b>0.91</b>
Pa-Amplitude	0.78	0.88
Na-Amplitude	0.89	0.78
Pb-Latenz	0.69	0.71
Nb-Latenz	0.68	0.68
Pa-Latenz	0.58	0.59
Na-Latenz	0.62	0.59

Parameter Name	ROC-Fläche
----------------	------------

<b>Nb-Amplitude</b>	<b>0.90</b>
<b>Pb-Amplitude</b>	<b>0.90</b>
Pa-Amplitude	0.89
Na-Amplitude	0.88
Pb-Latenz	0.73
Nb-Latenz	0.71
Pa-Latenz	0.60
Na-Latenz	0.59

### 3.3.2 Ergebnisse der automatisierten Auswertung

**Tab 5:** Ergebnisse der automatisierten Analyse der MLAEP. Die ausgewählten Parameter sind die Lempel-Ziv-Komplexität und der Glattheit-Index. Für beide Parameter ist die Fläche unter der ROC-Kurve größer als 0.8.

<b>Parameter Name</b>	<b>Wachheit</b>	<b>Bewusstlosigkeit</b>
	<b>(Mittelwert ± Standardabweichung)</b>	<b>(Mittelwert ± Standardabweichung)</b>

Lempel Ziv-Komplexität	0.89 ± 0.14	0.66 ± 0.21
Glattheit-Index	54.36 ± 13.52	32.44 ± 08.26

<b>Parameter Name</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>
-----------------------	---------------------	-------------------

Lempel Ziv-Komplexität	0.90	0.61
Glattheit-Index	0.83	0.77

<b>Parameter Name</b>	<b>positiver prädiktiver Wert</b>	<b>negativer prädiktiver Wert</b>
-----------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

Lempel Ziv-Komplexität	0.70	0.87
Glattheit-Index	0.78	0.82

<b>Parameter Name</b>	<b>ROC-Fläche</b>	<b>ROC-Index</b>
-----------------------	-------------------	------------------

Lempel Ziv-Komplexität	0.82	0.82
Glattheit-Index	0.85	0.85



### **3.4 Auswertung der Nachbefragung**

Ziel der postoperativen Nachbefragung war, einen Überblick zu bekommen, wie viele Patienten sich explizit an intraoperative Geschehnisse erinnern können.

Keiner der 40 an dieser Studie teilgenommenen Patienten hatte explizite Erinnerungen an intraoperative Ereignisse. Zur Frage 1, an welche letzten Eindrücke sich die Patienten vor dem Einschlafen erinnern, gaben alle Studienteilnehmer an, sich noch detailliert an den Einleitungsraum und das Aufsetzen der Beatmungsmaske erinnern zu können. Bei der Frage 2 nach der ersten Erinnerung nach Beendigung der Narkose konnten sich 18 Patienten an den Operationssaal erinnern (Patienten der Gruppe 2), 22 erlangten ihre Orientierung erst im Aufwachraum wieder (zwanzig der Gruppe 1 und zwei der Gruppe 2). Keiner der 40 teilnehmenden Patienten berichtete über Erinnerung zwischen dem Einschlafen und Aufwachen. 10 Patienten der Studiengruppe 2 (2) berichteten über angenehme Träume, in der Studiengruppe 1 (1) konnte sich niemand daran erinnern, geträumt zu haben. Zur Frage nach dem Unangenehmsten, klagten 14 Patienten über starke postoperative Schmerzen, 9 Patienten berichteten über postoperative Übelkeit (alle aus der Gruppe 1). 4 Patienten nannten Frieren und Kälte als das Unangenehmste, eine Patientin fand das Gefühl, nach dem Aufwachen völlig orientierungslos zu sein besonders unangenehm. Für die restlichen 13 Patienten war nichts Unangenehmes festzustellen.

## **IV. Diskussion**

Die hier vorliegende Studie analysiert verschiedene AEP-Parameter zur Differenzierung zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit während der Narkoseeinleitung/-ausleitung und der Narkoseaufrechterhaltung bei unterschiedlichen Anästhesieniveaus.

### **4.1 Versuchsbedingungen**

In dieser Studie wurden die akustisch evozierten Potentiale visuell und automatisiert ausgewertet.

Akustisch evozierte Potentiale haben den Vorteil, dass sie, im Gegensatz zu den durch intraoperative Analgetikagabe beeinflussbaren visuell- oder somatosensorisch evozierten Potentialen, lediglich dem Einfluss des Allgemeinanästhetikums unterliegen (Thornton 1991, S. 89-107).

Dies gilt nur in dem Rahmen, in dem Störfaktoren wie Hypotension, zerebrale Perfusionstörungen (Schwender 1994, S. 493-501), neurologische Erkrankungen (Halliday 1973, S. 661-664; Delalande 1997, S. 293-299), hohes Alter oder Hörminderung (Debruyne 1986, S. 101-106) ausgeschlossen sind.

In dieser Studie wurde daher der arterielle Blutdruck kontinuierlich bestimmt, in einem für den jeweiligen Patienten tolerablen Bereich gehalten, Patienten mit bekannter Hörminderung oder hirnrorganischen Erkrankungen sowie Patienten über 65 Jahre von der Studie ausgeschlossen.

Die Reizintensität der akustischen Stimuli wurde auf 70 dB über der durchschnittlichen Hörschwelle eingestellt und binaural stimuliert. Dies sollte gewährleisten, dass die Amplituden und Latenzen der akustisch evozierten Potentiale in einem Bereich aufgezeichnet werden, in dem sich die Amplituden und Latenzen weitgehend lautstärkeunabhängig verhalten (Maurer 1985, S. 213-250), sich die Schalldruckpegel trotzdem in einem für wache Patienten tolerierbaren Bereich bewegen und auch bei längeren Untersuchungszeiten keine Lärmschädigung entsteht.

Die Reizintensität von 70 dB liegt einerseits über der Schwelle, ab der die MLAEP lautstärkeunabhängig werden, andererseits führt sie nicht zu störenden Muskelartefakten (Özdamar 1983, S. 34-49).

Die binaurale Stimulation erzeugt höhere Amplituden als die monoaurale (Woods 1985, S. 122-129) und erleichtert so die Identifizierung der Potentialgipfel. Der breitbandige Klickreiz erregt alle Anteile der Cochlea, so dass eine selektive Hörminderung vernachlässigbar ist (Scherg 1983, S. 443-452). Die Reizfrequenz von 8,3291 Hz vermeidet Überlagerungen der Reize in einem Poststimulationszeitraum von 100 ms. Außerdem steht diese Stimulationsfrequenz nicht in geradem Verhältnis zu Störfrequenzen, wie zum Beispiel 50 Hz-Wechselstrom (Thornton 1991, S. 89-107).

Während eine Hypoxämie, Hypokapnie, Anämie oder Azidose unter kontrollierten Bedingungen nur selten derart extreme Ausmaße annimmt, dass sie alleine oder in Kombination zu relevanten neurophysiologischen Veränderungen führt, gilt dies nicht für eine Erniedrigung der Körpertemperatur. Eine akzidentell oder bewusst herbeigeführte Hypothermie führt zu deutlichen Veränderungen des EEG und der akustisch evozierten Potentiale (Eichmeier 1984, S. 207-211). Es wurde darum großen Wert darauf gelegt, eine konstante Körpertemperatur während der gesamten OP-Zeit zu garantieren.

**Tab. 6:** Verschiedene Faktoren mit Einflussnahme auf das neurophysiologische Monitoring  
(Schwender 1994, S. 493-501)

Hypo-/Hyperthermie	Hypoxämie
Hypo-/Hyperkapnie	Hypoglykämie
Anämie	Ischämie
Anästhetika	

Neben den patientenabhängigen Störmöglichkeiten spielen auch die Ableitbedingungen eine wesentliche Rolle (Thornton 1991, S. 89-107). Daher wurde die Ableitungstechnik für alle Messungen konstant gehalten.

Eine weitere Voraussetzung, um Schlussfolgerungen aus dem neurophysiologischen Monitoring ziehen zu können, ist neben der Auswahl des geeigneten Monitorverfahrens eine technisch einwandfreie Ableitung. Dies ist gerade im OP-Saal und auf der Intensivstation, wo eine Vielzahl von Störquellen und Artefakten existieren, sehr schwierig und manchmal sogar unmöglich.

Um Störeinflüsse weitgehend zu eliminieren und ein aussagekräftiges neurophysiologisches Monitoring zu ermöglichen, ist nicht nur ein ausgereiftes Equipment, sondern vor allem ein Anwender erforderlich, der die verschiedenen Stör-/Fehlerquellen, sowie Möglichkeiten zu deren Beseitigung kennt (Eichmeier 1984, S.207-211).

Eine besondere Schwierigkeit der Ableitung akustisch evozierter Potentiale stellt die mögliche Störung durch elektrische Geräte im Operationssaal dar (siehe Tab.7: Artefaktquellen). Viele dieser Artefakt-Quellen können nicht eliminiert werden, da sie essentiell zur Behandlung des Patienten sind.

**Tab.7:** Elektrophysiologisches Monitoring im OP-Saal: Störquellen und Artefakte  
(Eichmeier 1984, S. 207-211).

Störquellen:	extrakranielle Verletzungen		
	Medizinisch/Pflegerische Maßnahmen		
Biologische Artefakte:	EKG	Pulswellen	Muskelaktivität
	Lidschlag	Schwitzen	
Technische Artefakte:	Elektrodenartefakte	elektrostatische Interferenzen	
	Wechselstromeinfluss	Respiratorartefakte	
	Hochfrequenzartefakte		

## 4.2 Analyse der Daten

Ähnlich zum EEG wird das AEP-Signal von der Skalp-Oberfläche aufgenommen. Im Gegensatz zum EEG, das die spontane kortikale Aktivität reflektiert, zeigt das AEP die elektrische Aktivität nicht nur von der kortikalen Oberfläche, sondern auch von tieferen Strukturen des Gehirns.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie zeigen, dass die visuell ausgewerteten und die berechneten AEP-Parameter verwendet werden können, um während der Narkose Wachheit von Bewusstlosigkeit zu differenzieren.

Die Kombination einer langsamen Narkoseeinleitung, die Anwendung zweier unterschiedlicher Anästhetika-Regime und die Verwendung einer Reaktion des Patienten auf Ansprache während der Wachheitsphase als Maß der Wachheit erzeugten einen sehr anspruchsvollen Daten-Satz.

Die AEP-Perioden, die für die Analyse herangezogen wurden liegen sehr dicht beieinander in Bezug auf Zeit und Patienten-Status (sofort vor oder nach LOC/ROC). Dieser Daten-Satz wurde gebraucht, um AEP-Parameter zu identifizieren, die möglicherweise die hohen Anforderungen einer täglichen klinischen Praxis erfüllen können.

Die Detektion und Prävention von vollständiger Wachheit mit expliziter Erinnerung kann durch konventionelle klinische Parameter mit einer Wahrscheinlichkeit von  $> 99.8\%$  erfüllt werden (Sandin 2000, S. 707-711 und Sebel 2003, S. 360). Sollte die Verwendung zusätzlicher AEP-Parameter erwartungsgemäß die klinische Praxis verbessern, dann müssen diese Parameter auch in anspruchsvollen Situationen verlässlich sein, z.B. während Wachheit, aber bevor die Fähigkeit explizite Erinnerung zu formieren erreicht wird (siehe Kapitel 2.4 Erinnerung).

Wie unsere Resultate zeigen wurde diese anspruchsvolle Aufgabe durch die visuelle Analyse und die ausgewählten kalkulierten Parameter der AEP-Analyse erfüllt.

#### **4.2.1 Visuelle AEP-Analyse**

Wie die Fläche unter der ROC-Kurve von größer als 0.9 für die Gipfel von Nb und Pb zeigt, erlaubt die visuelle Auswertung und Benennung der MLAEP-Gipfel in dieser Studie eine gute Differenzierung zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit.

Seit Jahren wird das AEP-Monitoring empfohlen, um unbeabsichtigte Wachheit während der Narkose zu detektieren (Thornton C, 1998, S. 771-781).

Die MLAEP weisen aber schon beim wachen Patienten eine hohe intra- und interindividuelle Stabilität auf (Schwender 1996, S. 85-87). Wenn man die vorhandenen Daten summiert, kann man darauf schließen, dass es eine enge Relation zwischen kognitiver Funktion, Erinnerung, Bewusstsein und der MLAEP-Latenzen gibt.

Schwender konnte nachweisen, dass, wenn die MLAEP während Allgemeinanästhesie nicht unterdrückt wurden, die Möglichkeit bestand, dass akustisch wahrgenommene Informationen verarbeitet werden und eine postoperative Erinnerung daran besteht (Schwender 1997, S. 164-

173). Mit den Medikamenten Isofluran und Propofol, die häufig zur Narkose eingesetzt werden, konnte er zeigen, dass es erst ab einem Wert von  $> 60\text{ms}$  der Nb-Latenz zu einer bei allen Patienten völligen Blockierung von Bewegungen, kein Vorkommen von impliziter und expliziter Erinnerung während Narkose kommt. Bei nur leicht vergrößerter Nb-Latenz wurde ein hohes Auftreten von Reaktionen auf Ansprache, Wachheit und Erinnerung an intraoperative Ereignisse registriert (Thornton/Barrowcliff 1999, S. 112-115).

Andere Studien konnten zeigen, dass Veränderungen der expliziten Erinnerung an die Hypnose-Ebene während der Anästhesie gebunden ist (Phaf 2001, S. 380-381).

Aber man fand auch heraus, dass bei sogar relativ tiefen Ebenen der hypnotischen Komponente der Anästhesie (in diesen Studien durch einen Bispektral-Index von 40-60 objektiviert), die Amnesie nicht garantiert ist (Lubke/ Kerssens 1999, S. 670-680). Zusätzlich scheint die Relation zwischen Amnesie und Sedierung abhängig von der verabreichten Medikation zu sein.

Eine Studie, die auf akustische Stimuli bezogene Potentiale verwendete, fand elektrophysiologische Beweise, dass medikamentös induzierte Amnesie nicht unbedingt mit medikamentös induzierter Sedierung zusammenhängt (Veselis 2001, S. 896-907).

Vorherige Studie schlugen vor, die MLAEP-Gipfel Na und Pa (Schwender 1994, S. 493-504) zu Zwecken der Unterscheidung zwischen wach oder bewusstlos zu analysieren.

Folgende Schwellenwerte der Latenzen Na, Pa und Nb wurden für potentiell intraoperatives Erwachen, explizite Erinnerung daran und mögliche intraoperative Bewegungen von anderen Autoren festgelegt:

	<b>Na (ms)</b>	<b>Pa (ms)</b>	<b>Nb (ms)</b>
<b>Thornton et al. (1989)</b>			45
<b>Newton et al.(1992)</b>			50
<b>Davies et al (1996)</b>			45
<b>Schwender et al. (1997)</b>	30	40	60

Schwellenwerte für potentiell intraoperatives Erwachen sind vorhanden, nehmen sie aber individuellen Bezug auf jeden Patienten und auf jede Art der Medikation und sind so sichere Werte zum Ausschluss eines Vorkommens von Wachheit, impliziter und expliziter Erinnerung während der Narkose?

Es gilt zum Beispiel der Wert 0,3. Oberhalb dieses Wertes ist der Patient bewusstlos, darunter soll er wach sein. Aber dieser Wert gibt keine Auskunft über mögliche individuelle Bewusstlosigkeit bereits unterhalb dieser Schwelle (zum Beispiel bei 0,25) und keine Aussage herrscht darüber, ob der Patient trotz Bewusstlosigkeit nicht doch noch kognitive Fähigkeiten besitzt (siehe Kapitel 1.2).

Für eine Überwachung der Narkosetiefe sind die Schwellenwerte zu ungenau.

In dieser Studie sind die Ergebnisse der visuellen Auswertung bezüglich der Latenzen und Amplituden nicht so gut wie in anderen Studien. Bisher zielten die Studien anderer Autoren darauf ab, Schwellenwerte festzulegen, mit denen eine sichere Erkennung aller bewusstlosen Patienten möglich ist (z.B. Schwender 1997, S. 164-173). Ein möglichst hoher negativer prädiktiver Wert der Ergebnisse (wie viele der Patienten, die der Monitor als bewusstlos erkennt sind wirklich bewusstlos?) wurde angestrebt.

Ziel dieser Studie war nicht die Festlegung von Schwellenwerten, die nur eine individuell eingeschränkte Aussagefähigkeit haben, sondern es wurde nach einer exakten Auftrennung von Wachheit und Bewusstlosigkeit gesucht.

Das Ziel sollte sein, wenn der Monitor „wach“ anzeigt, sollte der Patient auch wirklich wach sein, wenn der Monitor „bewusstlos“ anzeigt, sollte der Patient auch wirklich bewusstlos sein. Ferner benutzten wir die ROC-Analyse (berechnet aus Sensitivität und Spezifität) zur Beurteilung der Parameter auf ihre diagnostische Aussagekraft, da bei Festlegung eines optimalen Schwellenwertes, z.B. auf der Suche nach Bewusstlosigkeit, die Sensitivität (alle Wachen erkennen) unter der Spezifität (alle Bewusstlosen erkennen) leidet.

In zahlreichen Studien wurde die Signal-Analyse offline mit gespeicherten Daten vorgenommen. Die online-Analyse der MLAEP-Gipfel bleibt schwierig, da die Identifikation und Benennung der Gipfel-Positionen eine Zeit aufwändige Prozedur ist, besonders, wenn die AEP im Operationssaal registriert werden.

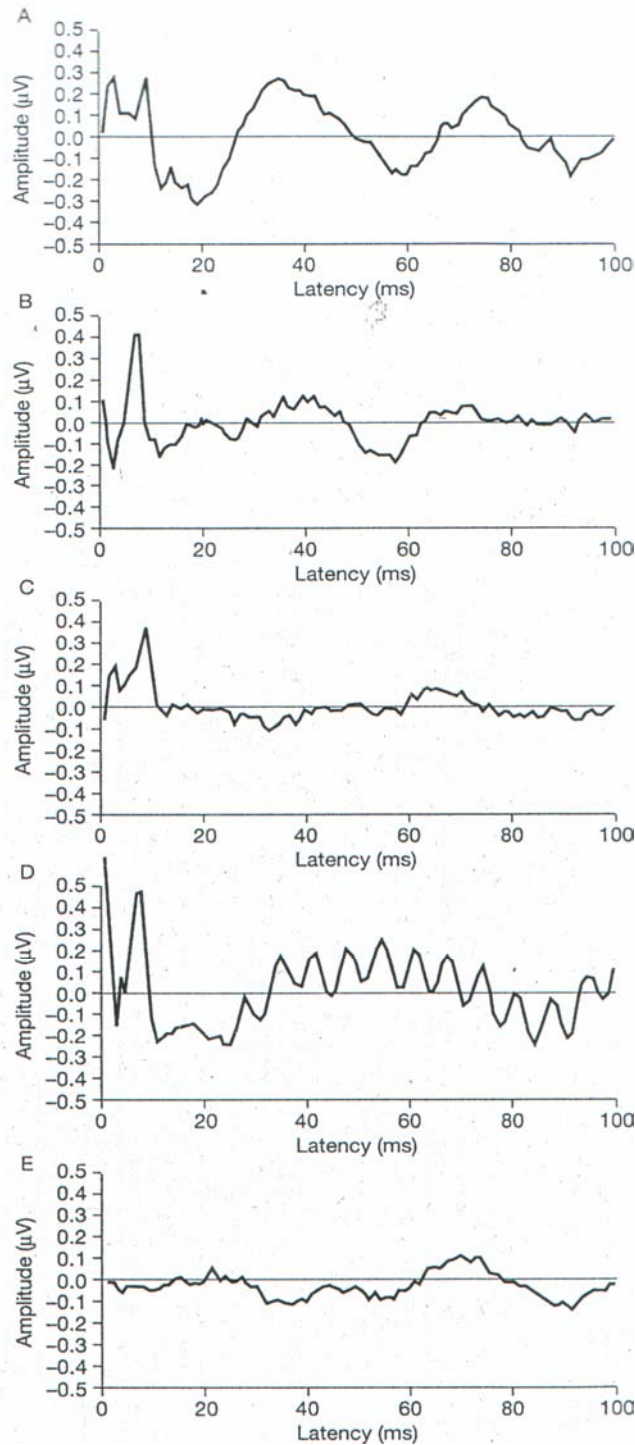
Typischerweise werden die AEP unter kontrollierten Bedingungen im (z.B. neurophysiologischen) Labor aufgezeichnet. Die während einer Operation im Operationssaal aufgezeichneten AEP differieren davon wesentlich. Durch zahlreiche im Operationssaal vorhandenen Artefakt-Quellen (siehe Tab.7) sind die intraoperativ aufgenommenen AEP von schlechterer Qualität.

Die visuelle Analyse der AEP als Indikator für die Narkosetiefe basiert auf der Messung von Amplituden und Latenzen der spezifischen MLAEP-Komponenten.

Wie die Resultate einer Multicenter-Studie (Schneider 2003, S. 329-335) zeigen, ist eine Übereinstimmung einer klaren Identifikation dieser Komponenten nur bei einer kleinen Anzahl von perioperativen AEP möglich.

Dies zeigt auch die Limitierung der visuellen AEP-Analyse für eine Messung der Narkosetiefe. Diese Multicenterstudie (Schneider 2003, S. 329-335) konnte zeigen, dass nur ein geringer Teil (4%) der intraoperativ aufgenommenen AEP eine gute Qualität aufwiesen. Durch die limitierte Signalqualität ist die exakte Identifizierung der MLAEP-Gipfel schwierig, erfordert Erfahrung und kann kaum von einem „Nicht-Experten“ korrekt durchgeführt werden.





**Abb. 7:** Unterschiedliche AEP-Signale (Schneider 2003, S. 329-335)

A) zeigt ein AEP, bei dem der Gipfel V und die Mittellatenz-AEP-Komponenten identifiziert werden können; B) die Position der Mittel-Latenz-Gipfel ist nicht so deutlich wie in A), aber leichter zu identifizieren als in C); in D) kann der Gipfel V identifiziert werden, aber Hochfrequenzartefakte überlagern die MLAEP-Komponenten; E) zeigt ein Signal mit Fehlen des Gipfels V (kein AEP).

Dieselbe Multicenterstudie (Schneider 2003, S.329-335) konnte auch hervorheben, dass die Schätzungen, ob die Signale von guter oder schlechter Qualität waren, in 94% der Signale voneinander abwichen. Kritischer ist sogar die Aussage, dass 32% der AEP als gut von einem Experten befunden wurden, wo hingegen ein anderer Experte dieselben AEP als schlecht beurteilte.

Zusätzlich ist die visuelle Analyse der persönlichen Meinung des Beobachters unterworfen (Kochs/Thornton 2001, S. 1145-1150).

Dies zeigt wie notwendig eigentlich ein von dem Beobachter unabhängiges Analyse-System gebraucht wird, um einheitliche Ergebnisse zu erzielen.

Die automatisierte AEP-Analyse könnte eine Lösungsmöglichkeit für dieses Problem darstellen, da es ähnlich gute Resultate wie die visuelle Analyse liefert, es online verwendet werden kann und keinerlei Erfahrung in der Auswertung von MLAEP-Parametern benötigt.

#### **4.2.2 Automatische AEP-Analyse**

Messungen der Komplexität wurde bereits als Monitorverfahren zur Messung der Narkosetiefe vorgeschlagen (Viertiö-Oja et al. 2001, Abstract).

Zhang et al (2001, S. 1424) konnten in einer Studie beweisen, dass die Lempel-Ziv-Komplexitätsanalyse geeignet ist, das EEG unter Anästhesie zu beurteilen und helfen kann, in Real-Zeit die Tiefe der Narkose auf einer kontinuierlichen Skala zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit einzuteilen. In dieser Studie wurde die Lempel-Ziv-Komplexität eingesetzt, um die MLAEP zu analysieren.

Die Lempel-Ziv-Komplexität ist sehr gut geeignet, die Entwicklung der (z.B. wie im Gehirn ablaufenden) spatio-temporalen Aktivitätsmuster in hoch dimensionierte, nicht lineare Systeme zu charakterisieren (Zhang 2001, S. 1424).

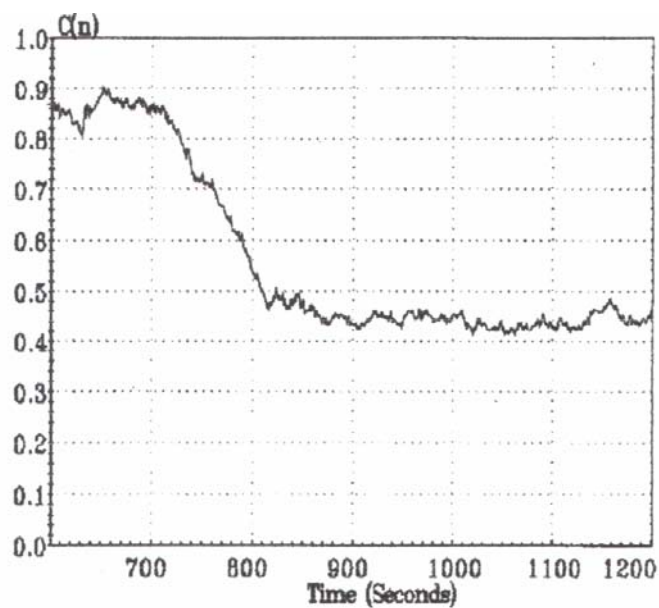
Zhang et al konnten zeigen, dass die Komplexitätsanalyse (Cn) im Verfolgen der Anästhesie-Tiefe und des Anästhesie-Trends gut arbeitet, im Besonderen auch gut bei Umkehrpunkten (z.B. von Wachheit zu Bewusstlosigkeit und umgekehrt). Während dieser Prozedur änderte sich auch die Anästhesietiefe mit der Menge des verabreichten Anästhetikums. Je tiefer die Narkosetiefe, desto kleiner ist der Wert der Komplexitätsanalyse (Cn).

Der Wert der Komplexitätsanalyse (Cn) steigt, wenn die Narkosetiefe sinkt (Wechsel von Bewusstlosigkeit zu Wachheit) und sinkt, wenn die Narkosetiefe steigt (Wechsel von Wachheit zu Bewusstlosigkeit).

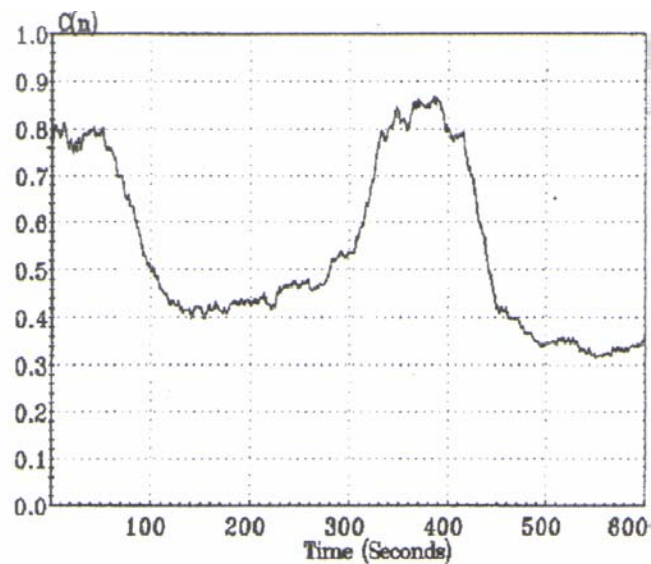
Zusätzlich ist die Komplexitätsanalyse (Cn) sensitiv genug, Veränderungen der EEG-Muster durch unterschiedlichen Anästhetika-Einfluss zu detektieren.

**Abb. 8:** Beispiel: Komplexitätsanalyse (Cn) aufgetragen gegen die Zeit bei:  
(Quelle: Zhang 2003, S. 1427).

**A:** Propofol-Anästhesie (Transition von Wachheit zu Bewusstlosigkeit (bei 13,3 min))



**B:** Sevofluran-Anästhesie (Transition von Wachheit zu Bewusstlosigkeit (bei 1,5 min) und Rückkehr zu Wachheit (bei 5,3 min))



Im Gegensatz zu diesen Beurteilungen zeigte die Lempel-Ziv-Komplexität der AEP-Analyse in dieser Studie zwar gute Ergebnisse (ROC-Fläche > 0.80), aber keine sehr guten Ergebnisse im Vergleich mit der visuellen Analyse (besonders das Ergebnis der MLAEP-Parameter Nb-/Pb-Amplitude mit eine ROC-Fläche > 0.90).

Die Separation zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit kann durch mehrere berechnete Parameter erreicht werden. Diese Parameter sind jedoch noch nicht auf ihre Fähigkeit hin getestet, die komplette Reichweite der Anästhesie abzudecken.

So sind die aktuellen Resultate dieser Studie nur Unterstützung dieser Parameter als zusätzlich anwendbare Detektoren der Wachheit während des Anästhesie-Monitoring. Der Vorteil dieser berechneten AEP-Parameter ist ihre leichte Integrierbarkeit in ein Multi-Parameter-Monitoring-System, um die Informationen über den hypnotischen Zustand des Patienten zu objektivieren und damit zu komplettieren, zur Vermeidung intraoperativer Wachzustände und deren Folgen.

### **4.2.3 Erinnerung**

In der vorliegenden Studie wurde Wachheit definiert als eine Antwort auf das Kommando die Hand zu drücken. Diese Antwort bedeutet intaktes Arbeiten neuronaler Strukturen und des Kurzzeitgedächtnisses (implizites Gedächtnis), einer Gedächtnisform mit limitierter Kapazität, die einige Sekunden umspannt. Dies darf nicht mit dem expliziten Langzeitgedächtnis verwechselt werden, das gewöhnlich mit dem Wort Erinnerung in Verbindung gebracht wird.

Das implizite („unbewusste“) Gedächtnis kann Informationen speichern, die nicht bewusst abrufbar sind. Es findet also eine Speicherung im Gedächtnis statt, diese wird jedoch nicht bewusst erinnert. Dennoch können gespeicherte Inhalte Fühlen und Handeln beeinflussen.

Explizite Erinnerung liegt vor, wenn Ereignisse im Gedächtnis gespeichert werden und später willentlich oder bewusst abrufbar sind.

Der Unterschied zwischen expliziter Langzeit-Erinnerung und dem Kurzzeit-Gedächtnis erklärt, warum sich keiner unserer Patienten an die Wachheitsepisode bewusst erinnert.

Um den Einfluss Amnesie verursachender Medikamente zu unterbinden, wurden keine Benzodiazepine als Prämedikation gegeben.

So reflektiert die nicht vorhandene Erinnerung den hypnotischen Status unserer Studienpatienten während der Wachheits-Periode mit intaktem Kurzzeit- und unterbrochenem Langzeitgedächtnis.

Die Relation zwischen Wachheit und Erinnerung ist noch nicht völlig geklärt. Veselis et al. (Veselis et al 2001, S.896-907) konnten zeigen, dass bereits subanästhetische Konzentrationen von Anästhetika einen Amnesie auslösbaren Effekt aufweisen.

Schlussfolgernd kann man bei einem Fehlen von Erinnerung nicht unbedingt ausschließen, dass nicht doch eine Wachheitsepisode stattgefunden hat. So ist also die Responsivität auf Kommando ein eher konservatives Maß von Wachheit, die diejenigen Patienten identifiziert, die kurz vor dem Stadium sind, sich explizit daran zu erinnern und diese Erinnerung auch zu formulieren (Drummond 2000, S. 876-882).

### **4.3 Schlussfolgerung**

Die visuelle Analyse der MLAEP erlaubt eine Unterscheidung zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit. Zwei berechnete Parameter wurden herangezogen, die vergleichbare Resultate liefern und eine benutzerunabhängige online-Analyse während der Narkose möglich machen können.

## **V. Zusammenfassung**

### **5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Heutzutage können verschiedene Methoden des Monitorings angewendet werden, um die Effekte der Anästhesie auf die Gehirnfunktion zu quantifizieren. Generell basieren diese Methoden auf Messung der elektrokortikalen Aktivität. Die kann einerseits erreicht werden durch Ableitung des spontanen EEG und daraus errechneter Parameter, ein anderer Ansatzpunkt ist die Beurteilung der spezifischen Antwort des Gehirns auf einen Stimulus. Die akustisch evozierten Potentiale (AEP) reflektieren die elektrische Antwort des Gehirns auf einen wiederholten akustischen Stimulus.

Die derzeit gebräuchlichen klinischen Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck etc.) zur Einschätzung der Narkosetiefe reflektieren nicht die direkten Wirkungen der Anästhetika auf die kortikale und subkortikale Aktivität, sondern sind lediglich ein Maß für die sekundären Effekte auf kardiorespiratorische Parameter. Intraoperative Wachheitsphasen treten vor allem deswegen auf, weil der Narkosezustand nicht direkt und objektiv, sondern nur indirekt und subjektiv anhand vegetativer Reaktionen beurteilt wird, die aber in bestimmten Situationen (z.B. bei der Versorgung hämodynamisch instabiler Patienten) relativ unzuverlässig sind. Anästhetika führen in erster Linie zu Veränderungen kortikaler und subkortikaler neuronaler Funktionen, die eine Veränderung der EEG-Aktivität nach sich ziehen. Deshalb ist die Beurteilung der Gehirnfunktion während einer Operation zur Detektion intraoperativer Wachzustände und zur Unterdrückung des impliziten und expliziten Gedächtnisses von großer Bedeutung, um die eventuelle Entstehung eines posttraumatischen Stressyndroms zu vermeiden (Schwender 1996, S. 707-721). Zusätzlich sollte durch ein effizientes Neuromonitoring auch eine Verbesserung der kardiovaskulären Stabilität durch optimale Dosierung der Anästhetika erreicht werden.

Ziel dieser Studie war es, ein Vergleich visueller und automatisierter MLAEP-Analyse durchzuführen.

Die AEP-Daten von 40 nicht prämedizierten Patienten wurden analysiert. Es wurden solche AEP-Daten ausgewählt, die möglichst nahe an LOC oder ROC lagen. Die Gipfel der MLAEP wurden visuell markiert, benannt und daraus Parameter errechnet, die sich mit der automatisierten Analyse vergleichen lassen.

Im nächsten Schritt wurde mit dem selektionierten Datensatz die automatische Analyse mittels der Lempel-Ziv-Komplexität und des Glattheit-Index durchgeführt. Basierend auf der ROC-Analyse wurde die Differenzierungsfähigkeit zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit der beiden Methoden verglichen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die visuelle Analyse eine sehr gute Trennung zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit erlaubt (ROC-Fläche  $\geq 0.9$ ). Die zwei berechneten Variablen, der Glattheit-Index und die Lempel-Ziv-Komplexität der AEP zeigten mit der ROC-Fläche  $\geq 0.8$  eine gute, aber verglichen mit dem Ergebnis der visuellen Analyse nicht dieselbe sehr gute Differenzierungsfähigkeit.

Die Separation zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit kann durch mehrere berechnete Parameter erreicht werden. Diese Parameter sind jedoch noch nicht auf ihre Fähigkeit hin getestet, die komplette Reichweite der Anästhesie abzudecken. So sind die aktuellen Resultate dieser Studie nur Unterstützung dieser Parameter als zusätzlich anwendbare Detektoren der Wachheit während des Anästhesie-Monitorings. Der Vorteil dieser berechneten AEP-Parameter ist ihre leichte Integrierbarkeit in ein Multi-Parameter-Monitoring-System, um die Informationen über den hypnotischen Zustand des Patienten zu objektivieren und damit zu komplettieren, mit dem Ziel der Vermeidung intraoperativer Wachzustände und deren Folgen.

## VI. Literaturverzeichnis

1. Adam, N. and Collins, G. I.: Search in short-term memory during inhalation of a general anaesthetic in man. Tower International Technomedical Institute, Journal of Life Science, 7 (1977): 53-58
2. Adam, N. and Collins, G. I.: Alteration by enflurane of electrophysiologic correlates of search in short-term memory. Anesthesiology, 50 (1979): 93-97
3. Aitkenhead, A. R.: Awareness during anaesthesia: when is an anaesthetic not an anaesthetic? Canadian Journal of Anesthesia, 43 (1996): 206-211
4. Anderer, P.; Saletu, B.; Kloppel, B.: Discrimination between demented patients and normal based on topographic EEG slow wave activity: comparison between statistics, discriminant analysis and artificial neural network classifiers. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 47.(1994):108-117
5. Andrade, J.: Investigations of hypesthesia: using anaesthetics to explore between consciousness, learning and memory. Consciousness & Cognition; 5 (1996): 562-580
6. Aldrete, J.A. and Kroulik, D.: A postanesthetic recovery score. Anesthesia & Analgesia, 49 (1970): 924-34
7. Barnett, T.P.; Johnson, L.C.: Bispectral analysis of eeg signals during waking and sleeping. Science, 172 (1971): 401-402
8. Barr, G.; Anderson, R.E. and Jakobsson, J. G.: A study of bispectral analysis and auditory evoked potential indices during propofol-induced hypnosis in volunteers. The effect of an episode of wakefulness on explicit and implicit memory. Anesthesia, 56 (2001): 879-905
9. Bennet, H.L.; DeMorris, R.; Willits, N: Acquisition of auditory information during different periods of general anesthesia. Anesth Analg 67(1988): S 12
10. Bennys, K.; Rondouin, G.; Vergnes, C.; Touchon, J. Diagnostic Value of quantitative EEG in Alzheimer Disease. Neurophysiol. Clin., 32 (2001):153-160
11. Bhattacharya, J.: Complexity analysis of spontaneous EEG. Acta Neurobiology Exp., 60 (2001): 495-501
12. Bischoff, P.; Plumer, L.; Scholz, J.; Drogemeier, K.; von Knobelsdorf, G.; und Schulte am Esch, J.: Einfluss von Remifentanyl auf klinische und elektroenzephalographische Parameter der Narkosetiefe während balancierter Anaesthesie mit Enfluran oder Isofluran. Anaesthesiologie und Reanimation, 23 (1998):116-23



13. Block, R. I.; Ghonheim, M. M.; Fowels, D. C.; Kumar, V. and Dhirendra, P.: Effects of a subanesthetic concentration of nitrous oxide on establishment, elicitation, and semantic and phonemic generalization of classically conditioned skin conductance responses. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 28 (1987): 7-14
14. Block, R.I.; Ghonheim, M. M.; Pathak, D.; Kumar, V. and Hinrichs, J. V.: Effects of an subanesthetic concentration of nitrous oxide on overt and covert assessments of memory and associative processes. *Psychopharmacology*, 96 (1988): 324-331
15. Bonebakker, A. E.; Jelicic, M.; Passchier, J. and Bonke, B.: Memory during general anesthesia: practical and methodological aspects. *Consciousness & Cognition*, 5 (1996): 542-561
16. Brice, D. D.; hetherington, R. R. and Utting, J. E.: A simple study of awareness and dreaming during anesthesia. *British Journal of Anesthesia*, 42 (1970): 535-542
17. Bromm,B.: Das spontane und das reizevozierte EEG in der Narkose. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, 27 (1992): 76-83
18. Buerkle, H. and Wuesten, R.: Awareness during anesthesia (letter, comment). *Lancet*, 355 (2000): 1721-1722
19. Capitanio, L.; Jensen, E. W.; Filligoi, G. C.; Makovec, B.; Gagliardi, M.; Henneberg, S. W.; Lindholm, P. and Cerutti, S.: On-line analysis of AEP and EEG for monitoring depth of anesthesia. *Methods of Information in Medicine*, 36 (1997): 311-314
20. Caseley-Rondi, G.; Merikle, P. M. and Bowers, K. S.: Unconscious cognition in the context of general anesthesia. *Consciousness & Cognition: an International Journal*, 3 (1994): 166-195
21. Clark, D. L.; Rosner, B. S.: Neurophysiologic effects of general anesthetics: 1. The electroencephalogram and somatosensory evoked potentials in man. *Anesthesiology*, 38 (1973): 564-580
22. Cook, T. L.; Smit, M.; Starkweather, J. A.; Winter, P. M. and Eger, E. I.: Behavioral effects of trace and subanesthetic halothane and nitrous oxide in man. *Anesthesiology*, 49 (1978): 419-442
23. Davies, F.W., Mantzaridis, H., and Kenny, G.N. and Fisher, A.C.: Middle latency auditory evoked potentials during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Anesthesia*, 51 (1996): 107-113
24. Debruyne, F.: Influence of age and hearing loss on the latency shifts of the auditory brainstem response as a result of increased stimulus rate. *Audiology* 25 (1986): 101-106

25. Delalande, I.; Thomas, D.; Forzy, G: Diagnostic importance of midlatency evoked potentials (MLAEP) in multiple sclerosis. *Neurophysiol Clin*, 27 (1997):293-299
26. De Beer, N.; Van Hooff, J., Brunia, C.; Cluitmans, P.: Midlatency auditory evoked potentials as indicators of perceptual processing during general anaesthesia. *British Journal of Anesthesia* 77 (1996): 617-624
27. Doi, M.; Gajraj, R.J.; Mantzaridis, H. and Kenny, G.N.: Effects of cardiopulmonary bypass and hypothermia on electroencephalographic variables. *Anesthesia*, 52 (1997): 1048-1055
28. Drover, D.R.; Lemmens, H.J.; Pierce, E.T.: Patient State Index: titration of delivery and recovery from propofol, alfentanil and nitrous oxide in anesthesia. *Anesthesiology*, 97 (2002): 82-89
29. Drummond, J. C.; Brann, C. A.; Perkins, D. E. and Wolfe, D. E.: A comparison of median frequency, spectral edge frequency, a frequency band power ratio, total power and dominant shift in the determination of depth of anesthesia. *Acta Anesthesiologica Scandinavica*, 35 (1991): 693-699
30. Drummond, J. C.: Monitoring depth of anaesthesia: With emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked potentials *Anesthesiology*, 93 (2000): 876-882
31. Dus, V.; Wilson, S.J.: The click-evoked post-auricular myogenic response during isoflurane anesthesia. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiology*, 39 (1975):523-525
32. Dutton, R. C.; Smith, W. D.; Rampil, I. J.; Chortkoff, B. S. and Eger, E. I.: Forty-hertz midlatency auditory evoked potential activity predicts wakeful response during desflurane and propofol anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*, 91(1999): 1209-1220
33. Eichmeier, J.; Glaeser, M.; Birk, M.: An electronic conversion of low-frequency biosignals to auditory frequency range. *Biomed Tech*, 29 (1984): 207-211
34. Fragen, R. J. and Dunn, K. L.: The minimal alveolar concentration (MAC) of sevoflurane with and without nitrous oxide in elderly versus young adults. *Journal of Clinical Anesthesiology*; 8 (1996): 352-356
35. Gajaraj, R.; Doi, M.; Mantzaridis, H.: Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *British Journal of Anesthesia* 80 (1998): 46-52

36. Galinkin, J. L.; Janiszewski, D.; Young, C.; Klawns, J. M.; Klock, P.A.; Coalsen, D.W.; Apfelbaum, J.L. and Zacny, J.P.: Subjective, psychomotor, cognitive, and analgesic effects of subanesthetic concentrations of sevoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology*, 87 (1997): 1082-1088
37. Ghonheim, M.M.; Block, R.I.; Dhanaraj, V.J.; Todd, M.M.: Auditory evoked responses in learning and awareness during general anesthesia. *Acta Anesthesiology Scand.*, 44(2000):133-143
38. Gilston, A.: Awareness during anesthesia (letter, comment). *Lancet*, 355 (2000): 1722
39. Goldmann, L; Sha, M. U. and Hebden, M. W.: Memory of cardiac anesthesia. *Anesthesia*, 42 (1987): 596-603
40. Goto, T.; Nakata, Y.; Saito, H.: The midlatency auditory evoked potentials predict responsiveness to verbal command in patients emerging from anaesthesia with xenon, isoflurane and sevoflurane but not with nitrous oxide. *Anesthesiology*, 94 (2001):782-789
41. Guedel, A. E.: The third stage of ether anesthesia: a sub-classification regarding the significance of the position of the eyeball. *American Journal of Surgery*, 34 (1920): 53-57
42. Halliday, A; McDonald, W.I.: Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *British Med Journal*, 4 (1973):661-664
43. Hammond, E.J.; Wilder, B.J.: Enhanced auditory postauricular evoked responses after corticobulbar lesions. *Neurology*, 35 (1985):278-281
44. Hans, P.; Bonhomme, V.; Benmansour, H.; Dewandre, P. Y.; Brichant, J. F., Lamy, M.: Effect of nitrous oxide on the bispectral index and the 95% spectral edge frequency of the encephalogram during surgery. *Anesthesia*, 56 (2001): 988-1002
45. Hoogewerf, J.: Awareness during anesthesia – patient view. *Canadian Journal of Anesthesia*, 45 (1998): 821
46. Iselin-Chaves, I.A.; El Moalem, H. Gan, T.J.: Comparison of the BIS and the midlatency auditory evoked potentials as predictors of anesthesia. *Anesthesiology*, 89 (1998):A901
47. Jacoby, L.L.; Allan, L. G.; Collins, J. C. and Larwill, L. K.: Memory influences subjective experience: Noise judgements. *Journal of Experimental Psychology*, 14 (1988): 240-247

48. Jelacic, M.; Bonke, B.; Wolters, G. and Phaf, R. H.: Implicit memory for words presented during anesthesia. *European Journal of Cognitive Psychology*, 4 (1992): 71-80
49. Jensen, E. W.; Nygaard, M. and Henneberg, S. W.: On-line analysis of middle-latency auditory evoked potentials (MLAEP) for monitoring depth of anesthesia in laboratory rats. *Medical Engineering and Physics*, 20 (1998): 722-728
50. Jensen, E. W.; Lindholm, P. and Henneberg, S. W.: Autoregressive modeling with exogenous input of middle-latency auditory-evoked potentials to measure rapid changes in depth of anesthesia. *Methods of Information in Medicine*, 35 (1999): 256-260
51. Jessop, J.; Jones, J. G.: Conscious awareness during general anesthesia – What are we attempting to monitor? *British Journal of Anesthesiology*, 66 (1991): 635-637
52. Jobert, M.; Tismer, C.; Poiseau, E. and Schulz, H.: Wavelets- a new tool in biosignal analysis. *Journal of Sleep Research*, 3 (1994): 223-232
53. Johansen, J. W. and Sebel, P. S.: Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology*, 93 (2000): 1336-1344
54. Jones, J. G. and Konieczko, K.: Hearing and memory in anesthetized patients. *British Medical Journal*, 292 (1986): 1291-1293
55. Kany, C. and Treede, R. D.: Median and tibial nerve somatosensory evoked potentials: middle-latency components from the vicinity of the secondary cortex in humans. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 104 (1997): 402-410
56. Kaiser, A.; Schwender, D.; Klasing, S. und Pöppel, E.: Hypnose in der Exploration akustischer Wahrnehmung während Allgemeinanästhesie. *Hypnose & Kognition*, 10 (1993): 47-58
57. Kasmacher, H.; Petermeyer, M. and Decker, C.: Inzidenz und Qualität traumähnlicher Wahrnehmungen unter Propofol im Vergleich zu Enfluran. *Anaesthesist*, 45 (1996): 146-153
58. Kihlstrom, J. F.: Posthypnotic amnesia for recently learned material: Interaction with episodic and semantic memory. *Cognitive Psychology*, 12 (1980): 227-251
59. Kihlstrom, J. F.; Schacter, D. L.; Corkin, R. C.; Hurt, C. A. and Behr, S. E.: Implicit memory following surgical anesthesia. *Psychological Science*, 1 (1990): 303-306
60. Kochs, E.; Stockmanns, G.; Thornton, C.: Wavelet analysis of middle-latency auditory evoked potentials. *Anesthesiology*, 95 (2001): 1142-1150

61. Kochs, E.: Kann das EEG einen Beitrag zur Narkosetiefenbestimmung leisten? *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*; 29 (1994): 319-321
62. Kochs, E. and Bischoff, P.: Ketamine and evoked potentials. *Anaesthesist*, 43 Suppl. 2 (1994): S8-14
63. Kochs, E.; Treede, R.D.; Schulte am Esch, J. and Bromm, B.: Modulation of pain-related somatosensory evoked potentials by general anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 71 (1996): 225-230
64. Kochs, E.; Stockmanns, G.; Nahm, W.: Interobserver-variability for evolution of middle latency auditory evoked potentials during anesthesia. *Anesthesiology*, 89 (1998): A942
65. Krystal, A. D.; Greenside, H. S.; Weiner, R. D. and Gassert, D.: A comparison of EEG signal dynamics in waking, after anesthesia induction and during electroconvulsive therapy seizures. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 14 (1998):134-142
66. Lagergren, K. R.: Subanaesthetic concentration of nitrous oxide and human memory. *Prog Neuropsychopharmacology*, 5 (1981): 403-409
67. Lassen, N.A. and Christensen, M.S.: Physiology of cerebral blood flow. *British Journal of Anesthesia*, 48 (1976): 719-734
68. Lehmann, A.; Thaler, E. and Boldt, J.: Ist es sinnvoll die Narkosetiefe zu messen? Ein Versuch der Marktübersicht über die kommerziell erhältlichen Geräte zur Messung der Narkosetiefe. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, 36 (2001): 683-692
69. Litvan, H.; Jensen, E.W.; Caminal, P.; Paniagua, P.: Comparison of BIS and AEP indices for monitoring hypnotic level during sevoflurane or propofol induction. *British Journal of Anesthesia*, 84(2000):Suppl. 1:A2
70. Loveman, E.; Van Hooff, J.C.; Smith, D.C.: The auditory evoked response as an awareness monitor during anesthesia. *British Journal of Anesthesia*, 86 (2001):513-518
71. Lubke, G.H.; Kerssens, C.; Phaf, H.; Sebel, P.S.: Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state in trauma patients. *Anesthesiology*, 90 (1999):670-80
72. Mantzaridis, H. Kenny, G.: Auditory evoked potential index: a quantitative measure of change in auditory evoked potentials during general anesthesia. *Anesthesia*, 52(1997): 1030-1036

73. Mason, S.G.; Birch, G.E.: A brain-controlled switch for asynchronous control application. *Trans Biomed Eng*, 47 (2000): 1297-1307
74. Maurer, K.: Akustisch evozierte Potentiale. In: Lowitsch, K.; Maurer, K.; Kopf, H.C.: *Evozierte Potentiale in der klinischen Diagnostik*. Thieme, Stuttgart, New York (1983): 178-284
75. McLeskey, C. H.: Awareness during anesthesia. *Canadian Journal of Anesthesia*, 46 (1999): R80-87
76. Merikle, P. M. and Daneman; M.: Memory for unconsciously perceived events: evidence from anesthetized patients. *Consciousness & Cognition*, 5 (1999): 525-541
77. Metz, C.E.; Pan, X.: „Proper“ binormal ROC Curves: Theory and Maximum-likelihood Estimation. *Journal of Mathematical Psychology*, 43(1999): 1-33
78. Metz, S.: Awareness with recall during general anesthesia. *Anaesthesia & Analgesia*, 87 (1998): 1459-1460
79. Meyer, Blacher: A traumatic reaction induced by succinylcholine chloride. *NY State J* 61 (1961): 1255-1261
80. Michelsen, L. G.; Holford, N. H. G.; Wie Lu; Hoke, J. F.; Hug, C. C. and Baily, J. M.: The pharmacokinetics of remifentanyl in patients under going coronary artery bypass grafting withh cardiopulmonary bypass. *Anesthesia & Analgesia*, 93 (2001): 1100-1105
81. Mollestad, K.E.; Heier, T.; Stehen, P.A. and Raeder, J.C.: 1 MAC-incision sevoflurane prevents explicit awareness during surgical skin incision and tracheal intubation. *Acta Anesthesiologica Scandinavica*, 42 (1998): 1184-1187
82. Muthuswamy, J. and Roy, R.J.: The use of fuzzy integrals and bispectral analysis of eeg to predict movement under anaesthesia. *IEEE Trans Biomed.Eng.*, 46 (1999): 291-302
83. Nayak, A.; Roy, R.J.: Time-frequency spectral representation of the eeg as an aid in the detection of depth of anesthesia. *Ann Biomed.Eng.*, 22 (1994): 501-513
84. Newton, D.E.; Thornton, C.; Konieczko, K.M.: Auditory evoked response and awareness: a study in volunteers at sub-MAC concentrations of isoflurane. *British Journal of Anesthesiology* 69 (1992): 122-129
85. Niesert, W.; Haupts, M; Scholz, M. and Cunitz, G.: Quantifizierung der postoperativen Vigilanz mittels evozierter Potentiale. *Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, 34 (1996): 269-277

86. Ostermann, J. E. and van der Kolk; B. A: Awareness during anaesthesia and posttraumatic stress disorder. *General Hospital Psychiatry*, 20 (1998): 274-284
87. Özdamar, Ö. and Kraus, N.: Auditory middle latency responses in men. *Audiology*, 22 (1983): 34-49
88. Palm, S.; Linstedt, U.; Petry, A. and Wulf, H.: Dose-response relationship of propofol on mid-latency auditory evoked potentials (MLAEP) in cardiac surgery. *Acta Anesthesiologica Scandinavica*, 45 (2001): 1006-1010
89. Phaf, R.H.: Only explicit memory affected by depth of hypnotic state (letter). *Anesthesiology*, 94 (2001):380-381
90. Picton, T. W.; Hillyard, S. A.Krausz, H. I. And Galambos, R.: Human auditory evoked potentials. 1. Evaluation of components. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiology.*, 36(1974): 179-190
91. Picton, T. W. and Hillyard, S. A.: Human auditory evoked potentials. 2. Effects of attention. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiology*, 36 (1974): 191-199
92. Plomley, F.: Operations upon the eye. *The Lancet*, 1847: 134-135
93. Prys-Roberts, C.: Anesthesia: a practical or impractical construct? *British Journal of Anesthesiology*, 18 (1987): 1341-1345
94. Radhakrishnan, N. and Gangadhar, B.N.: Estimating regularity in epileptic seizures time-series data. *IEEE Biomedical Engineering Vol May/June (1998):89-94*
95. Rampil, I. J.: A primer EEG signal processing in anaesthesia. *Anesthesiology*, 38 (1998): 980-1002
96. Renna, M.; Lang, E.M. and Lockwood,G.G: The effect of sevoflurane on implicit memory: a double-blind, randomised study. *Anesthesia*, 55 (2000): 634-640
97. Rotello, C.; Neil, A.M.: Recall-to-Object in Recognition: Evidence from ROC-Curves.*Journal of Memory and Language*, 43 (2000): 67-88
98. Russel, I. F.: Auditory perception under anesthesia. *Anesthesia*, 34 (1979): 211
99. Samar, V.J.; Swartz, K.P.; Raghuvver, M.R.: Multiresolution analysis of event related potentials by wavelet decomposition. *Brain & Cognition* 27 (1995): 398-412
100. Sandin, R.H.; Enlund, G.; Samuelson, P. and Lenmarken, C.: Awareness during Anesthesia: a prospective case study. *Lancet*, 355 (2000): 707-711
101. Schiff, F. J.; Aldroubi, J.; Unser, M. and Sato, S.: Fast wavelet transformation of EEG. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 91 (1994): 442-455

102. Scherg, M.; Volk, S.A.: Frequency specificity of simultaneously recorded early and middle latency auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 56 (1983):443-452
103. Scherg, M.; von Cramon, D.: Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 65 (1986): 344-360
104. Schmidt, J.F.; Chraemmer-Jorgesen, B.: Auditory evoked potentials during isoflurane anesthesia. *Acta Anesthesiology Scand.*, 30 (1986):378-380
105. Schneider, G.; Nahm, W.; Kochs, E.F.; Bischoff, P.; Kalkmann, C.J.: Quality of perioperative AEP-variability of expert ratings. *British Journal of Anesthesia*, 30 (2003):329-335
106. Schneider, G. and Sebel, P. S.: Monitoring depth of Anesthesia. *European Journal of Anesthesiology*, 14 (1997): 21-28 (Suppl. 15)
107. Schou, J.: Awareness during anesthesia. *Lancet*, 355 (2000): 1723
108. Schraag, S.; Bothner, U.; Gajraj, R.; Kenny, G. N. C. and Georgieff, M.: The performance of electroencephalogram bispectral index and auditory evoked potential index to predict loss of consciousness during propofol infusion. *Anesthesia & Analgesia*, 89 (1999): 1311-1315
109. Schultetus, R. R.; Hill, C. R.; Dharamjaj, C. M.; Banner, T. M. and Berman, L. S.: Wakefulness during cesarean section after anaesthetic induction with ketamine, thiopental, or ketamine and thiopental combined. *Anesthesia & Analgesia*, 65 (1986): 723-732
110. Schultz, B.; Schultz, A.; Grouven, U.; Zander, I. and Pichelmayr, I.: Veränderungen des Narkose-EEG mit dem Lebensalter. *Anaesthesist*, 44 (1995): 467-472
111. Schwender, D.; Mueller, A.; Madler, M.; Faber-Zullig, E. and Ilmberger, J.: Erholung psychomotorischer und kognitiver Funktionen nach Anaesthesie mit Propofol/Alfentanil und Thiopental/Isofluran/Alfentanil. *Anaesthesist*, 42 (1993):583-591
112. Schwender, D.; Weninger, E.; Dauderer, M.; Klasing, S. and Pöppel, E.: Anesthesia with increasing doses of sufentanil and midlatency auditory evoked potentials in humans. *Anesthesia & Analgesia*, 71 (1995): 499-505
113. Schwender, D.; Dauderer, M.; Klasing, S.; Mulzer, S.; Finsterer, U. und Peter, K.: Monitoring intraoperativer Wachzustände. Vegetative Zeichen, isolierte Unterarmtechnik, Elektroenzephalogramm und akustisch evozierte Potentiale. *Anästhesist*, 45 (1996): 708-721



114. Schwender, D.; Daunderer, D. Klasing, S.: Midlatency auditory evoked potentials predict movement during anaesthesia with isofluran or propofol. *Anesth Analg* 81(1997): 164-173
115. Schwender, D.; Conzen, P.; Klasing, S.; Pöppel, E.: Effects of surgical stimulation on midlatency auditory evoked potentials during general anaesthesia with propofol/fentanyl, isofluran/fentanyl and flunitrazepam/fentanyl. *Anesthesia*, 49 (1994): 572-578
116. Schwender, D.; Kaiser, A.; Klasing, S.; Peter, K. and Pöppel, E.: Midlatency evoked potentials, explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*, 80 (1994): 493-501
117. Schwender, D.; Rimkus, T.; Haessler, R.; Pöppel, E.; Peter, K.: Effects of increasing doses alfentanil, fentanyl and morphin on midlatency evoked potentials. *British Journal of Anesthesia*, 71 (1993): 622-628
118. Sebel, P. S.; Rutherford, C. F. and Markham, K.: The effect of tracheal intubation and surgical stimulation on median nerve somatosensory evoked potentials during anaesthesia. *Anesthesia*, 43 (1988): 857-860
119. Sebel, P.S.; Bowles, S.M.; Saini, V: EEG bispectrum predicts movement during thiopental/isofluran anaesthesia. *J Clin. Monit.*, 11 (1995): 83-91
120. Sharma, A.;Roy, R.J.: Design of a recognition system to predict movement during anaesthesia. *IEEE Trans. Biomed*, 44 (1997): 505-511
121. Sleight, J.W.; Andrzejowski, J.; Steyn-Ross, A. and Steyn-Ross,M.: The bispectral index: a measure of depth of sleep? *Anesthesia & Analgesia*, 88 (1999): 659-661
122. Sloan, I.A.: Awareness during anaesthesia. *Canadian Journal of Anesthesia*, 46 (1999): 93
123. Simini, B.: Awareness of awareness during general anaesthesia (comment). *Lancet*, 335 (2000): 672-674
124. Thompson, C.N.;Christensen, K.N. and Rosenflack, A.: Computerized monitoring of depth of anaesthesia with isoflurane. *British Journal of Anesthesia*, 63 (1989): 36-43
125. Thornton, C. Barrowcliff, M.P.; Konieczko, K.M.: The auditory evoked response as an indicator of awareness. *British Journal of Anesthesiology*, 63 (1989): 113-115
126. Thornton, C.; Heneghan, C. P.; James, M F. and Jones, J. G.: Effects of halothane or enflurane with controlled ventilation on auditory evoked potentials. *British Journal of Anesthesiology*, 56 (1984): 315-323

127. Thornton, C.; Heneghan, C. P.; Navaratnarajah, M. and Bateman, P. E.: Effect of etomidate on the auditory evoked potentials in man. *British Journal of Anesthesiology*, 63 (1986): 554-561
128. Thornton, C.; Konieczko, K. M.; Knight, A B.; Jones, J G.; Dore, C. J. and White, D. C.: Effect of propofol on the auditory evoked response and oesophageal contractility. *British Journal of Anesthesiology*, 63 (1989): 411-417
129. Thornton, C.; Konieczko, K. M. and Jones, J. G.: Effects of surgical stimulation on the auditory evoked response. *British Journal of Anesthesiology*, 71 (1988): 372-378
130. Thornton, C: Evoked potentials in anesthesia. *European Journal of Anesthesia*, 8 (1991): 89-107
131. Thornton, C.; Heneghan, C. P.; Navaratnarajah, M.; Bateman, P.E. and Jones, J.G.: Effect of etomidate on the auditory evoked response in man. *British Journal of Anesthesiology*, 57 (1985): 554-561
132. Thornton, C. and Sharpe, R. M.: Evoked responses in anesthesia. *British Journal of Anesthesia*, 81 (1998): 771-781
133. Tunstall, M. E.: Detecting wakefulness during general anesthesia for caesarean section. *British Journal of Medicine*, 1 (1977): 321
134. Traast, H.S.; Kalkmann, C.J.: Electroencephalographic characteristics of emerge from propofol/sufentanil total intravenous anaesthesia. *Anesth. & Analg.*, 81 (1995):366-371
135. Urata, J.; Uchiyama, M.; Iyo, M.; Enomoto, T.; Hayakawa, T.; Tomiyama, M; Nakajima, T.; Sasaki, H.; Shirakawa, S.; Wada, K.; Fukui, S.; Yamadera, H. and Okawa, M.: Effects of a small dose of triazolam on P300 and resting EEG. *Psychopharmacology*, 125 (1996): 179-184
136. Urhonen, E.; Jensen, E.W. and Lund, J.: Changes in rapidly extracted auditory evoked potentials during tracheal intubation. *Acta Anesthesiologica Scandinavica*, 44 (2000): 743-748
137. Veselis, R. A.: The EEG as a monitor of sedation: encouraging process. *Journal of Clinical Anesthesia*, 8 (1996): 81S-87S
138. Veselis, R.A.; Reinsel, R.A.: Drug induced amnesia is a separate phenomenon from sedation: electrophysiologic evidence. *Anesthesiology* 95 (2001):896-907
139. Wallin, R. F.; Regan, B. M.; Napoli, M. D. and Stern, I. J.: Sevoflurane: a new inhalational anaesthetic agent. *Anesthesia & Analgesia*; 54 (1975): 758- 766

140. Watkins- Pitchford, M.; Brull, S. J. and Rosenbaum, S. H.: Patient awareness during general anaesthesia: a shocking outcome. *Journal of Clinical Monitoring*, 13 (1997): 51-52
141. Wilson, W. R.: Feeling more than we can know: Exposure effects without learning. *Journal of Personality & Social Psychology*, 37:6; pp 811-821; 1979
142. Winterbottom, E. H.: Insufficient anesthesia. *British Medical Journal*, 1 (1950): 247-248
143. Woodebrigde, P: Changing concept concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology*, 18 (1957): 819-820
144. Woods, D.L. and Clayworth, C.C.: Click spatial position influences the MLAEP's in humans. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiology*, 60 (1985): 122-129
145. Woods, D.; Clayworth, C: Age-related changes in human middle latency auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 65 (1986): 297-303
146. Wu, X. and J. Xu: Complexity and brain function. *Acta Biophysica Sinica Vol 7(1991):103-106*
147. Xu, J.;QF. Fang: Information transformation in human cerebral cortex. *Physica D Vol 106 (1997):363-374*
148. Zhang, X.S.; Roy, R.J.; Schwender, D.; Dauderer, M.: Discrimination of anesthetic states using mid-latency auditory evoked potentials and artificial neural networks. *Ann Biomed Eng 29 (2001):446-453*
149. Zhang, X.S; Joy, R.J: EEG Complexity as a measure of depth of anesthesia for patients. *IEEE Biomedical Engineering 48 (2001): 1424-1433*
150. Zhang, X. S. and Roy, R. J.: Predicting movement during anesthesia by complexity nalysis of the EEG. *Med. Eng. Comput. Vol 37 (1999):327-334*

## VII. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

### Abbildungen:

- Abb.1 Narkosestadien nach Guedel
- Abb.2 AEP-Nomenklatur und anatomische Beziehung zur Hörbahn (modifiziert nach Thornton 1984, S. 315-323).
- Abb.3 Digital gefilterte AEP: Patient wach und ohne Bewusstsein (Davies 1996, S. 109)
- Abb.4 Wavelet Dekomposition/ Detailebenen (Kochs 2001, S.1141-1150)
- Abb.5 Berechnung der Amplituden und Latenzen (Picton 1974, S. 179-190)
- Abb.6 Transformation eines EEG-Abschnittes in eine binäre Sequenz durch die Schwellen-Methode und das Resultat der Komplexitätsanalyse (Zhang 2003, S. 1427)
- Abb.7 Unterschiedliche AEP-Signale (Schneider 2003, S. 329-335)
- Abb.8: Komplexitätsanalyse Cn aufgetragen gegen die Zeit (Zhang 2003, S. 1427)

### Tabellen:

- Tab.1 Anästhesieablauf
- Tab.2 Biometrische Daten
- Tab.3 Überwachungsparameter
- Tab.4 Ergebnisse der visuellen Analyse
- Tab.5 Ergebnisse der automatisierten Analyse
- Tab.6 Verschiedene Faktoren mit Einflussnahme auf das neurophysiologische Monitoring (Schwender 1994, S. 493-501)
- Tab.7 Elektrophysiologisches Monitoring im OP-Saal: Störquellen und Artefakte (Eichmeier 1984, S. 207-211)

## **VIII. Danksagung**

Mein ganz besonders herzlicher Dank gilt Herrn Dr. med. G. Schneider, Oberarzt am Institut für Anaesthesiologie, für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Unterstützung, nicht nur bei der praktischen Durchführung der Studie, sondern auch bei der Ausarbeitung und Durchsicht dieser Arbeit.

Am Ende dieser Arbeit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. E. Kochs, Direktor der Klinik für Anaesthesiologie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, für die zur Verfügung gestellten Rahmenbedingungen und die Unterstützung innerhalb der Klinik bedanken.

## **IX. Lebenslauf**

**Name:** Carolin Nebl

**Geboren am:** 25. November 1973 in Laupheim

**Schulausbildung:** 1980-1984 Grundschule in Obersulmetingen  
1984-1993 Gymnasium in Laupheim

**Studium:** April 1998–März 2000 Studium der Humanmedizin  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
April 2000-April 2003 Studium der Humanmedizin  
Technische Universität München  
31.03.2000 Ärztliche Vorprüfung  
22.03.2001 Ärztliche Prüfung 1. Teil  
21.03.2003 Ärztliche Prüfung 2. Teil  
11.05.2004 Ärztliche Prüfung 3. Teil

**Praktisches Jahr:** April-Aug. 2003 I. Medizinische Klinik, Kardiologische  
Intensivstation  
Klinikum rechts der Isar  
Aug-Nov. 2003 Abteilung für Visceralchirurgie  
Notfallstation Chirurgie  
Universitätsspital Bern/Schweiz  
Dez. 03-März 04 Institut für Anaesthesiologie  
Klinikum rechts der Isar  
Deutsches Herzzentrum München  
Kardioanästhesie

**Beruf:** Seit 15.6.04 Assistenzärztin am Institut für Anästhesie und  
Intensivmedizin Klinikum Friedrichshafen