

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Anaesthesiologie

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Kochs)

**Spektrale Subparameter des Bispektral Index (BIS) und des Cerebral State Index (CSI) unterscheiden besser zwischen wachen und bewusstlosen Patienten in Allgemeinanästhesie als die zusammengesetzten Indizes**

Stephan-Andreas Schöniger

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. Univ.-Prof. Dr. G. E. Schneider
2. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 17.11.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.11.2010 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>2</b>
<b>VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>4</b>
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>7</b>
1.1 ALLGEMEINANÄSTHESIE UND NARKOSETIEFE .....	7
1.2 EPIDEMIOLOGIE DER INTRAOPERATIVEN WACHHEIT .....	9
1.2.1 <i>Inzidenzen bei unterschiedlichen Eingriffen</i> .....	9
1.2.2 <i>Erleben und Folgen von intraoperativer Wachheit</i> .....	12
1.2.2.1 Wahrnehmungen während Awareness .....	12
1.2.2.2 Langzeitfolgen und posttraumatisches Stresssyndrom.....	12
1.3 GEDÄCHTNIS UND ALLGEMEINANÄSTHESIE.....	13
1.3.1 <i>Systematische Einteilung der intraoperativen Wachheit</i> .....	14
1.3.2 <i>Explizites Gedächtnis</i> .....	15
1.3.3 <i>Implizites Gedächtnis und Priming</i> .....	16
1.4 MONITORING DER NARKOSETIEFE .....	17
1.4.1 <i>Surrogatparameter</i> .....	18
1.4.1.1 Vegetative Reaktionen .....	18
1.4.1.2 Patientenbewegung und Anästhetikakonzentration.....	19
1.4.2 <i>Isolierte Unterarmtechnik</i> .....	20
1.4.3 <i>EEG</i> .....	21
1.4.3.1 Analyse des Zeitbereichs und Burst-Suppression-Ratio.....	21
1.4.3.2 Frequenzbereich und Spektralanalyse .....	22
1.4.3.3 Bispektrale Analyse .....	24
1.4.4 <i>Der BIS-Monitor</i> .....	25
1.4.5 <i>Der CSI-Monitor</i> .....	28
<b>2. PROBLEMSTELLUNG</b> .....	<b>31</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODIK</b> .....	<b>32</b>
3.1 PATIENTEN UND RANDOMISIERUNG.....	32
3.1.1 <i>Allgemeines</i> .....	32
3.1.2 <i>Ausschlusskriterien</i> .....	32
3.1.3 <i>Randomisierung</i> .....	32
3.2 MONITORING .....	33
3.2.1 <i>Standardmonitoring</i> .....	33
3.2.2 <i>EEG</i> .....	33
3.3 ANÄSTHESIOLOGISCHE PROZEDUR .....	34
3.3.1 <i>Prämedikation</i> .....	34
3.3.2 <i>Einleitung</i> .....	34
3.3.3 <i>Chirurgischer Eingriff</i> .....	36
3.3.4 <i>Ausleitung</i> .....	36
3.3.5 <i>Aufwachraum</i> .....	36
3.4 INDIZES UND SUBPARAMETER DER NARKOSEMONITORE .....	37
3.4.1 <i>Indizes</i> .....	37
3.4.1.1 BIS.....	38
3.4.1.2 CSI.....	38
3.4.2 <i>Subparameter</i> .....	39
3.4.2.1 Subparameter des BIS.....	39
3.4.2.2 Subparameter des CSI.....	40
3.5 DATENANALYSE .....	41
3.5.1 <i>Definition der Ereignisse</i> .....	41
3.5.2 <i>Ausgeschlossene und verwendete Daten</i> .....	42
3.5.3 <i>Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit (<math>P_K</math>)</i> .....	43

<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>45</b>
4.1 DEMOGRAPHISCHE DATEN.....	45
4.2 ERGEBNISSE DER INDIZES .....	46
4.2.1 BIS.....	46
4.2.2 CSI.....	46
4.3 ERGEBNISSE DER SUBPARAMETER .....	48
4.3.1 Subparameter des BIS.....	48
4.3.2 Subparameter des CSI.....	50
<b>5. DISKUSSION .....</b>	<b>54</b>
5.1 DEFINITION DES ENDPUNKTES WACHHEIT.....	55
5.1.1 Isolierte Unterarmtechnik .....	55
5.1.2 Observer's Assessment of Sedation and Alertness –Score (OAS).....	57
5.2 TIME-DELAY VON NARKOSETIEFE-INDIZES.....	60
5.3 EINFLUSS VON OPIATEN.....	63
5.3.1 Veränderungen im Roh-EEG.....	63
5.3.2 BIS und CSI unter Gabe von Opiaten.....	63
5.4 MUSKELAKTIONSPOTENTIALE UND EEG-BASIERTES MONITORING DER NARKOSETIEFE .....	65
5.4.1 Einfluss von Muskelrelaxantien auf den BIS.....	65
5.4.2 Narkosetiefemonitoring im $\gamma$ -Band.....	67
5.5 SUBPARAMETER UND INDIZES.....	70
5.6 VERGLEICH MIT ANDEREN MONITORSYSTEMEN UND PARAMETERN ZUR MESSUNG DER NARKOSETIEFE .....	73
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>75</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>79</b>
<b>ANHANG.....</b>	<b>89</b>
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	89
TABELLENVERZEICHNIS.....	93
DANKSAGUNG.....	94

## Verzeichnis der Abkürzungen

AEP	Akustisch evoziertes Potential
ANFIS	Adaptive Neuro Fuzzy Inference System
ARAS	aszendierende retikuläre aktivierende System
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispectral Index Scale
BS%	Burst-Suppression-Indicator (CSI)
BSR	Burst-Suppression-Ratio (BIS)
CI	Confidenz Intervall
CSA	Compressed Spectral Array
CSI	Cerebral State Index
CSM	Cerebral State Monitor
DSA	Density Spectral Array
E	Leistung („energy“) eines Frequenzspektrums
ECoG	Elektrocorticogramm
EEG	Elektroencephalogramm
EMG	Elektromyogramm (BIS)
EMG%	Elektromyogramm (CSI)
fMRI	funktionelle Kernspintomografie (Magnet-Resonance-Imaging)
FFT	Fast Fourier Transformation

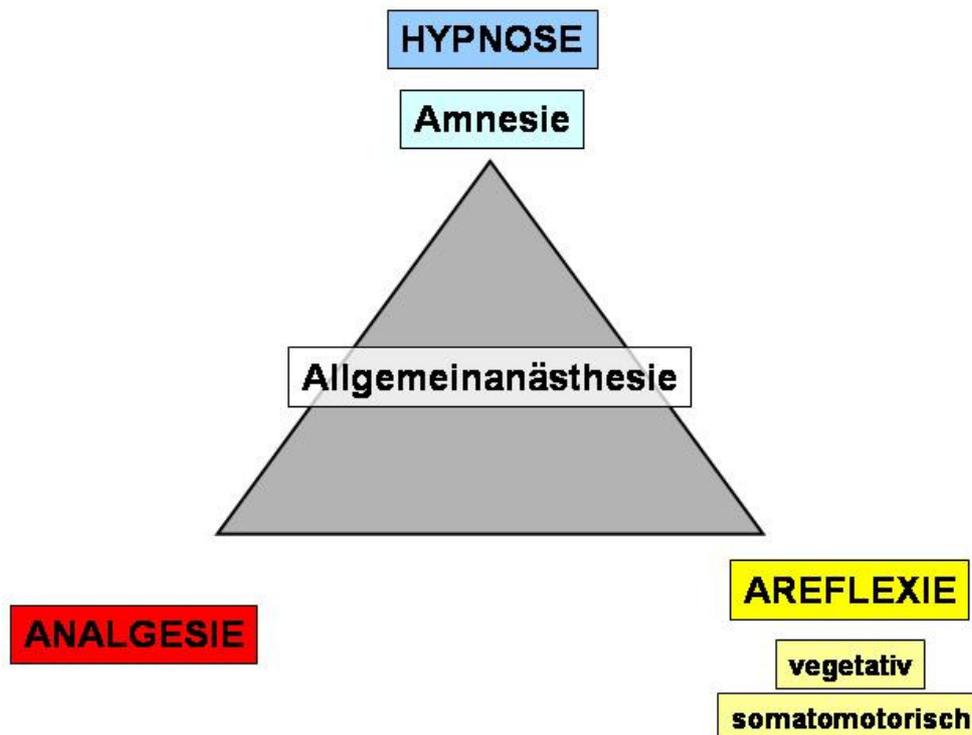
GABA	$\gamma$ -Amino-Butter-Säure (acid)
i.v.	intravenös
LOC	„loss of consciousness“, Bewusstseinsverlust
MAC	minimale alveoläre Konzentration
MF	Median Frequenz
OAAS-Score	<u>O</u> bserver's <u>A</u> ssessment of <u>A</u> lertness and <u>S</u> edation -Score
OR	„odds ratio“
P	Leistung („power“) eines Frequenzspektrums
P <sub>K</sub>	Vorhersagewahrscheinlichkeit
PRO	Patienten-Gruppe, die Propofol zur Narkose erhält
PRST-Score	Score zur klinischen Beurteilung der Narkosetiefe (blood <u>p</u> ressure, heart <u>r</u> ate, <u>s</u> weating, <u>t</u> ear production)
PSA	Patient State Analyser
PSI	Patient State Index
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
QUAZI	QUAZI-Suppression-Index
RE	Response Entropy
ROC	„return of consciousness“, Wachheit
rP <sub>K</sub>	reskalierter P <sub>K</sub> -Wert, $rP_K =  P_K - 0,5  + 0,5$
TIVA	total-intravenöse Anästhesie
TOF	Train-of-Four
SE	State Entropy

SE	Standard Error des $P_K$ -Werts
SEF	Spectral Edge Frequency
SEVO	Patienten-Gruppe, die Sevofluran zur Narkose erhält
SQI	Signal-Quality-Index (BIS)
SQI%	Signal-Quality-Indicator (CSI)
WSMF	Weighted Spectral Median Frequency
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	Zentral-venöser Druck

# 1. Einleitung

## 1.1 Allgemeinanästhesie und Narkosetiefe

Die grundlegenden Aufgaben der Anästhesisten während einer Allgemeinanästhesie zur Durchführung eines operativen Eingriffs bestehen in Einleitung und Aufrechterhaltung von (**Abbildung 1**, S.7): Hypnose mit Amnesie, sowie Analgesie und Areflexie. Unter Areflexie versteht man die Erhaltung der vegetativen Balance und - falls nötig - die Muskelrelaxierung des Patienten. Eine künstliche Beatmung ist deshalb meist erforderlich. Aufgabe des Anästhesisten ist es, die erfolgreiche Durchführung der o.g. Punkte zu überwachen [16, 32] und im Bedarfsfall an die spezifische Situation anzupassen.



**Abbildung 1:** Komponenten einer Allgemeinanästhesie: Schematisch dargestellt besteht eine Allgemeinanästhesie aus Hypnose (reversibler Bewusstseinsverlust) mit Amnesie (Erinnerungsverlust), Analgesie (Schmerzfreiheit) und Areflexie. Diese beinhaltet die vegetative Balance (z.B. Blutdruck und Herzfrequenz) des Patienten und gegebenenfalls eine neuromuskuläre Blockade der Skelettmuskulatur.

Unter Hypnose ist in diesem Zusammenhang der reversible Bewusstseinsverlust des Patienten in Allgemeinanästhesie zu verstehen, der besonderer Überwachung bedarf [13-15]. Bis dato gibt es keinen Standard des elektrophysiologischen Monitorings der Narkose- (Hypnose-) tiefe [16, 32]. In der klinischen Praxis werden Surrogat-Parameter (von lat. surrogatum, der Ersatz) beobachtet, die indirekt auf den Aktivitätszustand des Gehirns schließen lassen sollen (1.4.1, S.18). Fokus dieser Arbeit ist es, zwei EEG-basierte Narkosemonitore - den CSI und den BIS, sowie deren Subkomponenten - auf ihre Fähigkeit zu untersuchen, Narkosetiefe am Übergang Wachheit / Bewusstlosigkeit zu messen.

Erschreckende Fallberichte [2, 47, 130] mit intraoperativer Wachheit (Awareness) zeigen die Notwendigkeit ausreichend tiefer Narkose für den Patienten in Allgemeinanästhesie. Zudem wurde in einer Studie nachgewiesen, dass intraoperative Wachheit die Chance für postoperative Unzufriedenheit von Patienten um ein vielfaches mehr erhöht (OR 54,9; „odds ratio“), als z.B. Schmerz (OR 6,95) oder postoperative Übelkeit und Erbrechen (OR 4,09) [86]. Man kann interpretieren, dass die erfolgreiche Ausschaltung des Bewusstseins während eines Eingriffs aus Sicht des Patienten vorrangige Aufgabe des Anästhesisten ist.

Einleitend soll die Problematik der intraoperativen Wachheit mit ihren Folgen (1.2, S.9) und die damit verbundene Gedächtnisbildung (1.3, S.13) genauer beleuchtet werden. In der Praxis gebräuchliche, sowie einige experimentelle Methoden zur Überwachung der Narkosetiefe werden eingeführt (1.4, S.17) und das EEG als hier untersuchtes Verfahren genauer erläutert (1.4.3, S.21), sowie die beiden kommerziell erhältlichen Narkosetiefemonitore BIS (1.4.4, S.25) und CSI (1.4.5, S.28) vorgestellt.

## 1.2 Epidemiologie der intraoperativen Wachheit

Einzelfallberichte [2, 47, 130] zu intraoperativer Wachheit zählen keinesfalls zu den Kuriositäten der Anästhesie, denn eine durchschnittliche Inzidenz von 0,1 – 0,2 % von Awareness ist anzunehmen [45, 108, 111]. Je nach Art des Eingriffs und Narkoseregimes konnten unterschiedliche Häufigkeiten beobachtet werden (**Tabelle 1**, S.10).

### 1.2.1 Inzidenzen bei unterschiedlichen Eingriffen

Grundvoraussetzung für ausreichende Narkosetiefe ist das Vermeiden von systematischen Fehlern. In einem Fallbericht über 33 Patienten zur Implantation eines Cardioverter-Defibrillators unter total-intravenöser Anästhesie (TIVA), wurde Propofol über den Arm ipsilateral zum OP-Gebiet gegeben [82]. Zwei Patienten berichteten anschließend über Wachheit, bei diesen konnte intraoperativ der Ausfluss von Propofol über den zentralvenösen Zugangsweg beobachtet werden.

Auch die Beurteilung des postoperativen Interviews in einer Studie [101] nimmt Einfluss auf die Höhe der angegebenen Inzidenzen im Sinne von zweifelsfreier (0,4 %) und vermuteter Wachheit (weitere 0,3%).

Ein höheres Risiko ergibt sich bei Eingriffen, bei denen niedrigere Anästhetikakonzentrationen gegeben werden müssen, z.B. bei Kaiserschnitten, um das Kind vor unerwünschten hohen Dosen zu schützen. Hier konnte eine Inzidenz von 1,3 %, nach Veränderung des Narkoseregimes (u.a. durch höhere Dosierung) von 0,4 % gefunden werden [76].

Weiterhin sind kardiochirurgische Eingriffe mit häufigerer Wachheit behaftet (0,5 % [102], 1,14 % [95]), da hier unerwünschte Wirkungen auf Herz- und Kreislauf minimiert werden müssen. Eine Schulung der Anästhesisten kann auch hier eine Senkung des Risikos (von 4% auf 1,5% [100]) bewirken, modernere Narkoseverfahren beinhalten eine nur noch leicht erhöhte Inzidenz von 0,3 % [33].

**Tabelle 1:** Auswahl an Veröffentlichungen zur Inzidenz der intraoperativen Wachheit

Autor	Jahr der Veröffentlichung	Inzidenz	Anzahl an Patienten	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Wennervirta [140]	2002	0,07 bis 0,13 %	3.843	Allgemeinanästhesie (u.a. auch Geburtshilfe und Traumatologie), Lebensalter > 15 a	Herzchirurgie, Transplantation, Neurochirurgie
Sandin [108]	2000	0,10 bis 0,18 %	11.785	Allgemeinanästhesie	
Myles [86]	2000	0,11 %	10.811		Geburtshilfe, Kinderchirurgie
Sebel [125]	2004	0,13 bis 0,37 %	19.576	Allgemeinanästhesie	
Nordström [87]	1997	0,2 %	1.000	TIVA	
Liu [68]	1991	0,2 bis 0,9 %	ca. 1.000		Lebensalter < 16 a, Geburtshilfe, intracranieller Eingriff
Sandin [107]	1993	0,3 %	1.727	TIVA	
Ranta [101]	1998	0,4 bis 0,7 %	2.612	Allgemeinanästhesie, Lebensalter > 12 a	
Lyons [76]	1991	0,4 bis 1,3 %	> 3.000	Allgemeinanästhesie, Sectio caesarea	
Ranta [102]	2002	0,5 bis 2,3 %	929	Herzchirurgie	

Fortsetzung auf folgender Seite

Fortsetzung von **Tabelle 1**

<b>Autor</b>	<b>Jahr der Veröffentlichung</b>	<b>Inzidenz</b>	<b>Anzahl an Patienten</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Phillips [95]	1993	1,14 %	837	Kardiopulmonaler Bypass	
Ranta [100]	1996	1,5 bis 4 %	303	Herzchirurgie	
Moerman [82]	1995	6 %	33	Allgemeinanästhesie zur Implantation eines Cardioverter-Defibrilators	
Bogetz [20]	1984	11 bis 43 %	51	Schweres Trauma	

Besonders problematisch ist die Gewährleistung einer ausreichenden Narkosetiefe für Schwerverletzte, da diese bei vorhandenem Volumenmangel bedrohliche hämodynamische Instabilitäten durch Verabreichung von Anästhetika entwickeln können. In einer Studie an 51 Patienten mit schwerem Trauma [20] erinnerten sich vier von 37 Patienten (11 %) trotz Anästhetikagabe an den Eingriff, bei ausbleibender Verabreichung zur Intubation oder verzögerter Gabe sechs von 14 Patienten (43 %).

Die bisher größten prospektiven Studien ergaben eine Inzidenz von 0,10 % [108], 0,11 % [86] und 0,13 % [125] für zweifelsfreie Wachheit mit Erinnerung (siehe **1.3**, S.13) und weitere 0,24% [125] für mögliche Wachheit. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Muskelrelaxantien die Inzidenz auf 0,18 % [108] erhöht.

## **1.2.2 Erleben und Folgen von intraoperativer Wachheit**

Die Folgen intraoperativer Wachheit wurden untersucht durch Nachbefragung bekannter Fälle im Rahmen von Studien [64, 94, 108], nach Überweisung an in der Problematik geschulte Anästhesisten [83, 122] und aufgrund Reaktionen auf Anzeigen in Zeitschriften [27, 122]. Es zeigte sich eine außerordentliche Bandbreite an Schwere der Beschwerden betroffener Patienten.

### **1.2.2.1 Wahrnehmungen während Awareness**

Die berichteten Erlebnisse während Wachheit reichten von Geräuschwahrnehmungen [83, 122], Hören von Stimmen, optischen Wahrnehmungen, sowie Berührungsempfindungen [122], über Erkennen von Gegenständen und Gesichtern, Verstehen und Antworten auf Ansprache [122] bis hin zu Lähmungsgefühlen, mit Hilflosigkeit, Unfähigkeit zur Kommunikation, Angst, Panik und Schmerz [64, 83, 94, 122]. Patienten die keine Muskelrelaxation erhielten, scheinen außer der Erinnerung an die Wachheit keine Ängste oder psychologische bzw. psychiatrische Symptome im Verlauf zu entwickeln [108]. Erschreckend ist, dass sich Patientinnen, die von schweren Störungen berichten, noch vor ca. 10 Jahren von Ärzten und medizinischem Personal nahezu vollkommen unverstanden fühlten [27] und nur 35 % der Betroffenen ihre Beschwerden äußerten [83].

### **1.2.2.2 Langzeitfolgen und posttraumatisches Stresssyndrom**

Patienten, die eine intraoperative Wachheit mit Angst und „neurotischen“ Störungen entwickeln, sind nach drei Wochen scheinbar symptomfrei [108] und nehmen freiwillige Angebote zu nachfolgenden Gesprächen nicht wahr [64]. In einer Nachbefragung einiger dieser Patienten nach ca. zwei Jahren zeigte sich, dass alle Patienten aufgrund psychologischer bzw. psychiatrischer Folgen schwer beeinträchtigt waren, die intraoperativ Angst oder Schmerz erlebten [64]. Die Betroffenen fühlen sich verunsichert, verlassen und verraten, sind weiterhin unfähig zu kommunizieren [94], haben Schlafstörungen mit Träumen bzw. Alpträumen, Angstanfälle und Flashbacks [83, 122]. Somit erfüllen sie sämtliche Kriterien des ICD-10 um ein Posttraumatische Belastungsstörung (F43.1; PTBS) zu diagnostizieren. Es wurde gezeigt, dass dissoziatives Erleben postoperativ Prädiktor für das Entwickeln einer PTBS ist [94]. Die Dringlichkeit ein Standardmonitoring der Narkosetiefe einzuführen, präsentiert sich hier unverkennbar.

## 1.3 Gedächtnis und Allgemeinanästhesie

In der Neurophysiologie und –psychologie wird nach der Art des Gedächtnisinhaltes oder der Dauer der Informationsspeicherung unterteilt [44, 60] in:

- Explizites Gedächtnis bei bewusster Erinnerung und implizites Gedächtnis bei unbewusster Erinnerung der Inhalte, mit weiteren Unterformen (**Tabelle 2**, S.13), sowie
- Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis; Arbeitsgedächtnis als kurzfristigen Speicher von Informationen für Handlungsabläufe.

**Tabelle 2:** Systematische Einteilung des Gedächtnisses nach Art des Inhaltes (nach [44]).

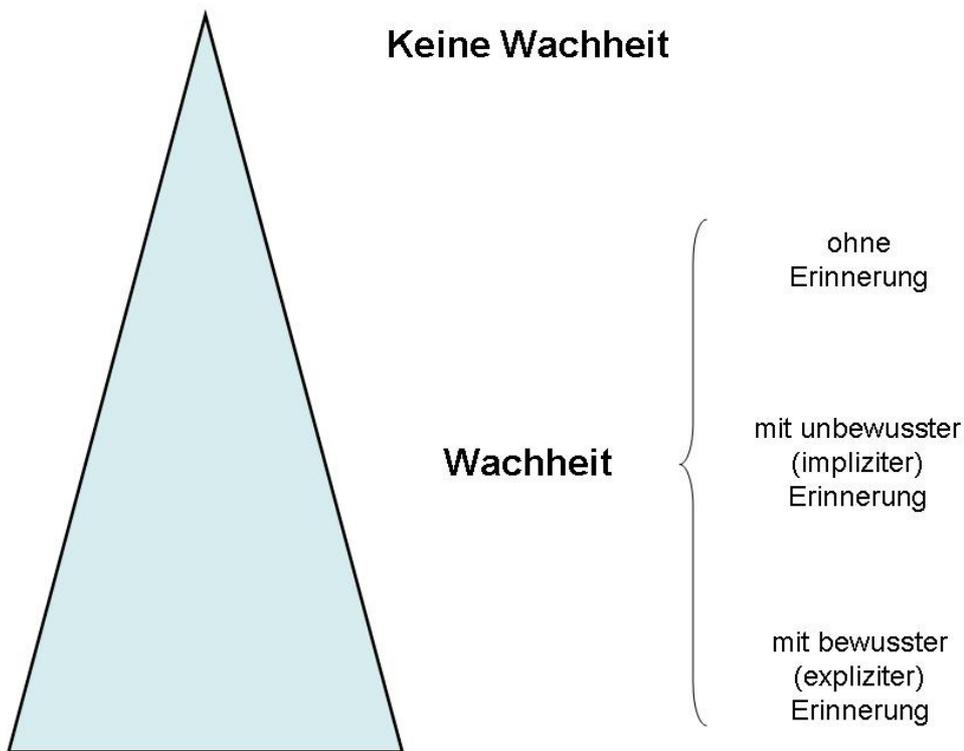
<b><u>Explizit</u></b> (deklarativ): assoziiert mit Bewusstsein	<b><u>Episodisch</u></b> : Ereignisse
	<b><u>Semantisch</u></b> : Wörter, Sprache, Regeln
<b><u>Implizit</u></b> (nondeklarativ, reflexiv): unbewusst, automatisiert	<b><u>Nichtassoziativ</u></b> : einzelner Stimulus
	<b><u>Habituation</u></b> : Ignorieren durch Wiederholung
	<b><u>Sensitivierung</u></b> : Verstärkung durch Wiederholung
	<b><u>Assoziativ</u></b> : verknüpfen von Stimuli
	<b><u>Klassisches Konditionieren</u></b> <b><u>Operantes Konditionieren</u></b>
	<b><u>Fertigkeiten und Verhalten</u></b> : z.B. motorisches Lernen
	<b><u>Priming</u></b>

Erinnerung kann bewusst (explizit) oder unbewusst (implizit) erfolgen. Entsprechende Unterformen sind klassifiziert nach der Funktion des Gedächtnisinhaltes. Die im Text besprochenen sind unterstrichen.

Im Folgenden sollen die für Awareness untersuchten Formen von Gedächtnis genauer beleuchtet werden.

### 1.3.1 Systematische Einteilung der intraoperativen Wachheit

Eine systematische Einteilung der Narkosetiefe erscheint sinnvoll und wird üblicherweise graduell vollzogen [57, 111], angelehnt an o.g. (**Tabelle 2**, S.13) Einteilung in implizites und explizites Gedächtnis. Allgemeinanästhesie ohne Wachheit wird unterschieden von Narkose mit Wachheit. Diese kann ohne, mit unbewusster oder bewusster Erinnerung postoperativ einhergehen (**Abbildung 2**, S.14). Die Erinnerung an intraoperative Wachepisoden durch den Patienten ist also keinesfalls die Regel.



**Abbildung 2:** Graduierung der Narkosetiefe: Keine Wachheit wird unterschieden von Wachheit ohne, mit unbewusster (impliziter) oder bewusster (expliziter) postoperativer Erinnerung (nach [111]).

### 1.3.2 Explizites Gedächtnis

Die Bildung von explizitem Gedächtnis setzt vorhandenes Bewusstsein voraus, ebenso das Abrufen von explizit gespeicherten Inhalten; diese sind Ereignisse (episodisch) oder Definitionen bzw. Regeln (semantisch; **Tabelle 2**, S.13).

Alle bisher genannten Veröffentlichungen zur intraoperativen Wachheit (**Tabelle 1**, S.10) beruhen auf Befragung zu bewussten Erinnerungen des Erlebnisses, es wurde im engeren Sinne nur das Vorhandensein von episodisch-explizitem Gedächtnis überprüft. Die an sich sinnvolle Anwendung von postoperativen Fragenkatalogen zur Erkennung von Awareness [21, 39] (**Tabelle 6**, S.36) beinhaltet selbige Einschränkung. In diesem Zusammenhang ist wichtig wiederholt zu erwähnen (**1.2.2.1**, S.12), dass nur ca. 1/3 aller Patienten auf Anfrage bereit sind, sich zur möglichen Wachheit zu äußern [122]. Zudem ist der Zeitpunkt der Befragung von ausgesprochener Relevanz. Patienten, die zuerst keine Erinnerung angeben [108], berichten jedoch zu einem viel späteren Zeitpunkt über intraoperative Wachheit [64]. Hier deutet sich auch das Phänomen an, dass Sedierung bzw. Hypnose und Amnesie zwei grundsätzlich verschiedene Wirkungen von Anästhetika sind [138]. Ob dieser pharmakologische Mechanismus für die verzögerte Erinnerung verantwortlich gemacht werden kann, ist offen.

In der Psychoanalyse wird bei traumatischen Erlebnissen die „Verdrängung“ beschrieben [43]: Hierbei werden Gedächtnisinhalte aufgrund derer Koppelung an „unangenehme“ Gefühle verdrängt, also nicht erinnert. Mit einer unterschiedlichen Latenz werden diese Erlebnisse bedingt durch verschiedene Ursachen wieder abgerufen. Die reale Existenz von verdrängten Erinnerungen ist jedoch gerade im Zusammenhang mit traumatischen Ereignissen äußerst umstritten [63, 71]. Es wurde im Gegenteil sogar gezeigt, dass durch die Befragung zu „vermeintlich“ erlebten psychischen Traumata falsche Erinnerungen („False Memories“) induziert werden können [72, 73, 78]. Inwieweit die Entstehung von „False Memory“ im Zusammenhang mit postoperativer Befragung zu Awareness von Relevanz ist, bleibt noch zu untersuchen. Als Erklärung der beobachteten expliziten Erinnerung mit Latenz ist das Phänomen hinreichend. Im Studiendesign zur Untersuchung von Narkosetiefemonitoren (**3.3.5**, S.36 und **5.1**, S.55) oder Einschätzung der Inzidenzen von intraoperativer Wachheit (**1.2.1**, S.9) ist diese mögliche Fehlerquelle nicht zu vernachlässigen.

### 1.3.3 Implizites Gedächtnis und Priming

Das implizite ist vom expliziten Gedächtnis klar unterscheidbar [109], die Speicherung und der Abruf entsprechender Inhalte kann unabhängig von bewusster Erinnerung erfolgen. Hierunter fällt z.B. das motorische Lernen, aber auch das für die Verhaltensmedizin bedeutende klassische und operante Konditionieren.

Eine unter Allgemeinanästhesie besonders untersuchte Unterform ist das sog. Priming. Hier werden Patienten beispielsweise Wortlisten mit Kopfhörern unter Allgemeinanästhesie vorgespielt. Anschließend wird diesen nach Wiedererwachen eine Liste mit Wortstämmen gegeben, die beliebig zu vervollständigen sind (z.B. Ba\_ \_; vervollständigt Ball oder Baum). Es zeigt sich, dass die zuvor gehörten Wörter, obwohl nicht bewusst erinnert, signifikant häufiger eingesetzt werden [19]. In einer anderen Studie konnten diese Ergebnisse nicht reproduziert werden, jedoch erhöhte sich die Geschwindigkeit im Vorlesen einer Geschichte, die zuvor unter Narkose gehört wurde [84].

Weiterhin wurde intraoperativ versucht mithilfe verbaler Suggestionen das Verhalten von Patienten zu beeinflussen. So ließ sich in einer Studie die Dauer des Krankenhausaufenthalts verkürzen [40], in einer weiteren jedoch nicht [67]. Genauso widersprüchlich sind die Daten zur Beeinflussung postoperativer Schmerzen, sowie postoperativer Übelkeit und Erbrechen [90, 135, 141].

Entscheidend für die unbewusste Speicherung von Information während Allgemeinanästhesie ist wahrscheinlich auch die emotionale Beteiligung der Betroffenen. In einer ethisch zweifelhaften Untersuchung an zehn Patienten wurde intraoperativ ein Narkosezwischenfall simuliert [65]. Vier davon konnten unter Hypnose den gesprochenen Wortlaut des Anästhesisten fast exakt wiederholen, obwohl keiner der Patienten sich im normalen Wachzustand an das Ereignis erinnerte. Sicher ist die Methodik einer derartigen Untersuchung anzuzweifeln, das Resultat ist jedoch im Zusammenhang mit der Problematik intraoperativer Wachheit nicht ignorierbar. Hieran lässt sich gut demonstrieren, dass eine routinemäßige postoperative Befragung der Patienten eine Awareness bei Verneinung nicht sicher ausschließen kann. Auch aus diesem Grund ist eine Überwachung der Narkosetiefe dringend erforderlich.

## 1.4 Monitoring der Narkosetiefe

Am üblichen klinischen Anästhesiearbeitsplatz werden in Allgemeinanästhesie routinemäßig Standardparameter (**3.2.1**, S.33) des Herzkreislaufsystems und der Atemfunktion, sowie die Atemgase des Patienten gemessen (**Tabelle 3**, S.17).

**Tabelle 3:** Standardparameter, die während Allgemeinanästhesie überwacht werden.

	arterieller Blutdruck (nach Riva Rocci)
<b>Herzkreislaufsystem</b>	Elektrokardiogramm
	Pulsoxymetrie
	Atemfrequenz
<b>Atemfunktion</b>	Tidalvolumen
	Atemwegsdrücke
	Flow
<b>Konzentrationen im Atemgas</b>	Sauerstoff
(inspiratorisch und expiratorisch)	Kohlendioxid
	volatile Anästhetika und Lachgas

Die Messgrößen sind vereinfachend dem entsprechenden Organsystemen Herzkreislauf und Atmung zugeordnet.

## 1.4.1 Surrogatparameter

Neben den oben erwähnten Standardparametern werden in der klinischen Praxis weitere vegetative Zeichen wie Pupillenweite und –reaktion, Tränenfluss und Schwitzen, sowie Patientenbewegung und Toleranz gegenüber der maschinellen Beatmung benutzt, um die Narkosetiefe des Patienten zu beurteilen. Schon ohne detaillierte Betrachtung ist klar – wenn Narkosetiefe als Grad der Bewusstlosigkeit in Allgemeinanästhesie definiert wird – dass mit diesen Parametern nicht die Wirkung von Anästhetika am Zielorgan Gehirn gemessen werden kann.

In einer australischen Risikoanalyse wurde nachgewiesen, dass unter Anwendung aller klinischen Routinemethoden zur Überwachung der Narkosetiefe, Erstellung eines Risikoprofils und konsequenter Analyse systematischer Fehler, Awareness nicht sicher vermieden werden kann [93].

### 1.4.1.1 Vegetative Reaktionen

Es gibt eine Vielzahl an Vorbedingungen, die die vegetative Reaktion des Patienten auf den operativen Reiz, bzw. die Narkosetiefe a priori beeinflussen können. Hierzu gehören zum einen internistische Vorerkrankungen – z.B. die vegetative Polyneuropathie des Diabetikers mit Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität – die Dauermedikation –  $\beta$ -Blocker verhindern die reaktive Zunahme der Herzfrequenz – und zum anderen die Wahl des Anästhesieverfahrens – kombinierte Allgemeinanästhesie bei thorakaler Periduralanästhesie blockiert weitgehend den Sympathikus.

Es gibt dazu eindruckliche Fallbeispiele: Patienten konnten Gespräche, die sie während einer Operation in Allgemeinanästhesie hörten exakt wiedergeben, retrospektiv wurde keinerlei vegetative Reaktion wie Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg während dieses Zeitraumes identifiziert [74, 83]. Weiterhin wurde von einer Wachepisode ohne Erinnerung berichtet, bei der der Patient auf Fragen mit Kopfbewegungen und Augenöffnen reagieren konnte, alle gemessenen Parameter jedoch auf eine ausreichend tiefe Narkose wiesen [91].

Auch ein Score-System wie der PRST-Score (blood pressure, heart rate, sweating, tear production) mit ursprünglich erfolgreichem Einsatz zur Steuerung der Narkosetiefe, konnte in weiteren Untersuchungen Bewegung von Patienten in Allgemeinanästhesie nicht vorhersagen [106, 121].

#### 1.4.1.2 Patientenbewegung und Anästhetikakonzentration

Es stellt sich die Frage, ob motorische Äußerungen des Patienten geeignet sind, ausreichende Narkosetiefe zu beurteilen. Bei Verwendung von Muskelrelaxantien ist diese Möglichkeit je nach Stärke der neuromuskulären Blockade eingeschränkt bis unmöglich. Die allgemeine Akzeptanz, ausbleibende Bewegung als Maß für tiefe Narkose zu verwenden zeigt sich auch in der Definition des MAC (minimale alveoläre Konzentration): Die alveoläre Konzentration eines volatilen Anästhetikums, die bei 50% der Versuchstiere die motorische Reaktion auf einen schmerzhaften Stimulus verhindert wird mit MAC 1,0 gleichgesetzt [79]. Somit ergibt sich die Möglichkeit verschiedene volatile Anästhetika anhand relativer Konzentrationen zu vergleichen.

Nimmt man die o.g. (**Abbildung 1**, S.7) Definition der Komponenten einer Allgemeinanästhesie als korrekt an, wird klar, dass eine somatosensorische Areflexie nicht mit ausreichender Hypnose bzw. Narkosetiefe gleichzusetzen ist. Diese Annahme wird bestätigt durch Experimente am Tier, die zeigen konnten, dass einerseits die vollständige Entfernung des Gehirns keinerlei Änderung des MAC bewirkt [98]. Auf der anderen Seite ist der MAC erheblich erhöht, wenn Körper- und Gehirnkreislauf getrennt werden und die Zufuhr von Anästhetika nur über den cerebralen Kreislauf erfolgt [12]. Der MAC ist folglich ein Maß für die Konzentration, die benötigt wird, um am Rückenmark eine motorische Reaktion auf chirurgische Stimuli zu unterbinden. In Multicenterstudien konnte die Verwendung von volatilen Anästhetika in ausreichender Konzentration weder als Risikofaktor für, noch als Schutz vor Awareness identifiziert werden [108, 125].

Somit lässt sich schließen, dass mit konventionellem Monitoring intraoperative Wachheit nicht ausreichend erkennbar ist. Verständlich wird dies schon dadurch, dass die gemessenen Parameter höchstens indirekt mit der Wirkung der Anästhetika im ZNS zusammenhängen. Die Bezeichnung Surrogatparameter (lat. surrogatum = „Ersatz“) für die Standardmessgrößen in Allgemeinanästhesie (**Tabelle 3**, S.17) ist also in Bezug auf Messung der Narkosetiefe mehr als zutreffend.

## 1.4.2 Isolierte Unterarmtechnik

Eine einfache - auch in dieser Studie praktizierte (**3.3.2**, S.34, **3.3.4**, S.36 und **Abbildung 9**, S.35) - Methode zum Erkennen intraoperativer Wachheit ist das direkte Ansprechen des Patienten z.B. mit Aufforderung zum Händedruck. Bei nur kurzer Dauer kann sich der Patient anschließend nicht an diese Wachepisode erinnern [36]. Offensichtlich wird die Information nur im Arbeitsgedächtnis behalten und nicht weiter ins Langzeitgedächtnis transferiert (**1.3**, S.13, **Tabelle 2**, S.13 und **Abbildung 2**, S.14).

Um bei Anwendung von Muskelrelaxantien weiterhin die Fähigkeit zum Händedruck zu erhalten wird die isolierte Unterarmtechnik [132] angewandt. Eine Blutdruckmanschette, am Unterarm angelegt und über den systolischen arteriellen Blutdruck aufgepumpt, unterbindet den Blutkreislauf zur entsprechend Hand. Medikamente, die oberhalb der Manschette injiziert werden, können unterhalb nicht wirken. Ist eine kontinuierliche neuromuskuläre Blockade notwendig, kann durch intermittierendes Öffnen und Schließen der Blutdruckmanschette, je nach Pharmakokinetik des Relaxanz, die Anwendung über längere OP-Zeiten erfolgen [104]. Anhaltende Stauung des Armes kann zu Nervenschäden, aber auch zu metabolischen Störungen am Unterarm führen und wird somit vermieden.

### 1.4.3 EEG

Die Erkenntnis, dass sich das EEG (Elektroenzephalogramm) unter Anästhetikagabe verändert, ist eng mit der Entdeckung der elektrischen Aktivität des Gehirns an sich verknüpft. Schon 1875 wurde Chloroform eingesetzt, um den biologischen Ursprung des EEG nachzuweisen [24]. Durch den Psychiater Hans Berger wurde erstmalig zu Beginn des 20. Jahrhunderts der Einfluss von Medikamenten auf das Roh-EEG systematisch untersucht [18]. 1937 wurde dann die Frequenzabnahme und Amplitudenzunahme unter Anästhetika beschrieben und die Anwendung des EEG als Narkosemonitor vorgeschlagen [46].

Im Folgenden sollen einige Methoden der EEG-Analyse zur Überwachung der Narkosetiefe vorgestellt werden (im weiteren Sinne nach Rampil [99]).

#### 1.4.3.1 Analyse des Zeitbereichs und Burst-Suppression-Ratio

Das EEG kann mathematisch über die Fourier-Reihe als Überlagerung von Sinus- und Cosinusfunktionen beschrieben werden:

$$x(t) = \sum_{n=0}^{\infty} A_n \cos(2\pi f_n \cdot t) + B_n \sin(2\pi f_n \cdot t)$$

**Formel 1:** Fourierreihe aus einer unendlichen Anzahl an Cosinus- und Sinusfunktionen.

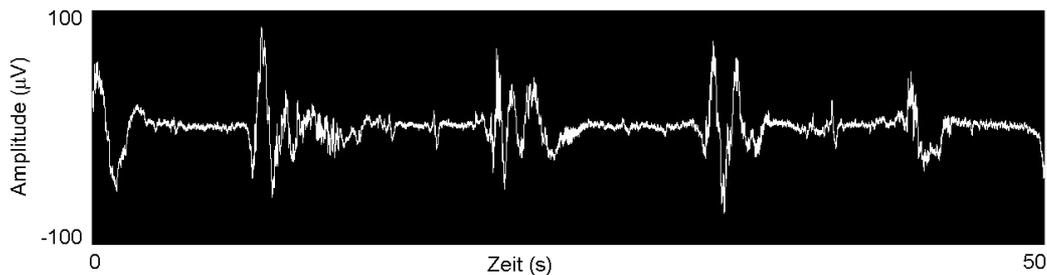
Eine Sinusfunktion nach der Zeit (t) wird über den Phasenwinkel ( $\varphi$ ), die Frequenz (f) und Amplitude (A) klar definiert:

$$x(t) = A \sin(\varphi + 2\pi f \cdot t)$$

**Formel 2:** Sinusfunktion.

Die Analyse im Zeitbereich untersucht nun den Verlauf der Spannung eines EEG-Signals über die Zeit. Für die hier untersuchten Narkosemonitore sind lediglich die Burst-Suppression-Ratio (BSR) und der sog. QUAZI-Suppression-Index (QUAZI) als errechnete Parameter der Zeitdomäne von Bedeutung.

Burst-Suppression ist ein EEG-Muster, das in tiefer Narkose [70], aber auch - prognostisch ungünstig - bei cerebraler Ischämie und nach Schädelhirntrauma auftritt. Charakterisiert ist dieses durch auftretende hochfrequente Entladungen („Bursts“) mit Unterbrechung („Suppression“) durch Niedervoltage bis hin zu Isoelektrizität (**Abbildung 3**, S.22). Niedervoltagen unter 5  $\mu\text{V}$ , die länger als 0,5 sec andauern, werden durch die BSR quantifiziert.



**Abbildung 3:** Burst-Suppression: Charakteristisches Muster von tiefer Narkose mit hochfrequenten Entladungen (Bursts) unterbrochen durch Niedervoltage bzw. Isoelektrizität (Suppression). Die Burst-Suppression-Ratio (BSR) quantifiziert Suppressions, die als Episoden länger als 0,5 sec und einer Spannung kleiner 5  $\mu\text{V}$  definiert sind.

QUAZI ist ein zusätzlicher Parameter der Zeitdomäne für den BIS (1.4.4, S.25), der Burst-Suppression analysiert, die auf langsame Wellen (< 1 Hz) überlagert ist [99].

### 1.4.3.2 Frequenzbereich und Spektralanalyse

Mithilfe der Fourier-Transformation kann nun die Darstellung des EEG als Überlagerung von Sinus- und Cosinusfunktionen vom Zeitbereich in den Frequenzbereich transformiert werden:

$$C(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} g(t) \cdot e^{-i \cdot 2\pi \cdot f \cdot t} dt$$

**Formel 3:** Fourier-Transformation vom Zeit- in den Frequenzbereich.

Das EEG-Signal wird so als kontinuierliche Funktion (C) in Abhängigkeit von der Frequenz (f) im komplexen Zahlenbereich dargestellt. Es folgen einige Umformungen - die hier nicht weiter dargestellt werden sollen – in eine diskrete, endliche Funktion, die Fast-Fourier-Transformation.

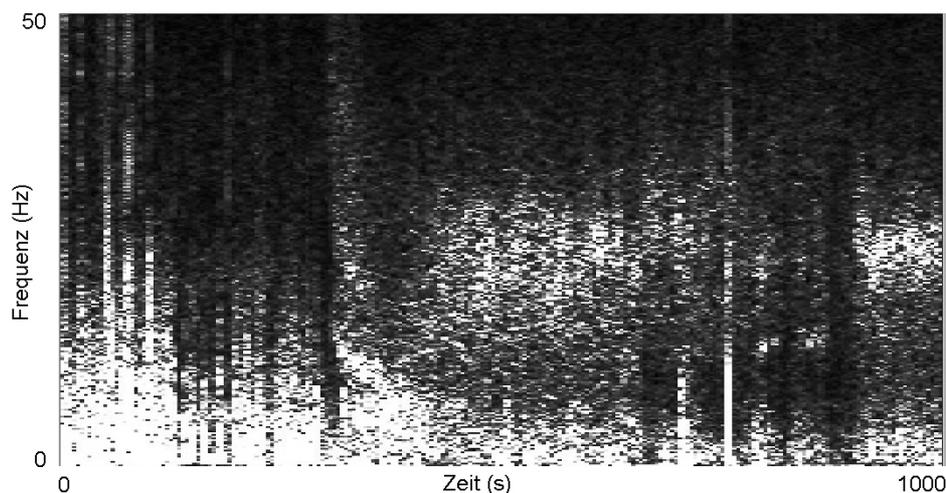
Der entscheidende Schritt ist dann die Berechnung des sog. Power- / Leistungsspektrums:

$$P_n = \frac{1}{2\pi} |C_n|^2$$

**Formel 4:** Das Powerspektrum P errechnet sich aus der Fast-Fourier-Transformation C.

Diese Funktion stellt ein Maß für die Verteilung der Energie eines Signals auf verschiedenen Frequenzen dar.

Wendet man dieses Verfahren auf das EEG an, kann die Leistung (in  $\mu V^2$ ) jedes Frequenzbereichs analysiert und der Verlauf über die Zeit dargestellt werden. Übliche Methoden sind z.B. der Compressed Spectral Array (CSA) oder der Density Spectral Array (DSA) (**Abbildung 4**, S.23).



**Abbildung 4:** Density Spectral Array (DSA): Grafische Darstellung der Power / Leistung verschiedener Frequenzbereiche des EEG (y-Achse) im Verlauf über die Zeit (x-Achse). Der Betrag der Leistung ist als zunehmende Grau- bzw. Weißstufe aufgetragen. Gezeigt ist hier beispielhaft das Spektrum bei Narkoseeinleitung. Zu erkennen ist die Abnahme der Leistung höherer Frequenzen bis ca. 300 sec. In der Bildmitte zeigt sich erneute Aktivität im Frequenzbereich um 25 Hz nach etwa 500 sec, dem Auftreten von Burst-Suppression entsprechend.

Von hier aus lassen sich die ersten einfachen Parameter zur Quantifizierung der Narkosetiefe berechnen. Dazu gehören die Spektrale Eckfrequenz (SEF90%) – unterhalb dieser Frequenz liegen 90% der Leistung des Gesamtspektrums – und die Medianfrequenz (MF) – oberhalb und unterhalb dieser Frequenz liegen 50% des Powerspektrums. An Studien konnte nachgewiesen werden, dass diese Monoparameter bestenfalls als Trend zu verstehen sind und die Narkosetiefe nicht adäquat dargestellt wird bzw. intraoperative Wachheit nicht sicher zu erkennen ist [35, 37, 117, 120, 131].

### 1.4.3.3 Bispektrale Analyse

Eine Erweiterung der spektralen Darstellung des EEG stellt die bispektrale Analyse dar. Hierbei wird die Phasenkorrelation zwischen verschiedenen Frequenzbereichen untersucht:

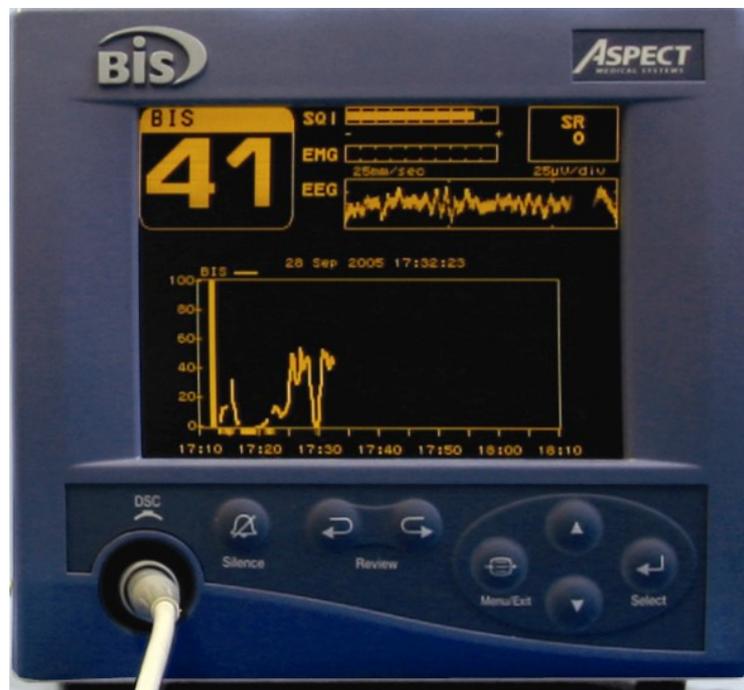
$$B(f_1, f_2) = |C(f_1) \cdot C(f_2) \cdot C^*(f_1 + f_2)|$$

**Formel 5:** Das Bispektrum B über zwei Frequenzen  $f_1$  und  $f_2$ , sowie der Modulationsfrequenz  $f_1+f_2$ .

Die physiologische Bedeutung des Bispektrums ist unklar, es wird u.a. angenommen, dass die Phasenkopplung umgekehrt proportional mit der Anzahl unabhängiger Taktgeber im EEG korreliert ist [99]. Eine hohe Kopplung bedeutet also hohe Synchronisation im EEG.

#### 1.4.4 Der BIS-Monitor

Der weltweit bekannteste und am besten untersuchte EEG-basierte Narkosemonitor ist der BIS-Monitor der Firma Aspect Medical Systems. Mittlerweile sind mehrere Systeme mit entsprechenden Softwareupdates entwickelt worden. Für diese Studie wurde der Aspect A-2000-Monitor (Aspect Medical Systems Inc., Newton; MA, USA; **Abbildung 5**, S.25) verwendet, mit der BIS-Version 3.4. Üblicherweise wird hier das EEG mit speziellen Einmalklebeelektroden aufgezeichnet.



**Abbildung 5:** Der Aspect A-2000-Monitor: Angezeigt wird der BIS (Bispectral Index Scale) als Zahlenwert zwischen 0 und 100, im Verlauf, sowie das Roh-EEG. Zusätzlich werden eine Suppression-Ratio (SR) und der Anteil an Muskelaktivität (EMG) ausgegeben. Der SQI (Signal-Quality-Index) bezieht Artefakte und Impedanzen zur Berechnung ein.

Der vom Monitor ausgegebene BIS-Wert („Bispectral-Index-Scale“) ist eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100 (**Tabelle 4**, S.26). Ein Wert von 100 entspricht dem EEG eines vollständig wachen Patienten, Isoelektrizität ergibt einen BIS von 0. Zur Durchführung einer Allgemeinanästhesie ist ein Bereich von 40-60 empfohlen [4, 54], die Wahrscheinlichkeit von intraoperativer Wachheit innerhalb wird als sehr niedrig angegeben [3, 48].

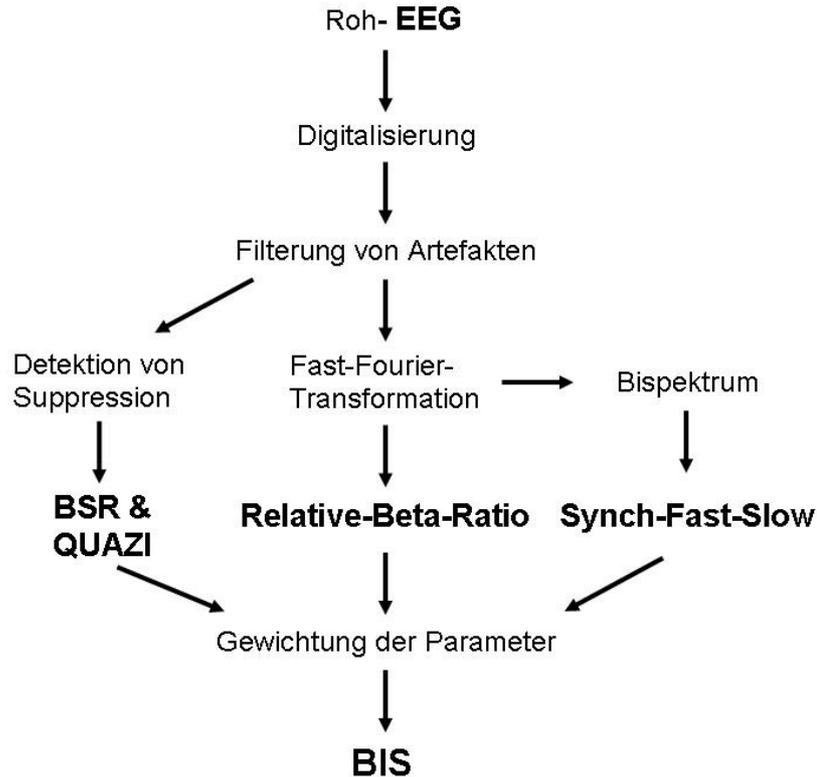
**Tabelle 4:** Bereiche des BIS-Index (angelehnt an [4])

<b>BIS-Wertebereiche</b>	<b>Patientenstatus</b>
100	wacher Patient antwortet auf Ansprache in normaler Lautstärke
80	leichte / moderate Sedierung kann auf laute Ansprache oder auf leichtes Schütteln / Stoßen reagieren
60	Allgemeinanästhesie keine Reaktion auf Ansprache; geringe Wahrscheinlichkeit für explizite Erinnerung
40	tiefe Hypnose
20	Burst-Suppression
0	isoelektrisches EEG

Der BIS ist eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100. Im Wachzustand liegt ein Wert von 95-100 vor, Isoelektrizität ergibt einen Index von 0. Für Allgemeinanästhesie wird ein BIS von 40-60 als adäquat angegeben.

Der genaue Algorithmus zur Berechnung des BIS aus seinen Subparametern ist bislang durch die Firma Aspect nicht bekannt gegeben worden. Grundlegende Überlegungen zur Kalkulation und Entwicklung sind veröffentlicht [48, 99], die vorliegende Arbeit orientiert sich an den Angaben von Rampil [99].

Hiernach setzt sich der Indexwert aus vier Subparametern zusammen (**Abbildung 6**, S.27): BSR und QAZI ergeben sich aus der EEG-Analyse im Zeitbereich (**1.4.3.1**, S.21), die Relative-Beta-Ratio (**Formel 6**, S.39) aus dem Frequenzbereich (**1.4.3.2**, S.22) und die Synch-Fast-Slow (**Formel 7**, S.39) aus dem Bispektrum (**1.4.3.3**, S.24).

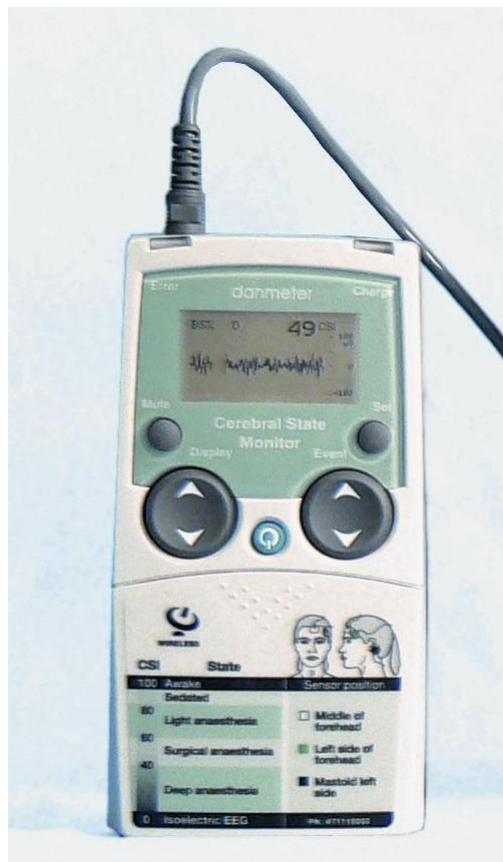


**Abbildung 6:** Die Berechnung des BIS (nach [99]): Das EEG-Signal wird zuerst digitalisiert und gefiltert. Ist Suppression im EEG vorhanden wird die BSR (Burst-Suppression-Ratio) und die QUAZI ermittelt. Zusätzlich wird mithilfe der Fast-Fourier-Transformation die Spektralanalyse durchgeführt, unmittelbar hieraus berechnet sich einerseits die Relative-Beta-Ratio. Andererseits wird das Bispektrum gebildet, woraus die Synch-Fast-Slow hergeleitet ist. Eine bisher unveröffentlichte Gewichtung dieser vier Subparameter ergibt den BIS (Bispectral-Index-Scale).

Neben dem eigentlichen Indexwert zur Messung der Narkosetiefe wird der Verlauf des BIS und das Roh-EEG auf dem Monitor angezeigt. Zusätzlich ist eine Anzeige für die Signalqualität (SQI = „Signal Quality Index“), die Muskelaktivität auf dem Skalp (EMG = Elektromyogramm) und der Anteil an Suppression (SR = Suppression-Ratio) vorhanden. Das EMG errechnet sich aus der Power im Bereich von 70-110 Hz, die SR zeigt den Anteil an isoelektrischem EEG innerhalb der letzten 63 sec, der SQI bezieht u.a. Impedanzen und Artefakte ein [3]. Diese Angaben sollen helfen, die Plausibilität des BIS-Wertes zu beurteilen.

### 1.4.5 Der CSI-Monitor

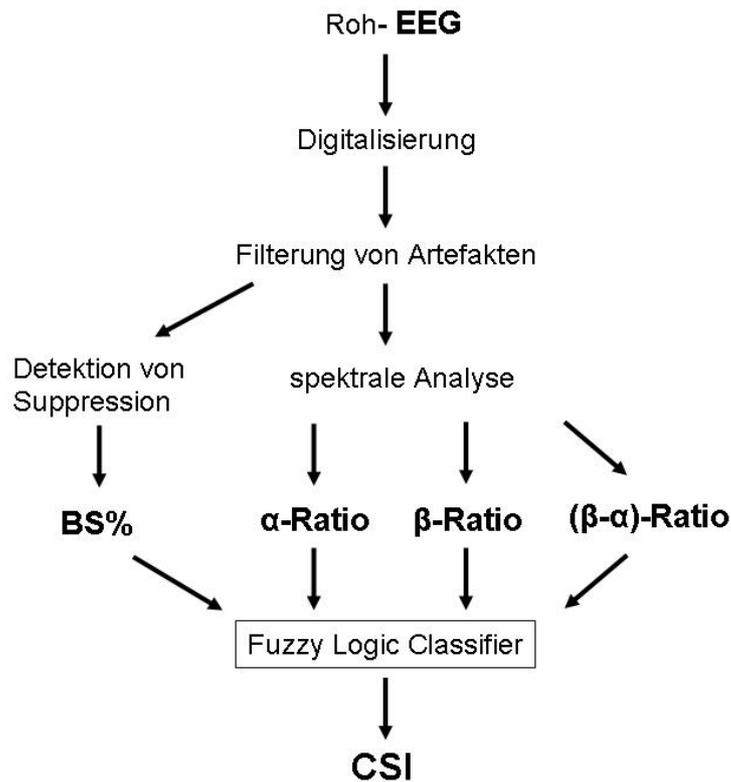
Der CSM (Cerebral State Monitor, Danmeter, Odense, Dänemark) ist ein neuerer Monitor zur Überwachung der Narkosetiefe (**Abbildung 7**, S.28). Dieser errechnet ebenfalls einen Zahlenwert von 0-100, den CSI (Cerebral-State-Index; **Tabelle 5**, S. 30). Der Bereich zwischen 40 und 60 wird als adäquat für Allgemeinanästhesie angegeben [1]. In dieser Studie wurde die erste Auflage des CSM verwendet.



**Abbildung 7:** Der Cerebral State Monitor (CSM): Angezeigt wird u.a. der Index-Wert CSI (Cerebral State Index), der Anteil an Burst-Suppression (BS%) und Muskelaktivität am Skalp (EMG%). Der Signal-Quality-Indicator (SQI%) gibt die Qualität des Signals anhand Artefakt- und Impedanzberechnung aus.

Die Algorithmen der einzelnen Subparameter sind von der Herstellerfirma veröffentlicht [1] und wurden in dieser Arbeit zur Berechnung verwendet (**3.4.1.2**, S.38). Allerdings ist die Gewichtung der Subparameter und daraus die Generierung des Gesamtindex CSI ebenso wie beim BIS nicht bekannt (**Abbildung 8**, S.29).

Diese Subkomponenten ermitteln sich aus der Zeitdomäne (1.4.3.1, S.21) in Form eines Burst-Suppression-Indicator (BS%) und über Spektralanalyse (1.4.3.2, S.22) des EEG mit Berechnung der Subparameter  $\beta$ -Ratio (Formel 8, S.40),  $\alpha$ -Ratio (Formel 9, S.40) und  $(\beta-\alpha)$ -Ratio (Formel 10, S.40). In den CSI geht folglich, im Gegensatz zum BIS, keine Information aus dem Bispektrum ein.



**Abbildung 8:** Die Berechnung des CSI (frei nach [1]): Durch spektrale Analyse werden die Subparameter  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $(\beta-\alpha)$ -Ratio berechnet. Zusätzlich wird der Anteil an Burst-Suppression (BS%) bestimmt. Ein Fuzzy Logic Classifier gewichtet die vier Parameter und gibt den CSI (Cerebral-State-Index) aus.

Zusätzlich zum Indexwert kann das Roh-EEG oder der Indexverlauf über die Zeit angezeigt werden, sowie EMG%, SQI% und BS%. Der SQI berücksichtigt Artefakte und Impedanzen. Zur Berechnung des EMG% wird beim CSI die Power im Frequenzbereich von 75-85 Hz herangezogen, der BS% zeigt den Anteil an Isoelektrizität innerhalb der letzten 30 sec an.

**Tabelle 5:** Wertebereiche des CSI im Vergleich zur OASS bzw. OAAS-Score (Observer's Assessment of Alertness and Sedation –Score; **Tabelle 10**, S.57; nach [1]):

<b>CSI-Wertebereiche</b>	<b>Patientenstatus</b>	<b>OAAS</b>
100	wach	5
90	schläfrig	4
80	leichte Anästhesie / Sedierung	3
60	adäquater Bereich für chirurgische Anästhesie	2 – 1
40	tiefe Anästhesie meist Auftreten von Burst-Suppression	1
10	komatös	< 1
0	BS% > 75; Isoelektrizität bei CSI < 3	

Der dimensionslose Indexwert umfasst einen Bereich von 0-100. Zwischen 90 und 100 ist von einem wachen Patienten auszugehen, bei 0 liegt ein isoelektrisches EEG vor. Bei CSI-Werten zwischen 0 und 10 zeigt sich ein hoher Anteil an Burst-Suppression (BS%). Der Bereich von 40-60 wird für Allgemeinanästhesie angegeben und wird mit einer OAAS von 1-2 gleichgesetzt. Dies bedeutet, dass der Patient auf leichtes Schütteln und Stoßen, bzw. einen schmerzhaften Stimulus nicht reagiert.

## 2. Problemstellung

Ziel dieser Studie ist, die beiden Indizes BIS (Aspect A-2000-Monitor, BIS-Version 3.4) und CSI auf ihre Fähigkeit zu untersuchen, zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit zu unterscheiden. Hierzu werden 40 Patienten – ASA I und II – randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt, die entweder Sevofluran oder Propofol zur Allgemeinanästhesie erhalten. Das EEG wird während Einleitung, chirurgischem Eingriff und Ausleitung kontinuierlich aufgezeichnet. Die Definition des Patientenzustands als wach bzw. bewusstlos erfolgt anhand der isolierten Unterarmtechnik nach Tunstall (1.4.2, S.20). Anschließend werden die Rohdaten über einen EEG-Simulator abgespielt, um BIS- und CSI-Werte für die interessierenden Zeitabschnitte nachträglich zu ermitteln. Zusätzlich sollen einige deren Subparameter berechnet und mit den Ergebnissen der Monitore verglichen werden. Hieraus werden Schlüsse gezogen, welche der Subkomponenten besonders geeignet sind, wache von bewusstlosen Patienten in Allgemeinanästhesie zu trennen, um so die Eigenschaften der beiden Indizes unter flacher Narkose beurteilen zu können.

## **3. Material und Methodik**

### **3.1 Patienten und Randomisierung**

#### **3.1.1 Allgemeines**

In die durch die Ethikkommission genehmigte Studie wurden 40 erwachsene Patienten, ASA-Status I & II, eingeschlossen, die sich einem elektiven chirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie unterzogen, nachdem sie schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme abgegeben hatten.

#### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

Als Ausschlusskriterien galten die Indikation zur Ileuseinleitung, Kontraindikationen gegen eines der verwendeten Medikamente, Einnahme von ZNS-beeinflussenden Medikamenten, sowie bekannter Medikamenten- oder Drogenabusus.

Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, die neurologisch, oder psychiatrisch erkrankt waren, sowie schwangere Patientinnen.

#### **3.1.3 Randomisierung**

Es wurde blockweise in zwei Gruppen à 20 Patienten randomisiert. Die erste Gruppe erhielt zur Narkoseeinleitung, –aufrechterhaltung und –vertiefung Sevofluran (Gruppe SEVO, n=20), die zweite total intravenöse Anästhesie mit Propofol (Gruppe PRO, n=20). Zusätzlich erhielten beide Gruppen Remifentanil zur Analgesie mit einer Infusionsrate von mindestens 0,2 µg/kg/min.

## **3.2 Monitoring**

Alle während der Studie aufgezeichneten Daten wurden auf einem PC mit eigens entwickelter Software gespeichert und zeitlich synchronisiert.

### **3.2.1 Standardmonitoring**

Mit einem Datex AS/3 Vitalparameter-Monitor (Datex Ohmeda, Helsinki, Finnland) wurden nicht-invasive Standardüberwachungsparameter gemessen, also arterieller Blutdruck, Herzfrequenz bzw. EKG und Pulsoxymetrie. An üblichen Beatmungsparametern wurden Atemfrequenz, -minutenvolumen, -hubvolumen, Druck und Flow bestimmt, sowie Konzentrationen, inspiratorisch und end-expiratorisch von Sauerstoff, Kohlendioxid und Sevofluran, ermittelt.

### **3.2.2 EEG**

Mit einem für perioperatives EEG- und AEP-Monitoring entwickeltem Gerät [58] wurden EEG und AEPs digital aufgezeichnet. Da die AEPs in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden, soll deren Methodik hier nicht weiter erläutert werden.

Zur Ableitung des EEG wurden ZipPrep™-Elektroden (Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA) verwendet. Um die Impedanz kleiner als 5k $\Omega$  zu halten, wurden die entsprechenden Stellen der Haut mit Alkohol entfettet. Die Positionen richteten sich nach dem internationalen 10-20 System und waren im Detail: an der linken Schläfe zwischen lateralem Augenwinkel und Oberrand des Ohres (AT1), über dem rechten Mastoid (M2), sowie Referenz (FPZ) und Erde (F7).

Mit einem Hochpass-Filter von 0,5 Hz, einem Tiefpass-Filter von 400 Hz wurde ein Zwei-Kanal EEG abgeleitet und mit einer Abtastrate von 1kHz digitalisiert auf PC gespeichert.

### 3.3 Anästhesiologische Prozedur

#### 3.3.1 Prämedikation

Die Studienteilnehmer erhielten vor der Operation keine Prämedikation, um eine hierdurch erzeugte Amnesie zu vermeiden.

#### 3.3.2 Einleitung

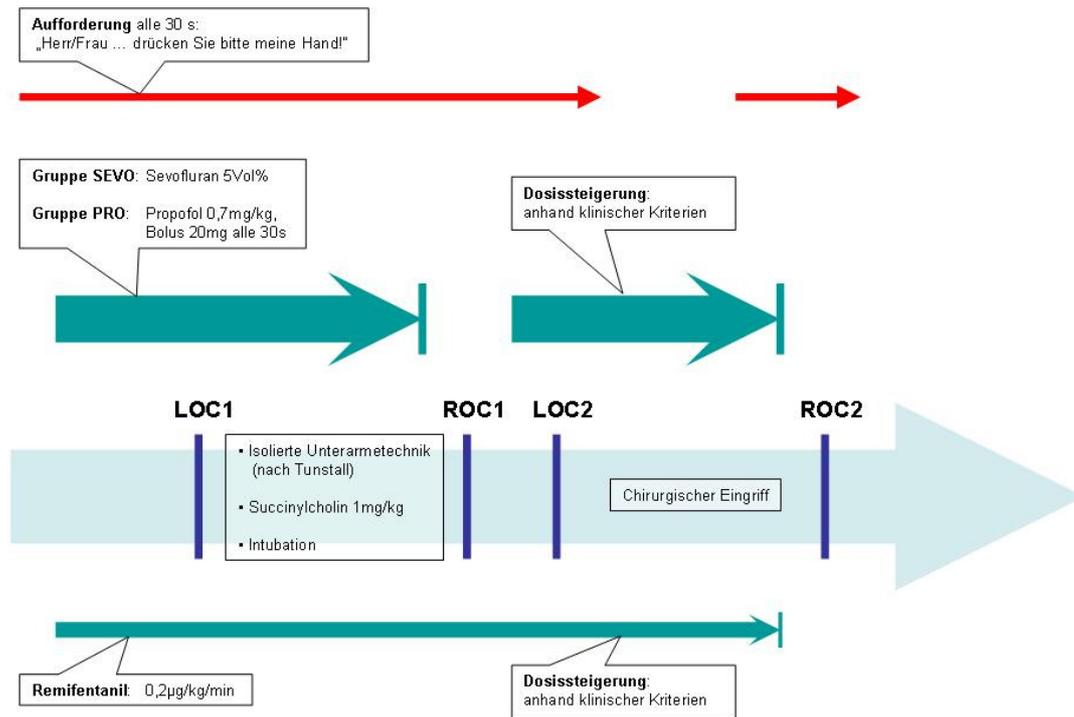
Die Einleitung erfolgte langsam. Über eine Verweilkanüle in der Cubitalvene wurde Ringer-Lactat-Lösung gegeben, ebenso Remifentanyl mit einer Start-Dosis von 0,2 µg/kg/min. Sauerstoff wurde mithilfe einer Atemmaske verabreicht.

Alle 30 s forderte der Untersucher den Patienten auf, mit seiner rechten Hand, die des Untersuchers zu drücken. Ein erfolgter Händedruck wurde durch Wiederholung verifiziert, um ungezielte Reaktionen auszuschließen, der Patient wurde dann als „wach“ klassifiziert. Kam der Patient der Aufforderung nicht nach, wurde entsprechend „Bewusstlosigkeit“ festgestellt.

Je nach Studiengruppe erhielt der Teilnehmer inhalativ Sevofluran 5% (Gruppe SEVO), oder Propofol 0,7 mg/kg i.v., mit anschließenden Boli von 20 mg alle 30 s (Gruppe PRO; **Abbildung 9**, S.35).

Der Patient wurde weiterhin zum Händedruck aufgefordert. Der Zeitpunkt, an dem erstmals verifiziert kein Händedruck mehr feststellbar war, wurde als Bewusstseinsverlust 1 (LOC1, „loss of consciousness“ 1) dokumentiert.

Nach Vertiefung der Narkose wurde die Technik des isolierten Unterarms nach Tunstall angewandt (**1.4.2**, S.20) [132]. Hierbei wird am rechten Unterarm des Patienten eine Blutdruckmanschette mit 250 mm Hg angelegt, um die Relaxierung durch darauf folgende Gabe von Succinylcholin an diesem Arm zu verhindern, sodass weiterhin die Möglichkeit zum Händedruck besteht. Succinylcholin wurde mit 1 mg/kg dosiert und i.v. verabreicht.



**Abbildung 9:** Studiendesign: Das EEG wurde zur späteren Analyse aufgezeichnet. Die Studiendauer reichte von der Anästhesie-Einleitung mit Bewusstseinsverlust (LOC1) bis zur Ausleitung mit Wiederkehr des Bewusstseins (ROC2). Zusätzlich bestand ein Zeitraum beabsichtigter Wachheit (ROC1) und Bewusstseinsverlust (LOC2) nach Intubation unter Remifentanyl.

Nach endotrachealer Intubation wurde die Anästhetikagabe (Sevofluran bzw. Propofol) unterbrochen. Der erste bestätigte Druck durch die Hand des Patienten entspricht der Wachheit 1 (ROC1, „return of consciousness“ 1). Daraufhin wurden die Anästhetika wieder verabreicht, Sevofluran mit 5 Vol%, inhalativ, Propofol 20 mg alle 30 s i.v. als Bolus.

Bewusstseinsverlust 2 (LOC2) konnte anschließend bei verifizierbarem Ausbleiben des Händedrucks registriert werden. In der Gruppe PRO wurde Propofol von Bolusgabe auf kontinuierliche Infusion umgestellt. Nach einigen Minuten beendete der Untersucher die Aufforderung zum Händedruck.

### 3.3.3 Chirurgischer Eingriff

Während des elektiven chirurgischen Eingriffs wurden Propofol und Sevofluran nach klinischen Gesichtspunkten dosiert. Bei Bedarf konnte nach dem Hautschnitt Remifentanil mit mehr als 0,2 µg/kg/min verabreicht werden. Die postoperative Schmerztherapie begann überlappend vor Ende des Eingriffs mit zusätzlichen Analgetika.

### 3.3.4 Ausleitung

Nach Ende der Operation setzte der Untersucher die Aufforderung an den Patienten zum Händedruck wieder fort. Die Gabe von Sevofluran bzw. Propofol und Remifentanil wurde beendet.

Der erste wiederholte Händedruck konnte als Wachheit 2 (ROC2) dokumentiert werden.

### 3.3.5 Aufwachraum

Ein standardisierter Fragenkatalog nach Brice [21] (**Tabelle 6**, S.36) war Grundlage zur Feststellung von Erinnerung der Patienten an den Eingriff, bzw. an die Studienprozedur. Die erste Befragung erfolgte nach Erholung von der Narkose im Aufwachraum, innerhalb von 48 Stunden wurde die Befragung auf Station wiederholt.

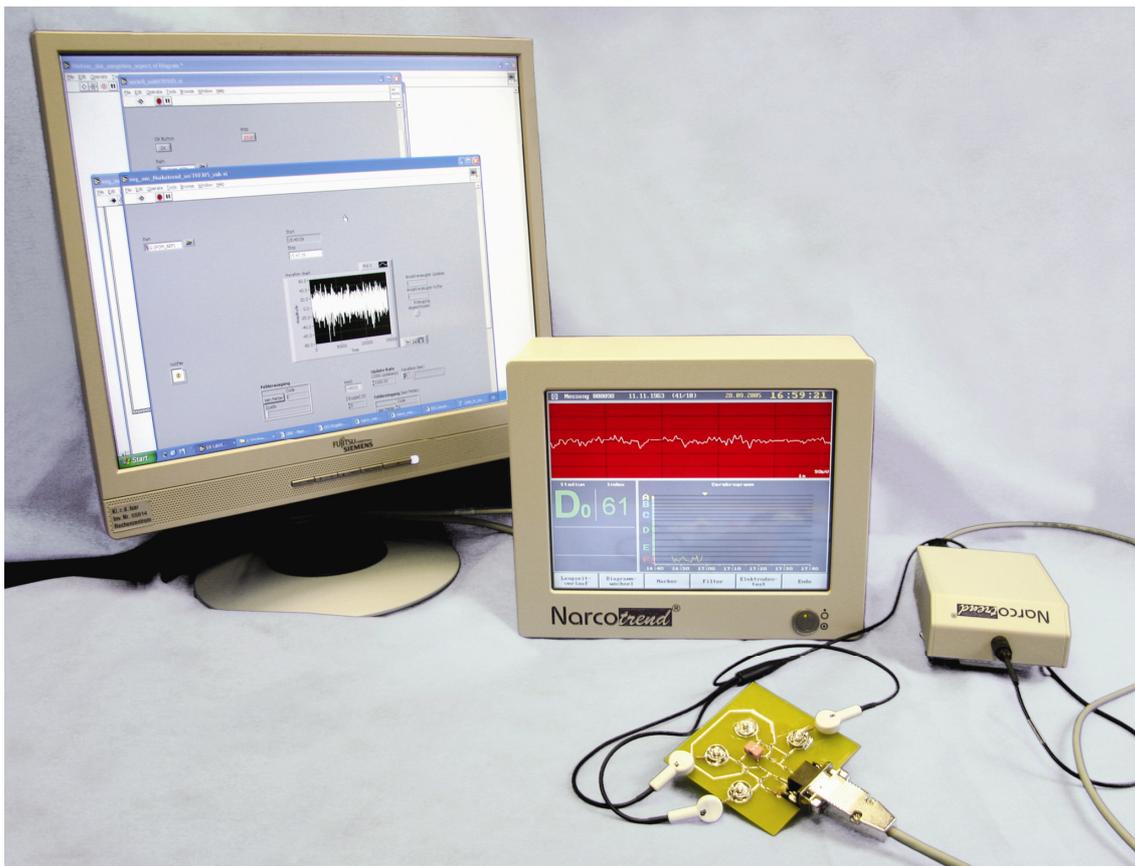
**Tabelle 6:** Fragenkatalog zur Feststellung von Erinnerung

- 
1. Was ist das Letzte, woran Sie sich erinnern, bevor Sie zur Operation eingeschlafen sind?
  2. Was ist das Erste, woran Sie sich erinnern, nachdem Sie aus der Narkose aufgewacht sind?
  3. Erinnern Sie sich an etwas zwischen diesen Zeitpunkten?
  4. Hatten Sie Träume während ihrer Operation?
  5. Was war das Unangenehmste im Zusammenhang mit ihrer Operation?
-

## 3.4 Indizes und Subparameter der Narkosemonitore

### 3.4.1 Indizes

Um aus den aufgezeichneten EEG-Roh-Daten die Indizes der verschiedenen Narkosemonitore zu berechnen, musste das digitale EEG-Signal wieder in ein analoges gewandelt werden. Dieser Umweg war erforderlich, da die Algorithmen zur Berechnung der Indizes nicht offengelegt sind. Hierzu wurde ein EEG-Simulator entwickelt [62], an den die verwendeten Monitore angeschlossen werden konnten (**Abbildung 10**, S.37). Als Software diente LabView 6.i (National Instruments, Austin, TX, USA), LabView Virtual Instrument (National Instruments, Austin, TX, USA) zum Einlesen der digitalen EEG-Roh-Daten und zur analogen Ausgabe an die integrierte Messkarte, sowie ein Treiber für diese Messkarte.



**Abbildung 10:** EEG-Simulator: Über die am unteren Bildrand sichtbaren Kabel werden von einem PC digitalisierte EEG-Roh-Daten eingelesen, die integrierte Messkarte gibt analoge Daten aus. Der EEG-Monitor wird an den Kontakten auf der Vorderseite angeschlossen (hier in Bildmitte der NarcoTrend®).

#### **3.4.1.1 BIS**

Der BIS wurde mit dem Aspect A-2000 –Monitor (Aspect Medical Systems Inc., Newton; MA, USA, BIS-Version 3.4) berechnet. Die Ergebnisse wurden als .txt-Datei auf einem PC gespeichert und zur weiteren Analyse in eine Excel-Datei (Microsoft®, Redmond, WA, USA) konvertiert.

Die Samplingrate dieses BIS-Monitors beträgt 16.384 Hz, das Messintervall 2 s und die Wiederholungsrate 1 s. Als Glättungsrate wurden 15 s eingestellt [3].

#### **3.4.1.2 CSI**

Mit dem CSM (Cerebral State Monitor, Danmeter, Odense, Dänemark) konnte über den EEG-Simulator der CSI bestimmt und auch als .txt- bzw. als Excel-Datei (Microsoft®, Redmond, WA, USA) gespeichert werden.

Für den CSI-Monitor beträgt die Samplingrate 2 kHz, die Wiederholungsrate 1 s. Die Länge des Messintervalls sowie die Glättungsrate sind aus der Betriebsanleitung des Herstellers nicht ersichtlich [1].

### 3.4.2 Subparameter

Einige Subparameter der Indizes wurden offline aus den EEG-Rohdaten errechnet. Diese wurden mit LabView 6.i (National Instruments Inc., Austin, TX, USA) implementiert, als .txt-Dateien ausgegeben und als Excel-Tabelle (Microsoft®, Redmond, WA, USA) gespeichert.

#### 3.4.2.1 Subparameter des BIS

Für die Subparameter des BIS wurden die veröffentlichten Algorithmen [99] verwendet. Da Burst-Suppression-Ratio und Quazi-Suppression vorwiegend tiefe Narkose detektieren (1.4.3.1, S.21), hier aber die Unterscheidung zwischen „wach“ und „bewusstlos“ von Interesse war, wurden nur die spektrale Komponente (1.4.3.2, S.22) Relative-Beta-Ratio und die bispektrale Komponente (1.4.3.3, S.24) Synch-Fast-Slow berechnet:

$$\text{Relative} - \text{Beta} - \text{Ratio} = \log \frac{P_{30-47\text{Hz}}}{P_{11-20\text{Hz}}}$$

**Formel 6:** Die Relative-Beta-Ratio errechnet sich aus der Leistung der Spektren von 30-47 und 11-20 Hz.

$$\text{Synch} - \text{Fast} - \text{Slow} = \log \frac{B_{0,5-47\text{Hz}}}{B_{40-47\text{Hz}}}$$

**Formel 7:** Synch-Fast-Slow ist die bispektrale Komponente des BIS über die Frequenzbänder von 0,5-47 bzw. 40-47 Hz.

P ist hier die Leistung („power“) des angegebenen Frequenzspektrums (**Formel 4**, S.23), B die bispektrale Aktivität (**Formel 5**, S.24).

Als Samplingrate wurde 1 kHz gewählt, das Messintervall betrug 2 s und die Wiederholungsrate 1 s. Zur Glättung der Ränder eines Messintervalls diente ein Hanningfenster.

Für jeden Subparameter sind die Einzelmesswerte über die vergangenen 15 bzw. 30 s gemittelt und als zusätzliche Daten gespeichert worden.

### 3.4.2.2 Subparameter des CSI

Die Algorithmen für die Subparameter des CSI sind von der Firma Danmeter bekannt gegeben [29] und wurden hier verwendet. Wie zum BIS erwähnt (3.4.2.1, S.39), ist die Burst-Suppression hier nicht von Belang, sodass  $\beta$ -Ratio,  $\alpha$ -Ratio und  $(\beta-\alpha)$ -Ratio untersucht wurden.

$$\beta - Ratio = \log \frac{E_{30-42,5Hz}}{E_{11-21Hz}}$$

**Formel 8:** Die  $\beta$ -Ratio errechnet die Relation der Leistung im  $\gamma$ -Band (hier 30-42,5 Hz) zu der im  $\beta$ -Band (hier 11-21 Hz) des EEG.

$$\alpha - Ratio = \log \frac{E_{30-42,5Hz}}{E_{6-12Hz}}$$

**Formel 9:** Die  $\alpha$ -Ratio ermittelt das Verhältnis der Energie von  $\gamma$ - zu  $\alpha$ -Wellen (hier 6-12 Hz).

$$(\beta - \alpha) - Ratio = \log \frac{E_{6-12Hz}}{E_{11-21Hz}}$$

**Formel 10:**  $(\beta-\alpha)$ -Ratio ist der Quotient aus der Leistung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Band.

E ist hier die Leistung („energy“) bzw. Power (1.4.3.2, S.22 und **Formel 4**, S.23) des angegebenen Frequenzspektrums.

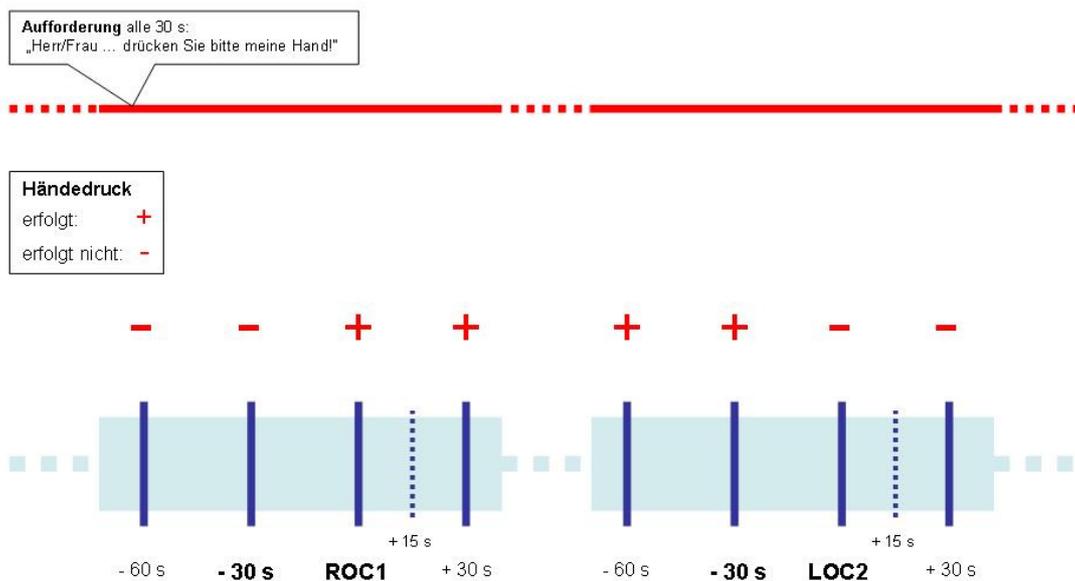
Die Samplingrate wurde auf 1 kHz eingestellt, die Wiederholungsrate auf 1 s. Als Messintervall wurde ein Zeitraum von 10 s gewählt. Im Gegensatz zum BIS wurde keine Fensterung verwendet.

Ebenso wie bei den Subparametern des BIS wurden auch hier gemittelte Werte über 15 s und 30 s errechnet.

## 3.5 Datenanalyse

### 3.5.1 Definition der Ereignisse

Als „wach“ wurden alle Patienten zu den Zeitpunkten ROC1 und ROC2 klassifiziert, das Ereignis, bei dem der Patient erstmals verifizierbar die Hand des Untersuchers drücken kann. Ebenso galt der letzte Händedruck vor dem Bewusstseinsverlust als „Wachheit“, heißt, je 30 s vor LOC1 und LOC2 (LOC1-30s, LOC2-30s). Pro Patient ergeben sich also vier Ereignisse mit Patientenzustand „wach“ (**Abbildung 11**, S.41).



**Abbildung 11:** Definition der Ereignisse: Am Beispiel der Wachheit 1 (ROC1) und der Bewusstlosigkeit 2 (LOC2) sind die zur Auswertung verwendeten Zeitpunkte erläutert. Bei ROC1 und 30 s vor LOC2 ist der Patient „wach“, bei LOC2 und 30 s vor ROC1 ist er „bewusstlos“.

Gleichermaßen erhält man 4 Zeitpunkte mit „bewusstlosen“ Patienten, zum einen die beiden festgestellten Bewusstseinsverluste LOC1 und LOC2, sowie der letzte vom Patienten ausbleibende Händedruck. Dieses Ereignis liegt 30 s vor dem ersten erfolgten Händedruck (ROC1-30 s und ROC2-30 s).

Die Messungen der Übergänge von Wachheit zu Bewusstlosigkeit - und umgekehrt von bewusstlos zu wach - ergaben also je Patient acht Ereignisse, d.h. für 40 Studienteilnehmer insgesamt 320 Zeitpunkte.

Bei den Narkosemonitoren und Subparametern ist davon auszugehen, dass ein „Time-delay“ besteht (5.2, S.60), d.h. ein neu eingetretenes Ereignis „wach“ oder „bewusstlos“ wird erst mit einer gewissen Verzögerung angezeigt [96]. Um diesem Phänomen Rechnung zu tragen, wurden zusätzlich zu den Ereignissen ROC und LOC auch Zeitpunkte 15 s und 30 s nach Eintritt „Wachheit“ (ROC+15 s, ROC+30 s) oder „Bewusstlosigkeit“ (LOC+15 s, LOC+30 s) untersucht. Bei den Messwerten 30 s vor LOC/ROC spielt der „Time-delay“ keine Rolle, da der Patienten-Zustand schon über einen längeren Zeitraum konstant besteht. Diese Datenpunkte wurden hier nicht weiter berücksichtigt.

### **3.5.2 Ausgeschlossene und verwendete Daten**

Einige Datenpunkte mussten aus der Studie aufgrund defekter oder fehlender Struktur ausgeschlossen werden:

Die gesamte Messung eines Patienten war nicht verwertbar, da das aufgezeichnete EEG fehlerhaft war. Es entfallen acht Ereignisse, vier davon „wach“, vier „bewusstlos“.

Bei drei Patienten war das Roh-EEG bezüglich der Messdauer zu kurz, das Aufwachen nach der Narkose wurde nicht aufgezeichnet. Somit entfällt ROC 2 und das Ereignis Bewusstlosigkeit 30 s davor. In der Summe ergeben das sechs fehlende Datenpunkte.

Da zu Beginn der Einleitung eines Studienteilnehmers die Zustände „wach“ bzw. „bewusstlos“ nicht gespeichert wurden, fehlt hier das Ereignis LOC1 und die 30 s vorausgegangene „Wachheit“.

Insgesamt ergeben sich 16 fehlende bzw. defekte Ereignisse, es konnten also nur 304 zur weiteren Berechnung verwertet werden. Aus den Excel-Tabellen der einzelnen Patienten wurden die entsprechenden Ereignisse kopiert und in einer eigenen Excel-Datei zur weiteren Analyse zusammengefasst.

### 3.5.3 Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_K$ )

Aufgrund theoretischer Überlegungen ist die Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_K$ ) zur Prüfung der Güte eines Narkosemonitors im Vergleich zu anderen statistischen Größen von Vorteil ist [129].

Die  $P_K$  ist ein schwellenunabhängiger Parameter, d.h. die Grenze zwischen „wach“ und „bewusstlos“ muss nicht anhand eines Schwellenwertes überprüft werden. Die Datenpunkte zu den Ereignissen „Wachheit“ und „Bewusstlosigkeit“ werden in Bezug auf ihren tatsächlichen Messwert getestet und verglichen.

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit ist ein dimensionsloser Zahlenwert zwischen 0 und 1.

$P_K=1$  besagt in diesem Kontext, dass ein Narkoseparameter „wach“ und „bewusstlos“ zu 100% richtig erfassen kann.

Am ungünstigsten wäre  $P_K=0,5$ , hier ist die Detektion des Patientenzustandes zufallsverteilt, genau wie beim Wurf einer Münze: 50% aller „Wachen“ werden als „wach“, die anderen als „bewusstlos“ angezeigt. Ebenso verhält es sich bei den Patienten, die tatsächlich „bewusstlos“ sind.

$P_K=0$  bedeutet, der Monitor klassifiziert jeden „wachen“ Patienten als „bewusstlos“ und umgekehrt. Trotzdem kann der Parameter verwendet werden, da alle Ergebnisse ins Gegenteil verkehrt werden, ein vom Monitor gekennzeichnete „Bewusstloser“ ist zu 100% „wach“.

Bei  $P_K < 0,5$  ergeben sich folgende Besonderheiten: Abnehmende Parameterwerte bedeuten hier zunehmende „Wachheit“, also flacher werdende Narkose; zunehmende Werte zeigen zunehmende „Bewusstlosigkeit“ an, also tiefer werdende Narkose. Um diesem Zusammenhang Rechnung zu tragen, wurde ein reskalierter  $P_K$ -Wert,  $rP_K := |P_K - 0,5| + 0,5$  eingeführt. Hierdurch wird ein  $P_K < 0,5$  in einen  $rP_K > 0,5$  transformiert, um die Vergleichbarkeit mit den Subparametern bei  $P_K > 0,5$  zu ermöglichen. In dieser Arbeit ist bei  $(\beta - \alpha)$ -Ratio des CSI der  $rP_K$  verwendet worden (4.3.2, S.50).

Die  $P_K$ -Werte für die Indizes BIS und CSI, für deren Subparameter Relative-Beta-Ratio, Synch-Fast-Slow (BIS), sowie  $\beta$ -Ratio,  $\alpha$ -Ratio und  $(\beta-\alpha)$ -Ratio (CSI) wurden mithilfe eines Makros (PKMACRO) in Excel (Microsoft®, Redmond, WA, USA) berechnet. Das Makro wurde von Prof. Warren D. Smith (Biomedical Engineering Program, California State University, Sacramento, CA, USA) zur Verfügung gestellt.

Bei den Indizes BIS und CSI wurden drei verschiedenen  $P_K$ -Werte ermittelt. Einbezogen wurden immer die Zeitpunkte 30 s vor Eintritt eines Ereignisses (ROC/LOC-30 s). Hinzu kam entweder der Indexwert genau bei Eintritt von „Wachheit“ (ROC) / „Bewusstlosigkeit“ (LOC), oder 15 s (LOC/ROC+15 s) bzw. 30 s (LOC/ROC+30 s) nach dem Ereignis.

Die  $P_K$ -Werte der Subparameter wurden auf gleiche Weise berechnet, jeweils für den „nativen“ Parameter (ohne Glättung) und die geglätteten über 15 s und 30 s. Folglich erhält man zu jedem Subparameter neun  $P_K$ -Werte, da, wie für die Indizes, an allen Zeitpunkten ein  $P_K$  berechnet wurde, d.h. z.B. für den „nativen“ Parameter bei LOC/ROC, LOC/ROC+15 s und LOC/ROC+30 s. In jede Berechnung floss ebenfalls LOC/ROC-30 s ein. Bei geglätteten Parametern wurde gleich verfahren.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Demographische Daten

In beiden Patientengruppen SEVO und PRO konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich demographischer Daten und ASA-Status gefunden werden (**Tabelle 7**, S.45).

Kein Patient konnte sich in der postoperativen Befragung (**3.3.5**, S.36 und **Tabelle 6**, S.36) unmittelbar nach dem Eingriff, sowie innerhalb der nächsten 48 Stunden, an eine Phase der Wachheit (im Besonderen ROC1) erinnern.

**Tabelle 7:** Demographische Daten der Patienten

Gruppe	Größe	Gewicht	Alter	Geschlecht	ASA
	[cm]	[kg]	[Jahre]	[ w / m ]	[ 1 / 2 ]
SEVO	172 ± 7	77 ± 14	44 ± 14	8 / 12	12 / 8
PRO	173 ± 11	74 ± 13	42 ± 15	9 / 11	14 / 6

Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Größe, Gewicht, Alter, Geschlecht und ASA-Status in den Patientengruppen SEVO (Sevofluran, Remifentanil) und PRO (Propofol, Remifentanil) gefunden werden. Die Angaben beziehen sich auf den Mittelwert und Standardabweichung bzw. Anzahl der Patienten.

## 4.2 Ergebnisse der Indizes

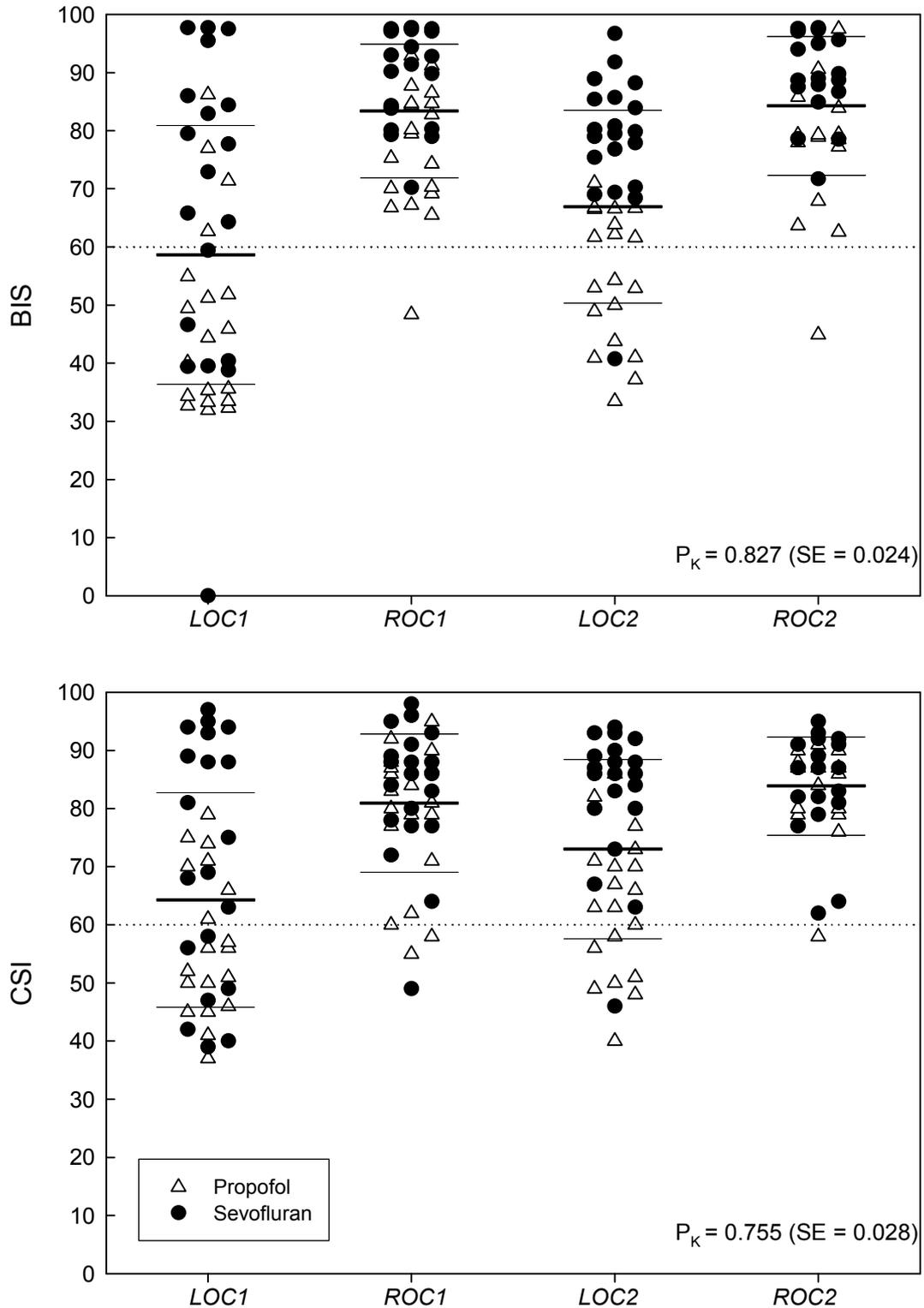
Bei beiden Indizes konnte gezeigt werden, dass beste Ergebnisse der  $P_K$ -Werte zu den Zeitpunkten LOC/ROC+30s erreicht werden:

### 4.2.1 BIS

Für den BIS wurden drei  $P_K$ -Werte ermittelt (**3.5.1**, S. 41. und **3.5.3**, S.43). Zur Berechnung sind immer die Zeitpunkte LOC/ROC-30 s eingeschlossen worden. Zusätzliche Berücksichtigung von LOC/ROC - also der Zeitpunkt genau beim Ereignis „Bewusstlosigkeit“ bzw. „Wachheit“ - ergibt ein  $P_K$ -Wert von  $0,616 \pm 0,032$  (SE, Standard Error). Wurde stattdessen LOC/ROC+15 s verwendet, betrug der  $P_K$ -Wert  $0,726 \pm 0,029$  (SE). Das beste Ergebnis,  $0,827 \pm 0,024$  (SE) konnte bei LOC/ROC+30 s erreicht werden und ist in **Abbildung 12** (S.47) dargestellt.

### 4.2.2 CSI

Drei  $P_K$ -Werte wurden ebenfalls für den CSI ermittelt (**3.5.1**, S.41. und **3.5.3**, S.43). In jede Berechnung gingen die Zeitpunkte LOC/ROC-30 s ein. Wurden zusätzlich LOC/ROC verwendet, ergab sich ein  $P_K$ -Wert von  $0,602 \pm 0,032$  (SE). Ein  $P_K$ -Wert von  $0,710 \pm 0,030$  (SE) errechnete sich bei LOC/ROC+15 s. Der beste  $P_K$ -Wert für den CSI konnte zu den Zeitpunkten LOC/ROC+30 s mit  $0,755 \pm 0,028$  (SE) bestimmt werden. Die Einzelwerte der Messungen sind in **Abbildung 12** (S.47) dargestellt.



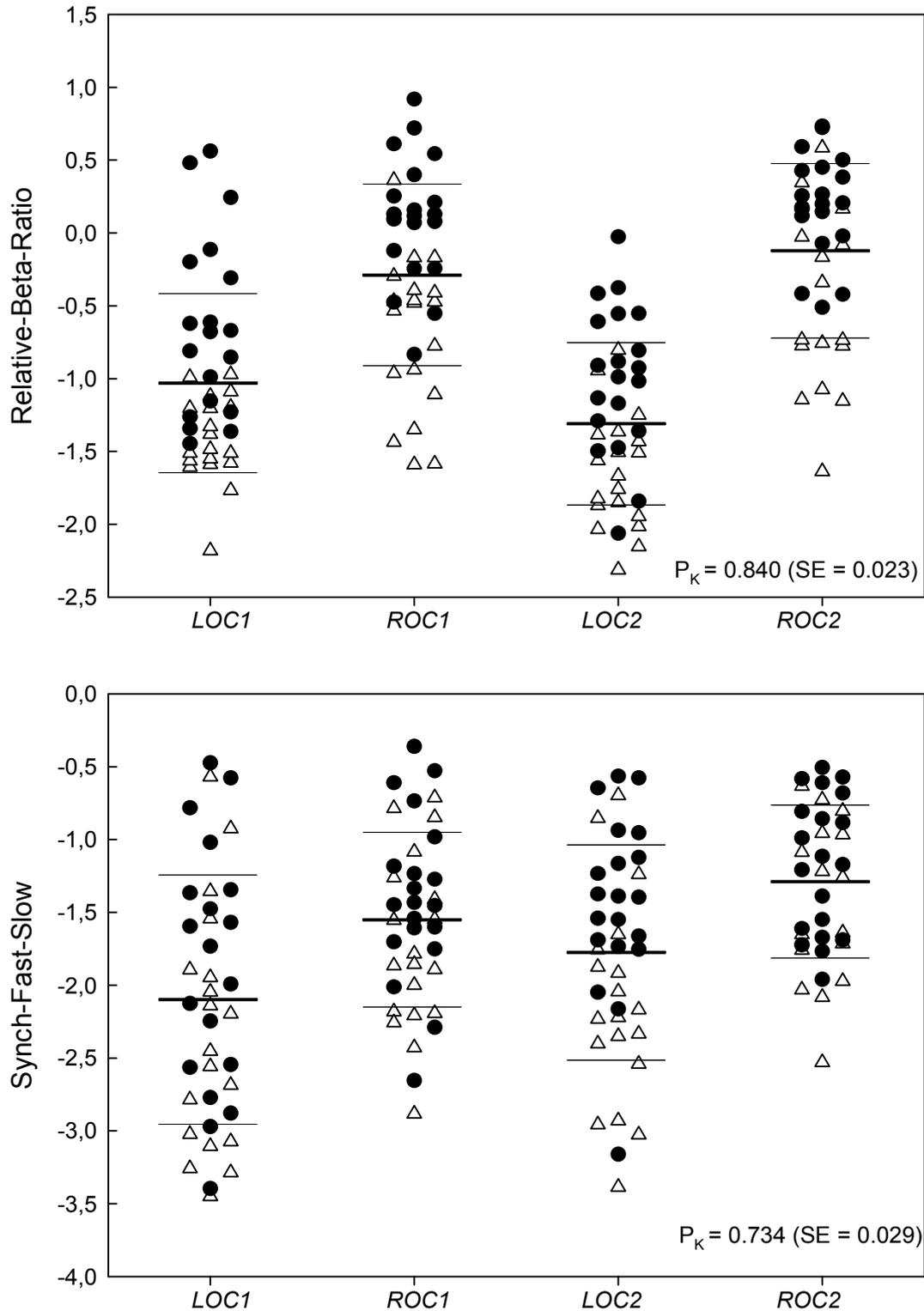
**Abbildung 12:** Einzelwerte des BIS und des CSI bei Bewusstseinsverlust zur Einleitung (LOC1), bei Wachheit nach Unterbrechung der Anästhetikgabe (ROC1), erneutem Bewusstseinsverlust bei Wiederaufnahme der Narkose (LOC2) und Wiedererwachen nach Ende des operativen Eingriffs (ROC2). Patienten der Gruppe PRO sind als leere Dreiecke dargestellt, der Gruppe SEVO als gefüllte Kreise. Der dicke Strich kennzeichnet die Mittelwerte zu jedem Ereignis, der dünne die Standardabweichung. Die gepunktete Linie gibt jeweils die vom Hersteller angegebene Obergrenze für Allgemeinanästhesie wieder.

### 4.3 Ergebnisse der Subparameter

Zum einen konnte für drei der insgesamt fünf Subparameter gezeigt werden, dass jeweils beste Ergebnisse bezüglich der  $P_K$ -Werte bei einer Glättung von 15 s erreicht werden. Andererseits waren ebenfalls wie für die Indizes die höchsten  $P_K$ -Werte bei einer Wahl der Zeitpunkte LOC/ROC+30 s zu finden. So waren die Ergebnisse bei einer Kombination aus beidem, also Mittelung über 15 s und Einschluss der Messpunkte 30 s nach den Ereignissen LOC/ROC, für jeden Parameter die mit der höchsten Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_K$ ). Ausnahmen waren Synch-Fast-Slow des BIS (4.3.1, S.48) und die  $(\beta-\alpha)$ -Ratio des CSI (4.3.2, S.50).

#### 4.3.1 Subparameter des BIS

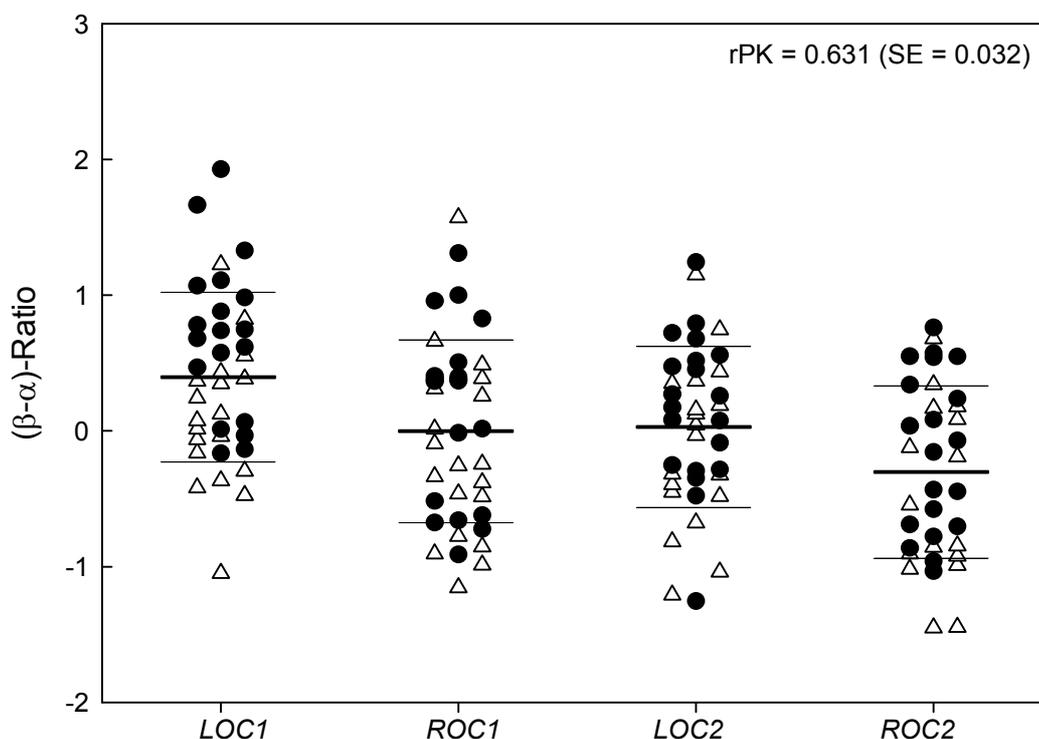
Sämtliche berechneten  $P_K$ -Werte der Subparameter Relative-Beta-Ratio und Synch-Fast-Slow des BIS sind in **Tabelle 8** (S.52) erfasst. Die höchsten Werte wurden zu den Zeitpunkten LOC/ROC+30 s erreicht. Wie auch bei den Indizes erwähnt, sind zur Berechnung aller  $P_K$ -Werten die Zeitpunkte LOC/ROC-30 s eingeschlossen worden (4.2.1, S.46, sowie 3.5.1, S.41. und 3.5.3, S.43). Für die Relative-Beta-Ratio ergab sich bei einer Glättung über 15 s der größte  $P_K$ -Wert von  $0,840 \pm 0,023$  (SE), für die Synch-Fast-Slow  $0,734 \pm 0,029$  (SE), allerdings hier ohne Glättung. Die Einzelwerte dieser Messungen sind in **Abbildung 13** (S.49) dargestellt.



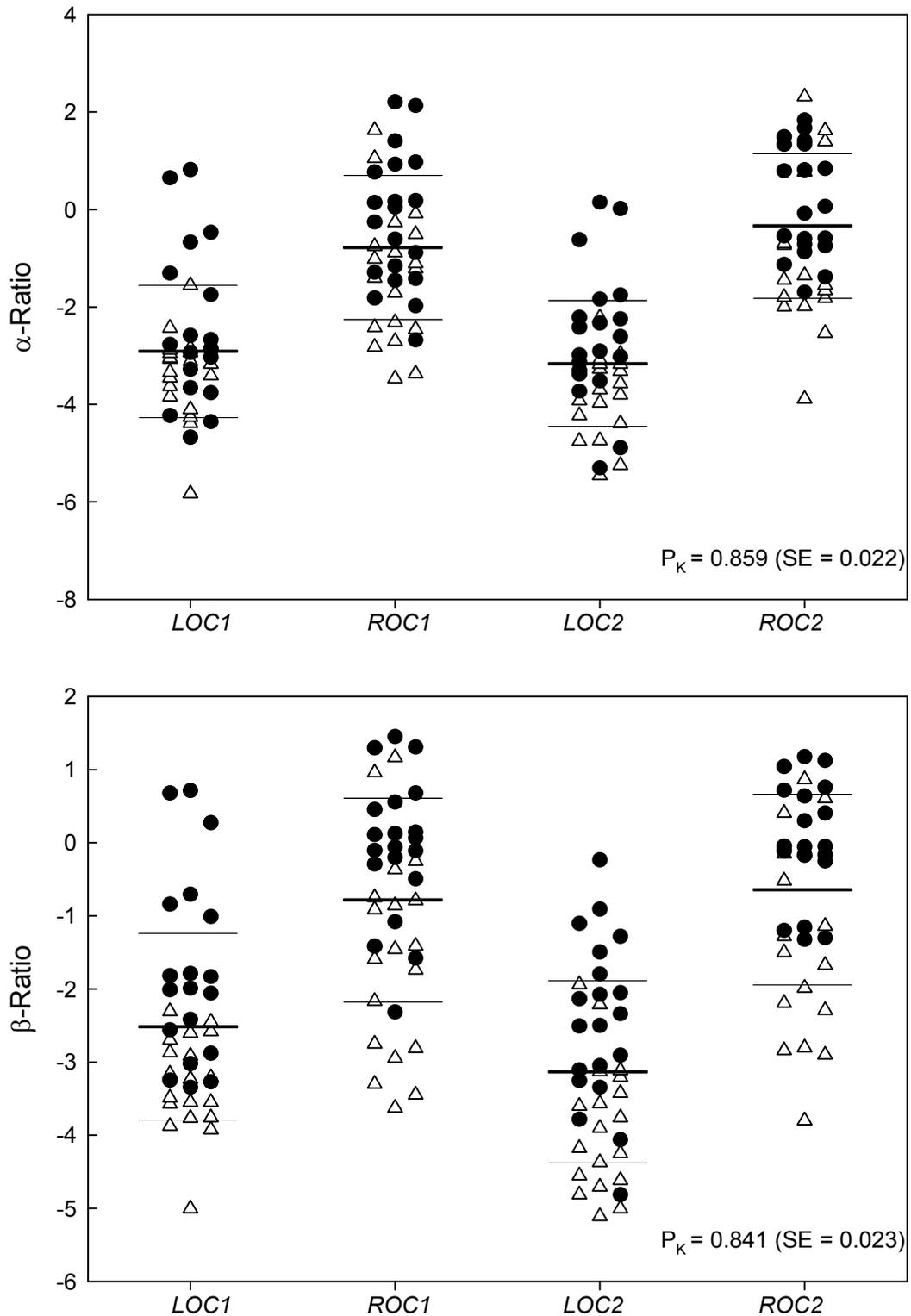
**Abbildung 13:** Einzelwerte der Relative-Beta-Ratio und des Synch-Fast-Slow (beides Subparameter des BIS) bei Bewusstseinsverlust zur Einleitung (LOC1), bei Wachheit nach Unterbrechung der Anästhetikagabe (ROC1), erneutem Bewusstseinsverlust bei Wiederaufnahme der Narkose (LOC2) und Wiedererwachen nach Ende des operativen Eingriffs (ROC2). Patienten der Gruppe PRO sind als leere Dreiecke dargestellt, der Gruppe SEVO als gefüllte Kreise. Der dicke Strich kennzeichnet die Mittelwerte zu jedem Ereignis, der dünne die Standardabweichung.

### 4.3.2 Subparameter des CSI

Die ermittelten  $P_K$ -Werte der Subparameter des CSI,  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $(\beta-\alpha)$ -Ratio sind in **Tabelle 9** (S.53) aufgeführt. Bei  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ratio sind die höchsten  $P_K$ -Werte bei einer Mittelung von 15 s und zu den Messzeitpunkten LOC/ROC+30 s erreicht worden; enthalten sind ebenfalls die Zeitpunkte LOC/ROC-30 s (**4.3.1**, S.48, **4.2.2**, S.46, sowie **3.5.1**, S.41. und **3.5.3**, S.43). Für die  $\alpha$ -Ratio errechnete sich ein  $P_K$  von  $0,859 \pm 0,022$  (SE), für die  $\beta$ -Ratio  $0,841 \pm 0,023$  (SE); die Einzelwerte sind in **Abbildung 15** (S.51) dargestellt. Ausnahme unter den Subparametern des CSI war die  $(\beta-\alpha)$ -Ratio. Da sechs von neun  $P_K$ -Werten  $< 0,5$  ergaben, musste hier häufig die  $rP_K$  verwendet werden. Das beste Ergebnis wurde wiederum bei LOC/ROC+30 s erzielt, allerdings ohne Glättung. Der  $P_K$ -Wert betrug  $0,369 \pm 0,032$ , die  $rP_K$   $0,631$  (**Tabelle 9**, S.53). Die Einzelwerte sind in **Abbildung 14** (S.50) festgehalten.



**Abbildung 14:** Einzelwerte der  $(\beta-\alpha)$ -Ratio (Subparameter des CSI) bei Bewusstseinsverlust zur Einleitung (LOC1), bei Wachheit nach Unterbrechung der Anästhetikgabe (ROC1), erneutem Bewusstseinsverlust bei Wiederaufnahme der Narkose (LOC2) und Wiedererwachen nach Ende des operativen Eingriffs (ROC2). Patienten der Gruppe PRO sind als leere Dreiecke dargestellt, der Gruppe SEVO als gefüllte Kreise. Der dicke Strich kennzeichnet die Mittelwerte zu jedem Ereignis, der dünne die Standardabweichung.



**Abbildung 15:** Einzelwerte der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ratio (beides Subparameter des CSI) bei Bewusstseinsverlust zur Einleitung (LOC1), bei Wachheit nach Unterbrechung der Anästhetikagabe (ROC1), erneutem Bewusstseinsverlust bei Wiederaufnahme der Narkose (LOC2) und Wiedererwachen nach Ende des operativen Eingriffs (ROC2). Patienten der Gruppe PRO sind als leere Dreiecke dargestellt, der Gruppe SEVO als gefüllte Kreise. Der dicke Strich kennzeichnet die Mittelwerte zu jedem Ereignis, der dünne die Standardabweichung.

**Tabelle 8:** Errechnete  $P_K$ -Werte für die Subparameter Relative-Beta-Ratio und Synchron-Fast-Slow des BIS

<b>Subparameter</b>	<b>Glättung</b>	<b>gewählte Zeitpunkte</b>	<b><math>P_K</math>-Wert <math>\pm</math> SE</b>
<b>Relative- Beta- Ratio</b>	<i>keine</i>	LOC/ROC	0,722 $\pm$ 0,029
		LOC/ROC + 15 s	0,795 $\pm$ 0,026
		LOC/ROC + 30 s	0,802 $\pm$ 0,026
	<i>über 15 s</i>	LOC/ROC	0,685 $\pm$ 0,030
		LOC/ROC + 15 s	0,800 $\pm$ 0,026
		LOC/ROC + 30 s	0,840 $\pm$ 0,023
	<i>über 30 s</i>	LOC/ROC	0,632 $\pm$ 0,032
		LOC/ROC + 15 s	0,769 $\pm$ 0,027
		LOC/ROC + 30 s	0,837 $\pm$ 0,023
<b>Synch- Fast- Slow</b>	<i>keine</i>	LOC/ROC	0,663 $\pm$ 0,031
		LOC/ROC + 15 s	0,702 $\pm$ 0,030
		LOC/ROC + 30 s	0,734 $\pm$ 0,029
	<i>über 15 s</i>	LOC/ROC	0,589 $\pm$ 0,033
		LOC/ROC + 15 s	0,686 $\pm$ 0,031
		LOC/ROC + 30 s	0,719 $\pm$ 0,029
	<i>über 30 s</i>	LOC/ROC	0,543 $\pm$ 0,033
		LOC/ROC + 15 s	0,643 $\pm$ 0,032
		LOC/ROC + 30 s	0,703 $\pm$ 0,030

Aufgeführt sind die Subparameter des BIS mit Glättung über 15 s, 30 s, oder ohne Glättung. Zusätzlich zu den Zeitpunkten LOC/ROC-30 s wurden Zeitpunkte LOC/ROC, LOC/ROC+15 s, oder LOC/ROC+30 s zur Berechnung der  $P_K$ -Werte verwendet. Die  $P_K$ -Werte sind als dimensionslose Zahl zwischen 0 und 1 mit Standard Error (SE) angegeben.

**Tabelle 9:** Errechnete  $P_K$ -Werte für die Subparameter  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $(\beta-\alpha)$ -Ratio des CSI

Subparameter	Glättung	gewählte Zeitpunkte	$P_K$ -Wert $\pm$ SE
<b><math>\alpha</math>-Ratio</b>	<i>keine</i>	LOC/ROC	0,726 $\pm$ 0,029
		LOC/ROC + 15 s	0,820 $\pm$ 0,025
		LOC/ROC + 30 s	0,851 $\pm$ 0,023
	<i>über 15 s</i>	LOC/ROC	0,648 $\pm$ 0,032
		LOC/ROC + 15 s	0,795 $\pm$ 0,026
		LOC/ROC + 30 s	0,859 $\pm$ 0,022
	<i>über 30 s</i>	LOC/ROC	0,586 $\pm$ 0,033
		LOC/ROC + 15 s	0,739 $\pm$ 0,029
		LOC/ROC + 30 s	0,837 $\pm$ 0,023
<b><math>\beta</math>-Ratio</b>	<i>keine</i>	LOC/ROC	0,729 $\pm$ 0,029
		LOC/ROC + 15 s	0,804 $\pm$ 0,025
		LOC/ROC + 30 s	0,827 $\pm$ 0,024
	<i>über 15 s</i>	LOC/ROC	0,661 $\pm$ 0,031
		LOC/ROC + 15 s	0,792 $\pm$ 0,026
		LOC/ROC + 30 s	0,841 $\pm$ 0,023
	<i>über 30 s</i>	LOC/ROC	0,607 $\pm$ 0,032
		LOC/ROC + 15 s	0,746 $\pm$ 0,028
		LOC/ROC + 30 s	0,827 $\pm$ 0,024
<b><math>(\beta-\alpha)</math>-Ratio</b>	<i>keine</i>	LOC/ROC	0,536*~0,464 $\pm$ 0,033
		LOC/ROC + 15 s	0,582*~0,418 $\pm$ 0,033
		LOC/ROC + 30 s	0,613*~0,369 $\pm$ 0,032
	<i>über 15 s</i>	LOC/ROC	0,516 $\pm$ 0,033
		LOC/ROC + 15 s	0,547*~0,453 $\pm$ 0,033
		LOC/ROC + 30 s	0,583*~0,417 $\pm$ 0,033
	<i>über 30 s</i>	LOC/ROC	0,547 $\pm$ 0,033
		LOC/ROC + 15 s	0,502 $\pm$ 0,033
		LOC/ROC + 30 s	0,550*~0,450 $\pm$ 0,033

Aufgeführt sind die Subparameter des CSI mit Glättung über 15 s, 30 s, oder ohne Glättung. Zusätzlich zu den Zeitpunkten LOC/ROC-30 s wurden Zeitpunkte LOC/ROC, LOC/ROC+15 s, oder LOC/ROC+30 s zur Berechnung der  $P_K$ -Werte verwendet. Die  $P_K$ -Werte sind als dimensionslose Zahl zwischen 0 und 1 mit Standard Error (SE) angegeben.  $P_K$ -Werte mit der Kennzeichnung (\*) sind  $rP_K$ -Werte, mit  $rP_K = |P_K - 0,5| + 0,5$ .

## 5. Diskussion

In die vorliegende Studie wurden 40 erwachsene Patienten - ASA-Status I & II - eingeschlossen, die sich einem elektiven chirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie unterzogen. Untersucht wurde die Fähigkeit des BIS und des CSI zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit dieser Patienten zu unterscheiden. Weiterhin wurden einige Subparameter des BIS - Relative-Beta-Ratio und Synch-Fast-Slow (**3.4.2.1**, S.39) – bzw. des CSI -  $\beta$ -Ratio,  $\alpha$ -Ratio und  $(\beta-\alpha)$ -Ratio (**3.4.2.2**, S.40) – berechnet und ebenfalls auf diesen Endpunkt hin geprüft.

Im Folgenden sollen einige mögliche Kontroversen dieser Untersuchung diskutiert werden und die Abgrenzung zu vergleichbaren Studien erfolgen. Im Besonderen sind dies: die schwerlich zu befriedigende Definition des Endpunktes Wachheit bzw. des Bewusstseins in Allgemeinanästhesie (**5.1**, S.55), Einfluss von Opiaten auf BIS und CSI (**5.3**, S.63), das Phänomen des „Time-delay“ (**5.2**, S.60), die Relevanz von Muskelaktionspotentialen der Schädeloberfläche für das EEG-basierte Narkosetiefe-Monitoring (**5.4**, S.65) und mögliche Erklärungsansätze für die unterschiedlichen Ergebnisse der jeweiligen Subparameter und Indizes (**5.5**, S.70). Abschließend soll der Vergleich gegenüber anderen Systemen zur Überwachung der Narkosetiefe erfolgen (**5.6**, S.73).

Es sei vorbemerkt darauf hingewiesen, dass es v.a. zum BIS eine Vielzahl an Studien mit verschiedenen Endpunkten gibt, die keine unmittelbaren Aussagen zur Fähigkeit des Monitors liefern, wie gut dieser intraoperative Wachheit erkennen kann. Dazu gehören u.a. Untersuchungen zur Korrelation des Index mit Anästhetikakonzentrationen, sowie Einsparung von Anästhetika und Optimierung von Aufwachzeiten durch BIS-Monitoring.

Ein Vergleich mit den Ergebnissen der hier durchgeführten Arbeit soll nur für solche Studien durchgeführt werden, die einen ähnlichen Ansatz verfolgen, ein Narkosestadium zu erreichen, das intraoperative Wachheit simulieren kann und das Verhalten der Indizes und der Subparameter in diesem Bereich zu untersuchen.

## 5.1 Definition des Endpunktes Wachheit

Alle Studien zur Detektion von Wachheit unter Allgemeinanästhesie bergen das Problem der Definition eines Goldstandards [53]. Laut „Practice Advisory for Intraoperative Awareness“ der ASA wird Bewusstsein als Zustand bezeichnet, in dem ein Patient fähig ist Informationen aus seiner Umgebung zu verarbeiten [5].

### 5.1.1 Isolierte Unterarmtechnik

In dieser Studie wird der auf Aufforderung durchgeführte Händedruck als Wachheit bzw. vorhandenes Bewusstsein definiert. Bei Anwendung von Muskelrelaxantien muss die entsprechende Hand vom Blutkreislauf ausgeschlossen werden, damit die neuromuskuläre Funktion erhalten bleibt. Diese Methode wird als isolierte Unterarmtechnik bezeichnet (**1.4.2**, S.20 und **3.3.2**, S.34) [105, 106, 132].

Es fällt auf, dass bei vielen Patienten ein Bewusstseinsverlust (LOC) eintritt, obwohl beim BIS bzw. CSI Werte über 60 angezeigt werden (**Abbildung 12**, S.47). Viel gravierender ist jedoch, dass zwei Patienten unter Propofol bei Wiederkehr des Bewusstseins, angezeigt durch den ersten erfolgten Händedruck auf Aufforderung, einen BIS < 60 aufwiesen – zum Zeitpunkt ROC1 und ROC2 je einer. Bei einem CSI-Wert unter 60 finden sich sogar drei Patienten der Gruppe PRO sowie ein Patient der Gruppe SEVO, die als wach klassifiziert werden mussten - davon nur einer bei ROC2. In einer identisch durchgeführten Studie anhand der BIS-Version 3.3 wurden sogar neun Fälle mit erfolgtem Händedruck bei Index-Werten im eigentlich empfohlenem Bereich von 40-60 gefunden [112]. Weiterhin wurde gezeigt, dass acht von 20 Patienten unter Allgemeinanästhesie, mit unmittelbar zuvor gemessenem BIS zwischen 50 und 60, nach erfolgter Intubation auf Aufforderung die Hand des Untersuchers drücken [118]. Anschließend gemessene Werte waren allerdings nur in einem Fall niedriger 60. Es wurde Propofol und Alfentanil zur Einleitung verwendet. Im Gegensatz dazu wurde in einer Arbeit an 40 Patienten nach Gabe von Propofol oder Thiopental kein wacher Patient mit BIS < 58 anhand der isolierten Unterarmtechnik gefunden, für Werte unter 65 wurde eine Wahrscheinlichkeit von 5% errechnet, innerhalb der nächstens 50 s wieder zu erwachen [42].

Hier liegt die Vermutung nahe, dass der BIS eher als Wahrscheinlichkeitsfunktion verstanden werden muss, denn als absoluter Messwert. Der BIS scheint eher als monotoner Parameter konstruiert worden zu sein, denn als Schwellenwert (5.1.2, S.57) [48].

Interessant ist, dass bei keinem Patienten der vorliegenden Studie in der postoperativen Nachbefragung mittels Fragenkatalog nach Brice [21] (**Tabelle 6**, S.36) explizite Erinnerung eruierbar war. Während der Wachheit mit erfolgtem Händedruck auf Aufforderung scheint also das Arbeitsgedächtnis intakt zu sein, eine Speicherung im Langzeitgedächtnis findet wahrscheinlich nicht statt. Es konnte gezeigt werden, dass zeitlich limitierte Wachepisoden, mit der Fähigkeit Kommandos wie z.B. zum Händedruck zu befolgen, nicht erinnert werden [36]. Bislang wurde bei Anwendung der isolierten Unterarmtechnik zur Detektion von intraoperativer Wachheit nur von einem Fall mit bewusster Erinnerung berichtet [105]. Berücksichtigt man jedoch die Ergebnisse der Nachuntersuchung [64] o.g. (1.2.2.2, S.12) Multicenterstudie zur Inzidenz von Awareness [108], stellt sich die Frage, ob die hier durchgeführte Befragung unmittelbar und 48 h postoperativ Patienten übersieht, die sich erst mit gewisser Latenz – bis zu 2 Jahren [64] - an intraoperative Wachheit erinnern. Im Gegenzug allerdings wird bei dem hier gewählten Vorgehen das Risiko zur Induktion von "False Memory" reduziert (1.3.2, S.15). Da die Wachheitsphase ausschließlich vor dem chirurgischen Stimulus lag und engmaschiger verbaler Kontakt zum Patienten aufrechterhalten wurde, fiel die Entscheidung gegen spätere Nachbefragungen.

### 5.1.2 Observer's Assessment of Sedation and Alertness – Score (OAAS)

Häufig gebräuchlich zur klinischen Detektion der Narkosetiefe, neben der isolierten Unterarmtechnik, ist auch der OAAS-Score (Observer's Assessment of Alertness and Sedation –Score) [25], meist in einer modifizierten Form (**Tabelle 10**, S.57) [48, 50, 52, 53]. Die Ansprechbarkeit des Patienten auf Stimuli unterschiedlicher Intensität wird hier auf einer Skala von 0-5 abgebildet. Der Bereich zwischen 5 und 3 stellt die abnehmende Reaktion auf verbale Aufforderung, 2 und 1 die Ansprechbarkeit auf physische Reize, sowie 0 das Ausbleiben von Reaktionen auf schmerzhaft stimuli dar.

**Tabelle 10:** Observer's Assessment of Alertness and Sedation –Score (OAAS) in modifizierter Form (nach [53])

Score	Ansprechbarkeit
5	prompte Antwort auf namentliche Ansprache in normaler Lautstärke
4	träge Antwort auf namentliche Ansprache in normaler Lautstärke
3	antwortet nur auf laute und / oder wiederholte namentliche Ansprache
2	antwortet nur auf leichtes Schütteln oder Stoßen
1	antwortet nur auf schmerzhaften Stimulus
0	keine Antwort auf schmerzhaften Stimulus

Der OAAS-Score stellt eine graduelle Beziehung zwischen der Ansprechbarkeit auf Reize unterschiedlicher Intensität und Sedierungs- / Narkosetiefe her.

Der Nachteil dieser Skala liegt darin, dass ein Kontinuum der Narkosetiefe suggeriert wird, aber verschiedene Komponenten der Allgemeinanästhesie vermischt werden (**Abbildung 1**, S.7). Eine Reaktion auf Schmerzreize, wie bei OAAS-Score 1 und ggf. 2, unterscheidet nicht klar zwischen zu geringer Analgesie- und Hypnosetiefe. Wie weiter oben erwähnt, ist eine motorische Reaktion auf Schmerzreize kein Zeichen einer cerebralen, sondern einer spinalen Dämpfung (**1.4.1.2**, S.19) [12, 98]. Bei näherer Betrachtung spielt also das mögliche Vorhandensein einer somatomotorischen Areflexie eine zusätzliche Rolle, z.B. auch bei Anwendung von Muskelrelaxantien.

Eine unlängst durchgeführte Untersuchung zum BIS XP (Version 4.0) und CSI ergab  $P_K$ -Werte von 0,93 bzw. 0,92 für die Vorhersagewahrscheinlichkeit des OAAS-Score durch den jeweiligen Index unter Gabe von Propofol und Fentanyl [52]. Bei Verabreichung zunehmender Konzentrationen von Sevofluran konnte in einer anderen Studie ein  $P_K$  von 0,945 für den BIS errechnet werden [61]. Bei Gabe von Propofol und Remifentanyl wurde für den OAAS-Score ein  $P_K$  von lediglich 0,89 ermittelt. Zum einen ist offensichtlich, dass der Vergleich von  $P_K$ -Werten über den gesamten OAAS-Score, mit solchen, die ausschließlich durch vorhandenen bzw. nicht vorhandenen Händedruck definierten, grundsätzlich schwer möglich ist. Andererseits bietet sich ein Erklärungsansatz zum besseren Abschneiden des BIS in einer Studie mit stufenweiser Zunahme der Narkosetiefe nach OAAS im Vergleich zum hier durchgeführten Wechsel von Wachheit und Bewusstlosigkeit darin, dass der BIS-Algorithmus u.a. mit dem Ziel konstruiert wurde, einen monotonen Verlauf über alle Narkosestadien wiederzugeben [48]. Bei vergleichbarem  $P_K$ -Wert des CSI ist diese Vermutung ebenfalls nahe liegend.

Bleibt die Reaktion auf Ansprache aus, ist laut OAAS der Score 2 erreicht. Dieser Übergang von 3 nach 2 ist dem erstmaligen Ausbleiben eines Händedrucks, wie hier durchgeführt, vergleichbar. Interessant ist, dass sich in der erwähnten Studie [52] die gemessenen Indexwerte des CSI zwischen OAAS 2 und 3 nicht signifikant unterschieden. Dies kann u.a. die niedrigen  $P_K$ -Werte des CSI von 0,602 bei unmittelbar eingetretenen Bewusstlosigkeit bzw. Wachheit (LOC/ROC) und von 0,755 nach einer Latenz von 30 s (LOC/ROC+30 s) in der vorliegenden Arbeit erklären (**4.2.2**, S.46).

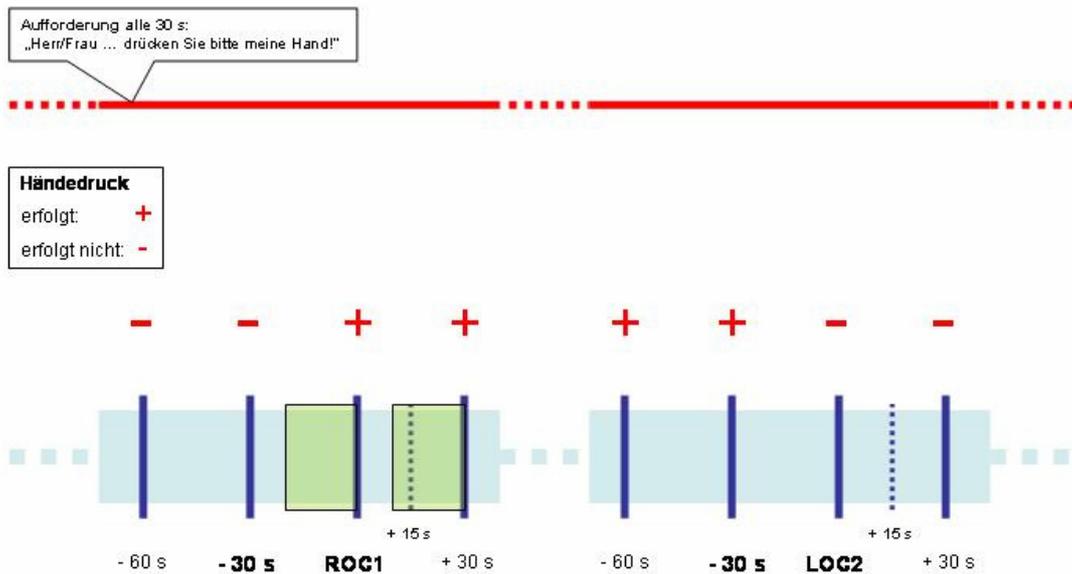
Der Übergang von OAAS-Score 3 nach 2 wurde in einigen Studien zum BIS (Version 3.0) als Bewusstseinsverlust definiert [22, 48]. Für Propofol ergab sich ein  $P_K$  von 0,976, für Isofluran von 0,959 [48], bei kombinierter Gabe von Propofol und Remifentanyl von 0,94 [22]. Im Vergleich dazu sind die hier errechneten Werte für den BIS (Version 3.3) von 0,616 bei LOC/ROC und 0,827 bei LOC/ROC+30 s – unter Einschluss beider Gruppen SEVO und PRO – deutlich niedriger (4.2.1, S.46). Ein entscheidender Unterschied zwischen der vorliegenden und den genannten Untersuchungen ist, neben der unterschiedlichen Definition von Wachheit, auch das Vorgehen bzgl. der Anästhetika-Applikation. Bei jenen wurde stufenweise ein steady-state der Medikamentenkonzentration erzielt. Erst nach einer gewissen Äquilibrationszeit wurde dann der klinische Endpunkt gemessen und mit dem entsprechenden Indexwert verglichen. Im Gegensatz dazu wurde hier durch zunehmende Anästhetikagabe ohne Zwischenstufen der Bewusstseinsverlust erzielt (LOC1 und LOC2) und durch Unterbrechung der Zufuhr das Wiedererwachen (ROC1 und ROC2) erreicht. Auf diese Weise ergab sich folglich ein schneller Wechsel der Zustände bei Narkoseeinleitung, teilweise mit Zeitabständen von nur 1-2 min zwischen ROC1 und LOC2. Dabei wird der sog. Time-delay der beiden Monitore relevant.

## 5.2 Time-delay von Narkosetiefe-Indizes

Hierunter versteht man die zeitliche Latenz zwischen Wechsel des Patientenzustandes – hier wach / bewusstlos - und dessen Anzeige durch den Monitor. Führt man sich die Funktionsweise z.B. des BIS vor Augen, wird dieser Effekt verständlich. Laut Angabe des Herstellers beträgt das Messintervall 2 s [3], d.h. Daten aus den vergangenen 2 s dienen zur Berechnung der Subparameter. Wählbar ist dann eine Glättungsrate von 15 oder 30 s – hier erstere (**3.4.1.1**, S.38) -, was bedeutet, dass die errechneten Werte der Subparameter aus diesem Zeitfenster gemittelt werden. Im vorliegenden Fall beinhaltet der angezeigte Indexwert also Daten aus einem Zeitraum von 17 s. Wenigstens diese Dauer muss man annehmen, bis der Monitor ausschließlich passende Messwerte nach Änderung des Patientenzustandes einkalkuliert. Beim CSI sind bisher vom Hersteller keine offiziellen Angaben bezüglich Messintervall und Glättungsrate getroffen worden. Aus diesem Grund wurde bei allen Subparametern beider Indizes neben der einfachen Berechnung ohne Glättung auch eine Mittelung über 15 bzw. 30 s durchgeführt, um in dieser Hinsicht vergleichbare Datensätze zu erhalten (**3.4.2**, S.39).

Anhand der vorliegenden Studie bedeutet das konkret (**Abbildung 16**, S.61): Der Zeitpunkt des ersten Wiedererwachens (ROC1) des Patienten ist definiert durch den ersten erfolgten Händedruck, 30 s zuvor hat er auf Aufforderung noch nicht reagiert. Unklar ist, wann innerhalb dieses Zeitfensters die Wachheit tatsächlich eingetreten ist, d.h. nur EEG-Daten bis ROC1-30s sind sicher vom bewusstlosen Patienten und alle nach ROC1 vom wachen. Messungen zwischen diesen Zeitpunkten sind nicht definiert und dadurch bei der Auswertung mit Unsicherheit behaftet. Nimmt man nun für die untersuchten Monitorsysteme BIS und CSI einen Time-delay von 15- 30 s an, so bedeutet das, dass Indexwerte, die bei ROC1 angezeigt werden, ausschließlich Daten aus dem unsicheren Zeitraum einkalkulieren. Um also gesicherte Indexwerte des wachen Patienten zu erhalten, müssen Zeitpunkte mindesten 15 s, besser 30 s, nach ROC1 verwandt werden, um nur eindeutig definierte EEG-Messbereiche mit einzubeziehen. Hiermit erklärt sich, warum sämtliche  $P_K$ -Werte der Indexwerte BIS und CSI in der vorliegenden Studie umso besser abschneiden, je größer der zeitliche Abstand von LOC/ROC gewählt wird. Bei LOC/ROC+30s errechnete sich für den BIS ein  $P_K$  von 0,827, für den CSI von 0,755.

Eine Untersuchung an artifiziiellen EEG-Signalen zeigte jedoch weit größere Dimensionen für den Time-delay dieser Narkosetiefe-Monitore [96]: Für den BIS wurden Zeiträume von 14-66 s, für den CSI sogar zwischen 7 und 155 s gefunden, bis sich der Index auf das korrespondierende Signal der jeweils simulierten Narkosetiefe einstellen konnte. Dies erklärt gut, warum  $P_K$ -Werte in Studien, bei denen ein „steady-state“ der Anästhetikakonzentrationen abgewartet wird, wesentlich höher ausfallen [22, 48, 52, 61], als solche mit schnellem Wechsel zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit [112], wie es auch in der vorliegenden Arbeit zu beobachten ist. Zudem kann hiermit das im Vergleich schlechtere Abschneiden des CSI erläutert werden, denn scheinbar ist bei diesem Monitor der Time-delay größer, als beim BIS [96].



**Abbildung 16:** Time-Delay von Narkosetiefe-Monitoren: Gezeigt ist die Definition von Wachheit und Bewusstlosigkeit im vorliegenden Studiendesign durch erfolgten (+) bzw. nicht erfolgtem (-) Händedruck auf Aufforderung. Ausgewählt ist der Abschnitt des ersten Wiedererwachens (ROC1) und des zweiten Bewusstseinsverlusts (LOC2). Grün eingefärbt ist ein hypothetisch angenommener Time-delay zwischen 15 s und 30 s. Der angezeigte Indexwert bei ROC1 berechnet sich aus Messwerten zwischen ROC1-30s und ROC1. In diesem Zeitraum ist der Patientenzustand wach / bewusstlos nicht eindeutig definierbar. Bei ROC1+30s sind sämtliche, in den aktuellen Indexwert eingeflossenen, EEG-Daten vom wachen Patienten.

Ist darüber hinaus der Abstand zwischen unterschiedlichen Bewusstseinszuständen (ROC/LOC) relativ kurz, hat der entsprechende Monitor nur wenig Zeit sich auf den geänderten Patientenzustand „einzupendeln“, bevor der nächste Wechsel eintritt.

Nicht von Bedeutung ist dieser Zusammenhang für das hier gezeigte Studiendesign bei ROC2, dem vollständigen Aufwachen zur Ausleitung, denn davor liegt der chirurgische Eingriff, mit langem „steady-state“. Vermutlich nur marginal relevant ist dieser Effekt beim Übergang von LOC1 zu ROC1, da hier die Intubation durchgeführt wurde, also ebenfalls ein gewisser Zeitabstand vorhanden ist. Zwischen ROC1 und LOC2 war in dieser Untersuchung keine konstante Dauer vorgesehen, was dazu führte, dass teilweise nur 1-2 min verstrichen. Dies erzeugt bildlich gesprochen eine „Verwischung“ von wachen und bewusstlosen Patientenzuständen. Kaum erfasst der Index - mit gewisser Latenz - ausschließlich Messwerte vom EEG des wachen Patienten, folgt wiederum der Übergang in die Bewusstlosigkeit. Gerade beim CSI zeigt sich, anhand o.g. Untersuchung künstlicher Signale [96], ein Time-delay von 53-58 s bei abnehmenden Indexwerten um 60, was laut Hersteller der oberen Schwelle für Allgemeinanästhesie entspräche [1]. Für den BIS wurde hier lediglich ein Time-delay von 16 s gemessen [96]. Hierdurch erklärt sich wiederum das bessere Abschneiden des BIS gegenüber dem CSI im vorliegenden Studiendesign.

Es lässt sich also schließen, dass die untersuchten Monitore durch schnelle Wechsel der Narkosetiefe an die Grenzen ihrer Kalkulationsfähigkeit gelangen und somit niedrigere  $P_K$ -Werte im Vergleich zu anderen Studien erklärbar sind. Zur Rechtfertigung muss erwähnt werden, dass gerade die Durchführung flacher Narkosen, an der Schwelle von Wachheit und Bewusstlosigkeit, für das Auftreten von Awareness prädestiniert scheint. In dieser Arbeit wird genau dieser Bereich erfasst, die raschen Übergänge von Wachheit zu Bewusstlosigkeit und umgekehrt sind somit praxis-näher.

## 5.3 Einfluss von Opiaten

### 5.3.1 Veränderungen im Roh-EEG

Opiate zeigen einen dosis- und zeitabhängigen Effekt auf das EEG. Mit zunehmender Dosis folgt auf den Verlust der  $\beta$ -Aktivität (12-20 Hz) eine Abnahme der Frequenz mit Überwiegen von  $\alpha$ - (8-12 Hz) bis hin zu  $\delta$ -Wellen (< 4 Hz) [38, 123, 124]. Im Gegensatz zu den Anästhetika - volatil bzw. intravenös verabreicht - zeigt sich bei Opiaten ein sog. Ceiling-Effekt, d.h. steigende Konzentrationen erzeugen über die beschriebene Frequenzabnahme hinaus keine Burst-Suppression-Muster oder Isoelektrizität [26]. Bei Fentanyl scheint zusätzlich eine gewisse Latenz zwischen Plasmakonzentration und EEG-Effekt zu bestehen [124]. Betrachtet man in diesem Kontext die Algorithmen der Subparameter von BIS (3.4.2.1, S.39) und CSI (3.4.2.2, S.40) ist klar, dass sich unter Gabe von Opiaten die ausgegebenen Indexwerte verändern müssen, da bei beiden Monitoren das  $\gamma$ - (> 20 Hz) und  $\beta$ -Frequenzband einen wesentlichen Anteil zur Kalkulation beitragen.

### 5.3.2 BIS und CSI unter Gabe von Opiaten

Es gibt zwei mögliche Ansätze, den Einfluss von Opiaten auf Narkosetiefemonitore zu beurteilen: Einerseits kann der Effekt auf den Indexwert bei Patienten unter alleiniger Gabe gemessen werden. Hierbei wurde zu Fentanyl und Alfentanil gezeigt, dass BIS-Werte um 40 erreicht werden können, ohne dass ein Bewusstseinsverlust eintritt [17, 48]. Bei Indexwerten unter 75 waren nur 48% der Patienten nach 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Fentanyl bewusstlos, wurde vorab zusätzlich Propofol (0,5 mg/kg) gegeben, waren es 86%.

Zum anderen kann unter konstanter Verabreichung eines Anästhetikums die Dosis eines Opiats variiert und dessen Auswirkung auf den Index beobachtet werden. Es konnte auf diese Art gezeigt werden, dass BIS-Werte, bei denen 50% der Studienpatienten bewusstlos sind, signifikant niedriger sind, wenn Propofol mit Placebo gegeben wird, im Vergleich zu Propofol in Kombination mit einem Opiat [77]. Die  $P_K$ -Werte für die Unterscheidung zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit – definiert durch OAAS < 3 - lagen jedoch in der Placebo-Gruppe bei 0,954, im Vergleich zu 0,967 bis 0,977 bei Gabe von Opiaten [77].

Im Gegensatz dazu ergab eine weitere Untersuchung einen  $P_K$ -Wert von 0,952 für den BIS bei alleiniger Gabe von Propofol; unter Kombination von Propofol und Alfentanil wurde ein  $P_K$  von 0,937 errechnet [51].

In einer Studie mit der BIS-Version 3.3 wurden, in einem zum vorliegendem identischen Studiendesign, Gruppen nicht nur durch Anwendung von Sevofluran oder Propofol gebildet, sondern auch durch Dosis von Remifentanil definiert [112]. Die kontinuierliche Infusion betrug entweder  $< 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  oder  $> 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Es konnte dort kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Konzentration von Remifentanil und den  $P_K$ -Werten herausgearbeitet werden. Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Studie auf eine derartige Unterteilung der Gruppen verzichtet.

Betrachtet man die Ergebnisse o.g. Untersuchungen am BIS [22, 48, 77] und erste Studien am CSI [8], unter Einschluss der Gabe von Opiaten, wird ersichtlich, dass die hier durchgeführte Verabreichung von Remifentanil nicht ursächlich für die im Vergleich niedrigeren  $P_K$ -Werte sein kann. Wichtig zu erwähnen ist jedoch, dass das Ausbleiben einer motorischen Reaktion auf einen Schmerzreiz durch Gabe von Opiaten, die Aussagequalität eines EEG-basierten Narkosetiefemonitors erheblich beeinträchtigen kann, wenn die – an sich schon problematische (1.4.1.2, S.19) - Definition des Bewusstseinsverlusts unter Studienbedingungen hierüber stattfindet [53, 126]. Auch aus diesem Grunde rechtfertigt sich die hier durchgeführte Unterscheidung von Wachheit und Bewusstlosigkeit über erfolgten bzw. nicht erfolgten Händedruck (5.1, S.55).

## **5.4 Muskelaktionspotentiale und EEG-basiertes Monitoring der Narkosetiefe**

Im Folgenden soll der Einfluss von Muskelrelaxantien auf EEG-basierte Narkosetiefemonitore erläutert werden (5.4.1, S.65). Obwohl Effekte von Muskelrelaxantien in dieser Studie nicht explizit untersucht wurden und die Auswirkungen des hier verabreichten Succinylcholins aufgrund dessen geringer Halbwertszeit (ca. 3 min) auf das gemessene EEG vermutlich nur marginal sind, soll auf dieses Thema genauer Bezug genommen werden. Grund dafür ist v.a. die für das neurophysiologische Monitoring des Gehirns relevante Überschneidung von Wellen im  $\beta$ - und  $\gamma$ - Spektrum des EEG mit Muskelaktionspotentialen der Skalpoberfläche (5.4.2, S.67).

### **5.4.1 Einfluss von Muskelrelaxantien auf den BIS**

Um den Einfluss des M. frontalis auf den BIS zu untersuchen, wurde in einer Studie das EMG submental gemessen, um indirekt ein „gereinigtes“ Signal zu erhalten [128]. Hier zeigte sich, dass das EEG-Signal um den Faktor 10- bis 100-mal stärker ist, als das submentale EMG. Es wurde geschlossen, dass der Einfluss des M. frontalis auf den BIS eher zu vernachlässigen sei, mit der Einschränkung, dass bei einer Untergruppe der Patienten höhere EMG- als EEG-Amplituden gemessen wurden. Gestützt wird diese These durch eine Untersuchung an Freiwilligen unter anästhetischer Konzentration von Propofol [49]. Hier wurde für die BIS-Version 3.3 gezeigt, dass die Gabe von Mivacurium keinen Einfluss auf Index-Werte hat.

Kontrovers erscheinen Ergebnisse einer Studie an Patienten in Allgemeinanästhesie unter Propofol und Remifentanyl [66]. Es konnte gezeigt werden, dass BIS-Werte (BIS-Version 3.11) während „steady-state“-Bedingungen nach einem Bolus von Atracurium (0,5 mg/kg) signifikant niedriger waren als vor der Gabe. Weiterhin war die Abnahme des Indexwertes signifikant größer im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Ergänzt werden diese Ergebnisse durch Fallberichte, die dokumentieren, dass BIS-Werte durch EMG-Aktivität ansteigen können [23].

Das Verhalten des BIS auf Gabe von Muskelrelaxantien unter Propofol/Remifentanyl scheint zudem abhängig von der verwendeten Version zu sein. Die Verabreichung von Mivacurium führt bei der BIS-Version 3.4 zu einem Anstieg, bei der neuesten Auflage des BIS (BIS-XP) zum Abfall der Indexwerte, beides jedoch nicht statistisch signifikant [28].

Erschreckend ist die Vorstellung, dass beim wachen Patienten durch Gabe von Muskelrelaxantien eine Änderung des BIS auftreten kann. Genau dieses Szenario wurde durch eine eher makaber anmutende Studie demonstriert, Freiwillige waren die Autoren selbst [80]: Die Teilnehmer erhielten lediglich ein Muskelrelaxanz – Succinylcholin oder Alcuronium – ohne zusätzliche Gabe eines Hypnotikums bzw. Anästhetikums unter Anwendung der isolierten Unterarmtechnik (5.1.1, S.55). Es wurde synchron der BIS (Version 3.31) und mit Nadelelektroden das EMG der Mm. facialis, nasalis und orbicularis oris abgeleitet. Der BIS-Index fiel bis auf ein Minimum von 33, bei vollständig wachen, aber nicht mehr spontan atmenden Probanden. Dies zeigt deutlich, dass in den BIS-Algorithmus Muskelaktivität der Schädeloberfläche eingeht, mit dramatischer Relevanz. Es ist offensichtlich möglich, dass genau der Fall eintritt, der gerade vermieden werden sollte: Ein vollständig relaxierter Patient, mit unzureichender Narkosetiefe, wird durch den Monitor als bewusstlos klassifiziert.

Es stellt sich die Frage, ob ein Herausfiltern des EEG-Spektrums über 30 Hz und damit durch Ausschluss des EMG auf der Schädeloberfläche, Abhilfe schaffen kann. In oben zitierte Untersuchung zum submentalen EMG und BIS wurde schon empirisch nachgewiesen, dass bei frequenz-basierter Überwachung der Narkosetiefe, ein Herausfiltern des  $\gamma$ -Bandes zu signifikant schlechteren Ergebnissen führt [128]. Das genau dieser Bereich des EEG-Spektrums einen entscheidenden Anteil der Information zum Bewusstseinszustand liefert, soll im Weiteren genauer beleuchtet werden.

## 5.4.2 Narkosetiefemonitoring im $\gamma$ -Band

Grundsätzlich gibt es zwei Varianten in der Herangehensweise zum Entwurf eines Narkosetiefemonitors: Einerseits besteht die Möglichkeit des empirischen Ansatzes, d.h. anhand definierter Episoden von Wachheit und Bewusstlosigkeit werden Korrelationen von beliebigen physiologischen Parametern mit dem jeweiligen Patientenzustand gebildet. Auf der anderen Seite ist es möglich, die Auswahl von messbaren Parametern anhand bekannter physiologischer bzw. pharmakologischer Mechanismen von Allgemeinanästhesie zu treffen. Da das Gehirn nach heutiger Auffassung das anatomische und physiologische Substrat des Bewusstseins ist, sollte ein System zur Erfassung der hypnotischen Wirkung von Anästhetika auch an dieser Stelle angreifen. Das EEG scheint in dieser Hinsicht als neurophysiologisches Korrelat der Hirnaktivität einer der wichtigsten Kandidaten für die Messung von Narkosetiefe zu sein [18, 41, 46, 99, 117].

Die theoretischen Überlegungen zum Mechanismus des Bewusstseinsverlusts unter Allgemeinanästhesie sind nicht abschließend geklärt [114], weshalb die Entwicklung eines Narkosetiefemonitors anhand physiologischer Grundlagen bisher nur eingeschränkt möglich ist. Dennoch erscheint es hilfreich bestehende Monitorsysteme, wie den BIS und CSI, in Hinblick auf vorgeschlagene Mechanismen von Allgemeinanästhesie kritisch zu hinterfragen.

Der BIS-Monitor ist das klassische Beispiel für die empirische Entwicklung eines EEG-basierten Monitors. Anhand einer prospektiv erstellten Datenbank wurden die geeigneten Subparameter ausgewählt, der Index selbst anschließend weiter getestet [48, 99, 103, 127]. Das „Adaptive Neuro Fuzzy Inference System“ (ANFIS) des CSI, das den Index anhand der Subparameter kalkuliert, wurde auf ähnliche Weise anhand aufgezeichneter Daten trainiert [8].

Theorien zum Mechanismus der Narkose beinhalten einerseits die zentrale Rolle von molekularen Angriffspunkten der Anästhetika [133], andererseits werden anatomische Substrate in den Vordergrund gestellt [114], mit unterschiedlicher Gewichtung von Thalamus [6, 7] und Cortex [75, 137] in ihrer Bedeutung für die Generierung des EEG. Im Besonderen scheint aber die Unterbrechung der cortico-thalamo-corticalen Interaktion entscheidenden Einfluss auf den Bewusstseinsverlust zu haben [55, 114].

In diesem Zusammenhang soll kurz auf einige neurophysiologische Aspekte im Bezug auf EEG-Messung eingegangen werden:

Bei Präsentation eines neuen Stimulus, z.B. Augenöffnen, beobachtet man beim wachen Probanden im Roh-EEG einen Übergang vom  $\alpha$ - (8-12 Hz) zum  $\beta$ -Band (12-20 Hz), was als Desynchronisierung bezeichnet wird. Dies ist Ausdruck einer erhöhten cortico-corticalen Interaktion, die durch das aufsteigende retikuläre aktivierende System (ARAS) ermöglicht wird, vermutlich durch cholinerge Inhibition von GABAergen Interneuronen im Cortex [55, 114]. Dieser Prozess wird auch als „Arousal“ bezeichnet. Bei wiederholter Präsentation gelangen sensorische Informationen ins Bewusstsein. Hierbei scheint die zeitliche Koinzidenz zweier thalamo-corticaler Systeme eine entscheidende Rolle zu spielen. Einerseits gibt es sensorischen Input durch spezifische ventrobasale Thalamuskernkerne auf Pyramidenzellen in Schicht 4 und 5 des Cortex, andererseits findet sich ein unspezifisches System in Form von diffusen Zellen des intralaminaren Ncl. centralis lateralis des Thalamus, die auf Schicht 1 des Cortex projizieren [55, 69, 114]. Ersteres stellt den exogenen Eingang von Information in das Gehirn dar, zweites den endogenen. Für Kognition und Bewusstsein scheint gerade die zeitliche Koinzidenz beider Systeme mit Ausbildung von cortico-thalamo-corticalen Schleifen zu sein, was an Hirnschnitten im Frequenzbereich von 40 Hz darstellbar ist [69]. Zudem zeigen corticale Netzwerke unter der Wirkung von Allgemeinanästhetika eine Abnahme an Oszillationen im  $\gamma$ -Bereich, vermutlich über GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren mit Erhöhung der inhibitorischen postsynaptischen Potentiale [9-11].

(Ob diese Oszillationen auf Netzwerkebene tatsächlich Ausdruck höherer Hirnfunktionen sind, ist unklar [10], ebenso fehlt bislang der Nachweis, dass Messungen an Hirnschnitten (wie unter [69]) tatsächlich Aufschluss über das EEG der Schädeloberfläche liefern. Allein die Übertragung von elektro-physiologischen Messungen am Cortex, ermittelt durch das Elektrocorticogramm (ECoG), auf das konventionelle EEG, ist schon aus theoretisch-physikalischer Perspektive äußerst problematisch [89]. Hoffnung verspricht die synchrone Messung von EEG, oder evozierten Potentialen, mit bildgebenden Verfahren, wie der funktionellen Kernspintomografie (fMRI) [6, 114]. Womöglich ist über die Kopplung von anatomischer Struktur mit elektro-physiologischer Aktivität eine funktionelle Lokalisation des Bewusstseinsverlusts - ausgelöst durch Anästhetika - erzielbar. So könnte sich eine genauere Untersuchung der relevanten Hirnareale auch auf Netzwerk-Ebene eröffnen. Es wurden jedoch Zweifel an der hierfür notwendigen Annahme geäußert, dass elektro-physiologisch aktive Neuronenpopulationen mathematisch eindeutig lokalisierbar und mit jenen im fMRI aktiven identisch sind [88]. )

Man kann nun schließen, dass die Abnahme der Frequenz im EEG unter Allgemeinanästhesie, einerseits Ausdruck der verminderten cortico-corticalen, im Besonderen der fronto-okzipitalen Interaktion ist – Abnahme der Leistung im  $\beta$ -Band – und andererseits die Verarbeitung in Inhalte durch Blockade der cortico-thalamo-corticalen Schleifen – Abnahme der Leistung im  $\gamma$ -Band - verhindert wird. Basierend auf diese Überlegungen wird klar, dass das Einbeziehen der höheren Frequenzen im EEG, zur Messung der Narkosetiefe, essentiell ist und die Überschneidung des  $\gamma$ -Bandes mit Muskelaktionspotentialen auf der Schädeloberfläche für die frequenz-basierte Analyse ein unbedingt zu lösendes Problem ist.

Die in der vorliegenden Studie untersuchten Index-Systeme BIS und CSI haben in ihren Algorithmen vorwiegend das  $\gamma$ -Spektrum implementiert. Für den BIS gehen in die Relative-Beta-Ratio der Bereich von 30 bis 47 Hz und in die Synchron-Fast-Slow 0,5 – 47 Hz mit ein (**3.4.2.1, Formel 6 und Formel 7, S.39**) [99]. Ebenso berechnen sich die Subkomponenten  $\beta$ - und  $\alpha$ - Ratio des CSI aus Quotienten, jeweils mit einem Zähler im Bereich von 30 bis 42,5 Hz. (**3.4.2.2, Formel 8 und Formel 9, S.40**) [1, 8]. Im Folgenden sollen die Ergebnisse der einzelnen Subparameter auch in Hinblick auf oben umrissene Theorie zu Narkosemechanismen diskutiert werden.

## 5.5 Subparameter und Indizes

In der vorliegenden Studie zeigt sich, dass die, der untersuchten Subparametern des BIS und CSI am besten zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit unterscheiden können, welche die Relation zwischen hochfrequentem EEG-Spektrum ( $> 30$  Hz,  $\gamma$ -Band) und dem  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Band quantifizieren. Betrachtet man das im Kontext der oben skizzierten Mechanismen der Allgemeinanästhesie (**5.4.2**, S.67), werden diese Ergebnisse erklärbar:

Zunächst führt die zunehmende Narkosetiefe (LOC) zu einer Abnahme der Leistung im  $\gamma$ -Band, d.h. die Zähler in den Algorithmen der Relative-Beta-,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ratio nehmen ab (**Formel 6**, S.39; **Formel 9**, S.40 und **Formel 8**, S.40), was dazu führt, dass Werte der Subparameter abnehmen (**Abbildung 13**, S.49 und **Abbildung 15**, S.51). Im Umkehrschluss zeigen sich höhere Messwerte der Subparameter beim Wiedererwachen (ROC), durch Zunahme der Leistung im Frequenzbereich über 30 Hz. Die stärkere Zunahme der Leistung im  $\beta$ - verglichen mit dem  $\alpha$ -Band („Arousal“) bei ROC äußert sich auch in niedrigeren Werte der ( $\beta$ - $\alpha$ )-Ratio des CSI (**Abbildung 14**, S.50), der Algorithmus setzt diese Bereiche umgekehrt ins Verhältnis (**Formel 10**, S.40), folglich steigt ( $\beta$ - $\alpha$ )-Ratio bei LOC. Allerdings scheint dieser Effekt in der hier vorliegenden Untersuchung nicht stark genug zu sein, um Wachheit und Bewusstlosigkeit scharf zu trennen, denn es errechnete sich ein  $P_K$ -Wert von 0,369, bzw. eine  $rP_K$  von 0,631 (**4.3.2**, S.50). Mit einem (1000-fachem) Bootstrap-Resampling-Verfahren [30] - implementiert in LabView 6.i (National Instruments, Austin, TX, USA) - konnte nachträglich gezeigt werden, dass  $\beta$ - und  $\alpha$ -Ratio signifikant besser zwischen wach und bewusstlos unterscheiden als ( $\beta$ - $\alpha$ )-Ratio (**Tabelle 12**, S.72).

Bei einem  $P_K$ -Wert von 0,734 für Synch-Fast-Slow, scheint sich wiederholt zu bestätigen, dass die bispektrale Analyse (**1.4.3.3**, S.24) zur Unterscheidung zwischen wachen und bewusstlosen Patienten in Narkose im Vergleich zur spektralen Analyse (**1.4.3.2**, S.22) weniger geeignet ist. Anhand einer Untersuchung mit künstlichen Signalen wurde diese Vermutung schon geäußert [81], eine Reanalyse von Messungen an Patienten in Allgemeinanästhesie konnte dies bestätigen [116].

Interessant ist, dass dort für Synch-Fast-Slow (0,733) und Relative-Beta-Ratio (0,825) nahezu identische  $P_K$ -Werte ermittelt wurden wie hier (0,734 und 0,840), der BIS – in der Version 3.3 – jedoch deutlich schlechter zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit unterscheiden konnte, mit einem  $P_K$ -Wert von 0,685 [112]. Die hier verwendete neuere BIS-Version 3.4 liegt mit 0,827 zumindest numerisch besser (4.2.1, S.46), was die Vermutung nahe legen könnte, dass der Einfluss von Synch-Fast-Slow bei flacher Narkose, mit Übergang zum Bewusstseinsverlust - wie hier vorliegend - auf den neueren BIS-Index vergleichsweise gering ist.

Anhand eines (1000-fachen) Bootstrap-Resampling-Verfahrens [30] (mit Bonferroni-Korrektur) - implementiert in LabView 6.i (National Instruments, Austin, TX, USA) - konnte gezeigt werden, dass zwischen  $P_K$ -Werten von BIS, Relative-Beta-Ratio und Synch-Fast-Slow kein statistisch signifikanter Unterschied besteht, bezogen auf 95%ige Konfidenzintervalle (Tabelle 11, S.71).

**Tabelle 11:** Vorhersagewahrscheinlichkeiten und Konfidenzintervalle für den BIS und seine Subparameter

Parameter	$P_K$ -Wert	95% CI
BIS	0,827	0,778 – 0,873
Relative-Beta-Ratio	0,840	0,784 – 0,893
Synch-Fast-Slow	0,734	0,659 – 0,802

Angegeben sind die höchsten ermittelten  $P_K$ -Werte dieser Studie für den BIS (4.2.1, S.46) und der untersuchten Subparameter Relative-Beta-Ratio und Synch-Fast-Slow (Tabelle 8, S.52). Anhand eines 1000-fachen Bootstrap-Resampling-Verfahrens mit Bonferroni-Korrektur wurden die 95%igen Konfidenzintervalle (CI) berechnet. Zwischen den  $P_K$ -Werten besteht kein statistisch signifikanter Unterschied.

Mit gleicher Methode konnte an den Subparametern des CSI gezeigt werden, dass die Vorhersagewahrscheinlichkeiten von  $(\beta-\alpha)$ -Ratio signifikant schlechter sind als die von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ratio (Tabelle 12, S.72). Zwischen  $P_K$ -Werten von CSI und allen untersuchten Subparametern besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 12, S.72). Hieraus ließe sich der Schluss ziehen, dass der CSI besser zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit unterscheiden könnte, wenn die Gewichtung der  $(\beta-\alpha)$ -Ratio im Gesamtindex bei flacher Narkose geringer ausfiele. Die beiden Subparameter  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ratio liegen in derselben Größenordnung wie die Relative-Beta-Ratio des BIS, der CSI hätte also das Potential für höhere  $P_K$ -Werte am Übergang von wach zu bewusstlos (und umgekehrt).

Allerdings muss einschränkend erwähnt werden, dass in dieser Studie die Vorhersagewahrscheinlichkeit vom CSI (0,755; 95%CI 0,698 – 0,805) nicht signifikant schlechter war, als die des BIS (0,827; 95%CI 0,778 – 0,873).

**Tabelle 12:** Vorhersagewahrscheinlichkeiten und Konfidenzintervalle für den CSI und seine Subparameter

Parameter	$P_K$ -Wert	95% CI
CSI	0,755	0,698 – 0,805
$\alpha$ -Ratio	0,859	0,799 – 0,908
$\beta$ -Ratio	0,841	0,780 – 0,898
$(\beta-\alpha)$ -Ratio	0,631	0,544 – 0,718

Angegeben sind die höchsten ermittelten  $P_K$ -Werte dieser Studie für den CSI (4.2.2, S.46) und der untersuchten Subparameter  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $(\beta-\alpha)$ -Ratio (Tabelle 9, S.53). Anhand eines 1000-fachen Bootstrap-Resampling-Verfahrens mit Bonferroni-Korrektur wurden die 95%igen Konfidenzintervalle (CI) berechnet. Zwischen den  $P_K$ -Werten des CSI und seiner Subparameter besteht kein statistisch signifikanter Unterschied.  $(\beta-\alpha)$ -Ratio unterscheidet signifikant schlechter zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit als  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ratio

Durch diese Ergebnisse scheint der Eindruck zu entstehen, die angegebenen Subparameter wären besser geeignet Narkosetiefe zu überwachen als deren Indizes. Für spektrale Monoparameter (1.4.3.2, S.22) wurde in Studien nachgewiesen, dass diese nicht geeignet sind um Narkosetiefe adäquat abzubilden [35, 37, 117, 120, 131]. Besonders unter sehr tiefer Narkose steigt die Leistung in höheren Frequenzbereichen mit zunehmender Burst-Suppression wieder an (Abbildung 4, S.23), ein so entstehender biphasischer Verlauf würde falsch positiv wache Patienten anzeigen [61], bzw. könnten fast Wache von „zu tief“ Bewusstlosen nicht unterschieden werden. Die multiparametrischen Indizes BIS und CSI sind deshalb zu einem linearen Verlauf hin optimiert, tiefere Hypnose soll niedrigeren Indexwerten entsprechen [48, 52, 92, 99]. Für die BIS-Version 3.12 wurden hingegen steigende Indexwerte unter zunehmenden Isofluran-Konzentrationen bei Auftreten von Burst-Suppression gefunden [31].

Anhand größerer Fallzahlen könnten genauere Aussagen über statistische Unterschiede der Indizes und deren Subparameter bezüglich ihrer Fähigkeit zur Differenzierung von wachen und bewusstlosen Patienten unter Allgemeinanästhesie getroffen werden, Fokus der Untersuchung war lediglich diese im Allgemeinen zu demonstrieren.

## 5.6 Vergleich mit anderen Monitorsystemen und Parametern zur Messung der Narkosetiefe

Abschließend sollen die Ergebnisse dieser Studie mit Untersuchungen an anderen Monitorsystemen zur Messung der Narkosetiefe verglichen werden. Weiterhin soll auf viel versprechende Mono-Parameter verwiesen werden, die möglicherweise den hier untersuchten überlegen sind. Die Auswahl der zitierten Studien beansprucht keine Vollständigkeit, es soll lediglich versucht werden Untersuchungen mit vorliegender Arbeit vergleichbaren Endpunkten zu nennen.

Anhand der isolierten Unterarmtechnik konnten anhand von Reanalysen  $P_K$ -Werte für den BIS [112], den Patient State Index (PSI; PSA 4000, Physiometrix Inc., North Billerica, MA, USA) [112] und Narcotrend® Index (MonitorTechnik, Bad Bramstedt, Germany) [115] ermittelt werden. Der Narcotrend® basiert auf multivariater statistischer Analyse von EEG-Veränderungen unter Anästhetika [119]. Ursprünglich wurden die zugrunde liegenden Stadien jedoch für das EEG im Schlaf entwickelt. Im PSI wird das EEG quantitativ und in Hinblick auf fronto-okzipitale Verteilung beurteilt [34, 56]. Der BIS (Version 3.3) unterschied mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von  $0,69 \pm 0,03$  (SE) [112] zwischen Wach und Bewusstlos, der PSI mit  $0,68 \pm 0,03$  (SE) [112], sowie der Narcotrend® mit  $0,501 \pm 0,033$  (SE) [115]. Mit einem  $P_K$ -Wert von  $0,755 \pm 0,028$  scheint der CSI (SE) höher, mit  $0,827 \pm 0,024$  (SE) die BIS-Version 3.4 deutlich höher als bei den vorgenannten zu liegen. Ob diese Unterschiede gegenüber den vorher genannten tatsächlich statistisch signifikant sind, oder eher durch die verschiedenen Datensätzen begründbar, müsste gesondert untersucht werden.

Ein aus der Thermodynamik abgeleitetes mathematisches Modell beschreibt im Gegensatz zu der hier vorgestellten spektralen (1.4.3.2, S.22) bzw. bispektralen (1.4.3.3, S.24) Analyse, die Vorhersagbarkeit des EEG-Signals im Sinne der Informationstheorie [97]. Als Modul-System sind die State Entropy (SE) und die Response Entropy (RE) für herkömmliche Monitorsysteme erhältlich (S/5™ Entropy Module, GE Healthcare), der Algorithmus ist veröffentlicht [139]. In einigen Studien wurden RE und SE mit dem BIS verglichen [110, 134, 136], die Gegenüberstellung mit dem CSI steht bislang aus.

Bei Definition des Bewusstseinsverlusts anhand des OAAS-Score (**5.1.2**, S.57) durch Verlust der Reaktion auf verbale Aufforderung (OAAS < 3), wurden unter Propofol-Remifentanyl  $P_K$ -Werte von 0,87 für den BIS (Version 4.0), bzw. 0,89 für SE und 0,88 für die RE gefunden [110]. Bei gleichem Endpunkt und unterschiedlichen Konzentrationen an Remifentanyl zeigten sich für den BIS (Version 4.0)  $P_K$ -Werte von 0,89 bis 0,93, für SE zwischen 0,81 und 0,86, sowie für RE 0,83 bis 0,89. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Narkosetiefe-Monitoring mit SE und RE vergleichbar gut durchzuführen ist, wie mit dem BIS.

Dass ein Konzept, basierend auf mehrere Subparameter, auch unter zu Hilfenahme von akustisch evozierten Potentialen (AEP), grundsätzlich viel versprechend ist, konnte an einer Analyse des mit der vorliegenden Untersuchung identischen Datensatzes gezeigt werden [113]: Mit einem mittels logistischer Regressionsanalyse ermittelten minimalen Modells, zwei AEP- und zwei EEG-Parameter (u.a. die Medianfrequenz des Amplitudenspektrums von 8-30Hz) beinhaltend, wurde eine Vorhersagewahrscheinlichkeit von 0,87 erreicht. Bei Implementierung von 15 AEP- und 4 EEG-Parametern errechnete sich sogar ein  $P_K$ -Wert von 0,89 [113]. Diese Ergebnisse liegen höher als die hier bestimmten für den BIS mit 0,83, bzw. auffallend höher als 0,76 beim CSI.

Eine aktuelle Untersuchung - wiederum mit identischen Datensätzen – konnte anhand eines neueren Parameters zeigen, dass es auch weiterhin sinnvoll sein kann, Ansätze des Narkosetiefemonitoring mit Mono-Parametern zu verfolgen [59]: Berechnet wurde der WSMF (Weighted Spectral Median Frequency), eine mathematische Variante der Medianfrequenz, mit Glättung der Unterschiede von Leistungen im Frequenzspektrum. Die für den Übergang von Wachheit zu Bewusstlosigkeit relevanten Bereiche müssen so „strenger“ definiert werden. Wurde der Frequenzbereich auf 8 – 30 Hz beschränkt, konnte ein  $P_K$ -Wert von 0,79 erreicht werden, unter Einschluss des hochfrequenten Spektrums bis 49 Hz sogar 0,82 [59]. Hier zeigt sich wiederum das oben angesprochene Problem (**5.4.1**, S.65 und **5.4.2**, S.67), dass der Ausschluss des sog.  $\gamma$ -Bandes zu unschärferer Trennung von Wachheit und Bewusstlosigkeit führt, jedoch eine Überschneidung mit Muskelaktionspotentialen der Schädeloberfläche ausgeschlossen und somit das Einbeziehen eines Surrogatparameters vermieden wird (**1.4.1**, S.18). Der WSMF ist in seiner Aussagequalität vergleichbar mit der  $\alpha$ - ( $P_K$ -Wert 0,86),  $\beta$ - (0,84) und Relative-Beta-Ratio (0,84) in vorliegender Untersuchung, die ebenfalls den Frequenzbereich über 30 Hz berücksichtigen (**Formel 9**, S.40, **Formel 8**, S.40 und **Formel 6**, S.39).

## 6. Zusammenfassung

Die intraoperative Wachheit (Awareness) ist eine Komplikation bei Patienten unter Allgemeinanästhesie mit einer Inzidenz von 0,1%, unter Anwendung von Muskelrelaxantien mit 0,18% [108] (1.2.1, S.9). Als Spätfolge können sich schwere psychiatrische Krankheitsbilder [64], bis hin zur posttraumatischen Belastungsstörung ausbilden [83, 94, 122] (1.2.2.2, S.12). Es gibt Hinweise darauf, dass ein korrekt durchgeführtes Standardmonitoring das Auftreten von intraoperativer Wachheit nicht sicher verhindern kann [93, 108, 125] (1.4.1, S.18). Die American Society of Anesthesiologists hat diesbezüglich eine veröffentlichte Empfehlung herausgegeben, wonach der fallabhängige Einsatz von elektrophysiologischem Neuromonitoring der Narkosetiefe erwogen werden sollte [5].

Der BIS-Monitor (Bispectral Index Scale) der Firma Aspect Medical Systems ist der am häufigsten zitierte Narkosetiefemonitor in der Fachliteratur (1.4.4, S.25). An Risikopatienten konnte gezeigt werden, dass durch Anwendung dieses Monitors, das Auftreten von Awareness um 82% (95% CI 17-98%) auf ein durchschnittliches Risiko gesenkt werden kann [85]. In einer prospektiven Kohortenstudie zur Inzidenz von intraoperativer Wachheit wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne BIS-Monitoring in Bezug auf explizite, also bewusste Erinnerung (1.3, S.13) gefunden [125]. Problematisch für das Verständnis des Funktionsprinzips dieses Systems ist, dass die Kalkulation des Gesamtindex vom Hersteller nicht offen gelegt ist, die Algorithmen seiner Subparameter uneinheitlich veröffentlicht sind [48, 99]. In einer Untersuchung an der BIS-Version 3.3 konnte gezeigt werden, dass die Subparameter und der Index selbst, Wachheit und Bewusstlosigkeit mit unterschiedlicher Vorhersagewahrscheinlichkeit unterscheiden können [116].

Der CSI (Cerebral State Index) ist ein neueres System im Handheld-Format der Firma Danmeter zur Überwachung der Narkosetiefe (1.4.5, S.28). Bisher wurden vom Hersteller lediglich die Subparameter bekannt gegeben [1], der Formalismus zur Berechnung des Gesamtindex ist bisher unzugänglich.

Die vorliegende Untersuchung vergleicht die beiden Narkosetiefemonitore BIS und CSI mit einigen ihrer Subparameter in Bezug auf deren Fähigkeit Wachheit und Bewusstlosigkeit während flacher Narkose zu unterscheiden.

In der durch die Ethikkommission genehmigten Studie wurden 40 erwachsene Patienten, ASA-Status I & II, eingeschlossen, die sich einem elektiven chirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie unterzogen. Es wurde blockweise in zwei Gruppen à 20 Patienten randomisiert, eine medikamentöse Prämedikation wurde nicht verabreicht. Die erste Gruppe erhielt Sevofluran (SEVO, n=20), die zweite Propofol (PRO, n=20), zusätzlich erhielten beide Gruppen zur Analgesie Remifentanyl mit einer Infusionsrate von mindestens 0,2 µg/kg/min. Neben dem üblichen Standardmonitoring (**3.2.1**, S.33) wurde ein Zwei-Kanal EEG abgeleitet und mit einer Abtastrate von 1kHz digitalisiert auf einen PC gespeichert. Die Einleitung erfolgte langsam, währenddessen forderte der Untersucher den Patienten alle 30 s zum Händedruck auf (**Abbildung 9**, S.35). Beim Nachkommen der Aufforderung wurde der Patient als „wach“ klassifiziert, beim Ausbleiben entsprechend „Bewusstlosigkeit“ festgestellt. Der Zeitpunkt, an dem erstmals kein Händedruck feststellbar war, wurde als Bewusstseinsverlust 1 (LOC1, „loss of consciousness“) dokumentiert. Nach Vertiefung der Narkose wurde die Technik des isolierten Unterarms nach Tunstall angewandt (**1.4.2**; S.20 und **5.1.1**, S.55) [132], um die Relaxierung durch die folgende Gabe von Succinylcholin 1 mg/kg zur Intubation an diesem Arm zu verhindern. Es folgte eine Phase des Wiedererwachens durch Unterbrechung der Anästhetikazufuhr bis zum ersten wiedererfolgten Händedruck (ROC1, „return of consciousness“), anschließend wiederum die Vertiefung der Narkose entsprechend mit LOC2. Nach Beendigung des operativen Eingriffs erwachte der Patient vollständig, der erste erfolgte Händedruck nach Aufforderung ergab ROC2.

Mit einem eigens entwickeltem EEG-Simulator [62] wurden die aufgezeichneten digitalisierten EEG-Daten der Patienten in analoge Signale umgewandelt, um die verwendeten Monitore am identischen Datensatz vergleichen zu können (**Abbildung 10**, S.37). Der BIS wurde mit dem Aspect A-2000 –Monitor (Aspect Medical Systems Inc., Newton; MA, USA, BIS-Version 3.4; **Abbildung 5**, S.25), der CSI mit dem CSM (Cerebral State Monitor, Danmeter, Odense, Dänemark; **Abbildung 7**, S.28) berechnet und gespeichert. Zusätzlich wurden einige der Subparameter beider Indizes aus dem Roh-EEG ermittelt, die Relative-Beta-Ratio und Synch-Fast-Slow des BIS (**3.4.2.1**, S.39), sowie  $\beta$ -Ratio,  $\alpha$ -Ratio und  $(\beta-\alpha)$ -Ratio des CSI (**3.4.2.2**, S.40). Nach Ausschluss unverwertbarer Daten (**3.5.2**, S.42) wurden durch die definierten Ereignisse LOC/ROC (**Abbildung 11**, S.41) insgesamt 152 Zeitpunkte mit wachen und 152 mit bewusstlosen Patienten ermittelt.

Für beide Indizes und die genannten Subparameter wurde die Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_K$ ) berechnet (**3.5.3**, S.43).

Unter Berücksichtigung einer kalkulationsbedingten zeitlichen Verzögerung [96] - „Time-delay“ (**5.2**, S.60) – ergab sich für den BIS ein  $P_K$ -Wert von  $0,827 \pm 0,024$  (SE, Standard Error) und für den CSI  $0,755 \pm 0,028$  (SE). Das im Vergleich zu anderen Studien (z.B. [22, 48, 52, 61]) schlechtere Abschneiden der beiden Indizes lässt sich zum einen durch die, für die Berechnungszeiten, erschwerten Bedingungen, mit schnellem Wechsel von Bewusstlosigkeit zu Wachheit und wieder zurück erklären - im Besonderen bei ROC1 und LOC2 (**5.2**, S.60). Andererseits erfolgte in anderen Untersuchungen die Definition von wach und bewusstlos über den Observer's Assessment of Alertness and Sedation (OAAS) –Score [23, 48, 50, 52, 53, 61], nicht wie hier durch erfolgten bzw. ausbleibendem Händedruck, was zu unterschiedlichen Ergebnissen führen muss (**5.1**, S.55). In dieser Studie differieren BIS ( $P_K$  0,827; 95%CI 0,778 – 0,873) und CSI ( $P_K$  0,755; 95%CI 0,698 – 0,805) jedoch nicht statistisch signifikant in ihrer Aussagefähigkeit bezüglich der hier definierten Wachheit bzw. Bewusstlosigkeit.

Unter den Subparametern liefert die  $(\beta-\alpha)$ -Ratio den niedrigsten  $P_K$ -Wert mit  $0,631 \pm 0,032$  (SE), gefolgt von der Synch-Fast-Slow des BIS mit  $0,734 \pm 0,029$  (SE). Hiermit scheint sich zu bestätigen [81, 116], dass die aufwendige Berechnung des Bispektrums (**1.4.3.3**, S.24) im BIS, implementiert in dessen Subparameter Synch-Fast-Slow, zur Unterscheidung zwischen wachen und bewusstlosen Patienten vermutlich keinen entscheidenden Beitrag leistet. Der niedrige  $P_K$ -Wert der  $(\beta-\alpha)$ -Ratio scheint den des Gesamtindex CSI zu verschlechtern (**Tabelle 12**, S.72). Unterstützend für die aktuelle Modellvorstellung zum Bewusstseinsverlust unter Anästhetika [55, 114], errechnen sich für die Subparameter höchste Vorhersagewahrscheinlichkeiten, deren Analyse das Spektrum im  $\gamma$ -Band des EEG berücksichtigen. Durch hinzufügen einer Glättung ergibt sich für die Relative-Beta-Ratio des BIS ein  $P_K$ -Wert von  $0,840 \pm 0,023$  (SE), für die CSI-Subkomponenten  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ratio  $0,859 \pm 0,022$  (SE), sowie  $0,841 \pm 0,023$  (SE). Hiermit bleibt nach wie vor das Problem offen, dass in diesen Frequenzbereichen Einflüsse von Muskelaktionspotentialen - eigentlich ein Surrogatparameter (**1.4.1**, S.18) - der Schädeloberfläche einbezogen werden (**5.4**, S.65).

Weitere Untersuchungen an EEG-Parametern zur Messung der Narkosetiefe, daraus generierten Indizes, aber auch die Grundlagenforschung zur pharmakologischen Erklärung von Mechanismen der Narkose, sowie die wissenschaftliche Suche nach dem neuroanatomischen Korrelat von "Bewusstsein" können den Weg bereiten, die hier angesprochenen offenen Fragen zu beantworten.

## 7. Literaturverzeichnis

- 1        *Cerebral State Monitor - User Manual*  
([http://www.danmeter.dk/products/neuromonitoring/csmmonitor/userguides/CSM%20Monitor%20MKII%20-%20Manual%20561100006%20\(UK\).pdf](http://www.danmeter.dk/products/neuromonitoring/csmmonitor/userguides/CSM%20Monitor%20MKII%20-%20Manual%20561100006%20(UK).pdf))  
Stand: 20.09.2007
- 2  
*On being aware.*  
Br J Anaesth 51 (1979) 711-712
- 3        (2004)  
*A-2000 Bispectral Index (BIS) Monitoring Systems Operation Manual*  
(<http://www.aspectmedical.com/assets/Documents/pdf/070-0015-040121A2kmanrev302.pdf>)  
Stand: 24.09.2007
- 4        (2006)  
*BIS Range and Clinical State*  
([http://www.aspectmedical.com/assets/Documents/pdf/OR\\_ChainCards\\_r5.pdf](http://www.aspectmedical.com/assets/Documents/pdf/OR_ChainCards_r5.pdf))  
Stand: 24.09.2007
- 5  
*Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness.*  
Anesthesiology 104 (2006) 847-864
- 6        Alkire, M. T., Haier, R. J. and Fallon, J. H.  
*Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness.*  
Conscious Cogn 9 (2000) 370-386
- 7        Alkire, M. T., McReynolds, J. R., Hahn, E. L. and Trivedi, A. N.  
*Thalamic microinjection of nicotine reverses sevoflurane-induced loss of righting reflex in the rat.*  
Anesthesiology 107 (2007) 264-272
- 8        Anderson, R. E. and Jakobsson, J. G.  
*Cerebral state monitor, a new small handheld EEG monitor for determining depth of anaesthesia: a clinical comparison with the bispectral index during day-surgery.*  
Eur J Anaesthesiol 23 (2006) 208-212
- 9        Antkowiak, B.  
*Different actions of general anesthetics on the firing patterns of neocortical neurons mediated by the GABA(A) receptor.*  
Anesthesiology 91 (1999) 500-511
- 10       Antkowiak, B.  
*In vitro networks: cortical mechanisms of anaesthetic action.*  
Br J Anaesth 89 (2002) 102-111
- 11       Antkowiak, B. and Hentschke, H.  
*Cellular mechanisms of gamma rhythms in rat neocortical brain slices probed by the volatile anaesthetic isoflurane.*  
Neurosci Lett 231 (1997) 87-90
- 12       Antognini, J. F. and Schwartz, K.  
*Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain.*  
Anesthesiology 79 (1993) 1244-1249
- 13       ASA (2004)  
*Continuum of Depth of Sedation; Definition of General Anesthesia and Levels of Sedation/Analgesia*  
(<http://www.asahq.org/publicationsAndServices/standards/20.pdf>)  
Stand: 24.09.2007

- 14 ASA (2004)  
*Distinguishing Monitored Anesthesia Care (MAC) From Moderate Sedation/Analgesia (Conscious Sedation)*  
<http://www.asahq.org/publicationsAndServices/standards/35.pdf>  
 Stand: 24.09.2007
- 15 ASA (2005)  
*Monitored Anesthesia Care, Position on*  
<http://www.asahq.org/publicationsAndServices/standards/23.pdf>  
 Stand: 24.09.2007
- 16 ASA (2005)  
*Standards for Basic Anesthetic Monitoring*  
<http://www.asahq.org/publicationsAndServices/standards/02.pdf>  
 Stand: 24.09.2007
- 17 Barr, G., Anderson, R. E., Owall, A. and Jakobsson, J. G.  
*Effects on the bispectral index during medium-high dose fentanyl induction with or without propofol supplement.*  
 Acta Anaesthesiol Scand 44 (2000) 807-811
- 18 Berger, H.  
*Über das Elektroencephalogramm des Menschen.*  
 Arch Psychiatry 101 (1933) 452
- 19 Block, R. I., Ghoneim, M. M., Sum Ping, S. T. and Ali, M. A.  
*Human learning during general anaesthesia and surgery.*  
 Br J Anaesth 66 (1991) 170-178
- 20 Bogetz, M. S. and Katz, J. A.  
*Recall of surgery for major trauma.*  
 Anesthesiology 61 (1984) 6-9
- 21 Brice, D. D., Hetherington, R. R. and Utting, J. E.  
*A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia.*  
 Br J Anaesth 42 (1970) 535-542
- 22 Bruhn, J., Bouillon, T. W., Radulescu, L., Hoefft, A., Bertaccini, E. and Shafer, S. L.  
*Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of "anesthetic depth" during coadministration of propofol and remifentanyl.*  
 Anesthesiology 98 (2003) 621-627
- 23 Bruhn, J., Bouillon, T. W. and Shafer, S. L.  
*Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index.*  
 Anesthesiology 92 (2000) 1485-1487
- 24 Caton, R.  
*The electrical currents of the brain.*  
 BMJ 2 (1875) 278
- 25 Chernik, D. A., Gillings, D., Laine, H., Hendler, J., Silver, J. M., Davidson, A. B., Schwam, E. M. and Siegel, J. L.  
*Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam.*  
 J Clin Psychopharmacol 10 (1990) 244-251
- 26 Chi, O. Z., Sommer, W. and Jasaitis, D.  
*Power spectral analysis of EEG during sufentanil infusion in humans.*  
 Can J Anaesth 38 (1991) 275-280
- 27 Cobcroft, M. D. and Forsdick, C.  
*Awareness under anaesthesia: the patients' point of view.*  
 Anaesth Intensive Care 21 (1993) 837-843
- 28 Dahaba, A. A., Mattweber, M., Fuchs, A., Zenz, W., Rehak, P. H., List, W. F. and Metzler, H.  
*The effect of different stages of neuromuscular block on the bispectral index and the bispectral index-XP under remifentanyl/propofol anesthesia.*  
 Anesth Analg 99 (2004) 781-787, table of contents
- 29 Danmeter A/S  
*First studies with the Cerebral State Index (CSI).*

- 30 Davison, A. C. and Hinkley, D. V.  
*Bootstrap Methods And Their Application.*  
(1997)
- 31 Detsch, O., Schneider, G., Kochs, E., Hapfelmeier, G. and Werner, C.  
*Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical increases in the EEG bispectral index in surgical patients.*  
Br J Anaesth 84 (2000) 33-37
- 32 DGAI and BDA (2006)  
*Ausstattung des anästhesiologischen Arbeitsplatzes*  
([http://www.dgai.de/06pdf/08\\_389-QS-Sicherheit.pdf](http://www.dgai.de/06pdf/08_389-QS-Sicherheit.pdf))  
Stand: 24.09.2007
- 33 Dowd, N. P., Cheng, D. C., Karski, J. M., Wong, D. T., Munro, J. A. and Sandler, A. N.  
*Intraoperative awareness in fast-track cardiac anesthesia.*  
Anesthesiology 89 (1998) 1068-1073; discussion 1069A
- 34 Drover, D. R., Lemmens, H. J., Pierce, E. T., Plourde, G., Loyd, G., Ornstein, E., Prichep, L. S., Chabot, R. J. and Gugino, L.  
*Patient State Index: titration of delivery and recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia.*  
Anesthesiology 97 (2002) 82-89
- 35 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 dominance shift in the determination of depth of anesthesia.*  
Acta Anaesthesiol Scand 35 (1991) 693-699
- 36 Dutton, R. C., Smith, W. D. and Smith, N. T.  
*Wakeful response to command indicates memory potential during emergence from general anesthesia.*  
J Clin Monit 11 (1995) 35-40
- 37 Dwyer, R. C., Rampil, I. J., Eger, E. I., 2nd and Bennett, H. L.  
*The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia.*  
Anesthesiology 81 (1994) 403-409
- 38 Egan, T. D., Minto, C. F., Hermann, D. J., Barr, J., Muir, K. T. and Shafer, S. L.  
*Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers.*  
Anesthesiology 84 (1996) 821-833
- 39 Enlund, M. and Hassan, H. G.  
*Intraoperative awareness: detected by the structured Brice interview?*  
Acta Anaesthesiol Scand 46 (2002) 345-349
- 40 Evans, C. and Richardson, P. H.  
*Improved recovery and reduced postoperative stay after therapeutic suggestions during general anaesthesia.*  
Lancet 2 (1988) 491-493
- 41 Faulconer, A., Jr.  
*Correlation of concentrations of ether in arterial blood with electro-encephalographic patterns occurring during ether-oxygen and during nitrous oxide, oxygen and ether anesthesia of human surgical patients.*  
Anesthesiology 13 (1952) 361-369
- 42 Flaishon, R., Windsor, A., Sigl, J. and Sebel, P. S.  
*Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique.*  
Anesthesiology 86 (1997) 613-619
- 43 Freud, S.  
*Weitere Bemerkungen über die Abwehr-Neuropsychosen.*  
In: "Sigmund Freud - Gesammelte Werke, chronologisch geordnet - Werke aus den Jahren 1892-1899", Freud, A., Bibring, E., Hoffer, W., Kris, E. and Isakower, O. (Ed.), Fischer Taschenbuch Verlag GmbH, Frankfurt am Main, 1999, 1, 385-392

- 44 Ganong, W. F.  
*"Higher Functions of the Nervous System": Conditioned Reflexes, Learning, & Related Phenomna.*  
In: "Review of Medical Physiology", Ganong, W. F. (Ed.), Lange Medical Books / McGraw-Hill, New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Dehli, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, 2005, 22, 266-277
- 45 Ghoneim, M. M. and Block, R. I.  
*Learning and memory during general anesthesia: an update.*  
Anesthesiology 87 (1997) 387-410
- 46 Gibbs, F. A., Gibbs, E. L. and Lennox, W. G.  
*Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity.*  
Arch Intern Med 60 (1937) 154
- 47 Gilron, I., Solomon, P. and Plourde, G.  
*Unintentional intraoperative awareness during sufentanil anaesthesia for cardiac surgery.*  
Can J Anaesth 43 (1996) 295-298
- 48 Glass, P. S., Bloom, M., Kearsse, L., Rosow, C., Sebel, P. and Manberg, P.  
*Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers.*  
Anesthesiology 86 (1997) 836-847
- 49 Greif, R., Greenwald, S., Schweitzer, E., Laciny, S., Rajek, A., Caldwell, J. E. and Sessler, D. I.  
*Muscle relaxation does not alter hypnotic level during propofol anesthesia.*  
Anesth Analg 94 (2002) 604-608; table of contents
- 50 Ibrahim, A. E., Taraday, J. K. and Kharasch, E. D.  
*Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol.*  
Anesthesiology 95 (2001) 1151-1159
- 51 Iselin-Chaves, I. A., El Moalem, H. E., Gan, T. J., Ginsberg, B. and Glass, P. S.  
*Changes in the auditory evoked potentials and the bispectral index following propofol or propofol and alfentanil.*  
Anesthesiology 92 (2000) 1300-1310
- 52 Jensen, E. W., Litvan, H., Revuelta, M., Rodriguez, B. E., Caminal, P., Martinez, P., Vereecke, H. and Struys, M. M.  
*Cerebral state index during propofol anesthesia: a comparison with the bispectral index and the A-line ARX index.*  
Anesthesiology 105 (2006) 28-36
- 53 Jensen, E. W., Litvan, H., Struys, M. and Martinez Vazquez, P.  
*Pitfalls and challenges when assessing the depth of hypnosis during general anaesthesia by clinical signs and electronic indices.*  
Acta Anaesthesiol Scand 48 (2004) 1260-1267
- 54 Johansen, J. W. and Sebel, P. S.  
*Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring.*  
Anesthesiology 93 (2000) 1336-1344
- 55 John, E. R. and Prichep, L. S.  
*The anesthetic cascade: a theory of how anesthesia suppresses consciousness.*  
Anesthesiology 102 (2005) 447-471
- 56 John, E. R., Prichep, L. S., Kox, W., Valdes-Sosa, P., Bosch-Bayard, J., Aubert, E., Tom, M., di Michele, F. and Gugino, L. D.  
*Invariant reversible QEEG effects of anesthetics.*  
Conscious Cogn 10 (2001) 165-183
- 57 Jones, J. G. and Konieczko, K.  
*Hearing and memory in anaesthetised patients.*  
Br Med J (Clin Res Ed) 292 (1986) 1291-1293
- 58 Jordan, C., Weller, C., Thornton, C. and Newton, D. E.  
*Monitoring evoked potentials during surgery to assess the level of anaesthesia.*  
J Med Eng Technol 19 (1995) 77-79
- 59 Jordan, D., Stockmanns, G., Kochs, E. F. and Schneider, G.  
*Median frequency revisited: an approach to improve a classic spectral electroencephalographic parameter for the separation of consciousness from unconsciousness.*  
Anesthesiology 107 (2007) 397-405

- 60 Kandel, E. R., Kupfermann, I. and S., I.  
*Learning and Memory.*  
In: "Principles of Neural Science", Kandel, E. R., Schwartz, J. H. and Jessel, T. M. (Ed.), McGraw-Hill, New York, St. Louis, San Francisco, Auckland, Bogotá, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Dehli, San Juan, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto, 2000, 4, 1227-1246
- 61 Katoh, T., Suzuki, A. and Ikeda, K.  
*Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane.*  
Anesthesiology 88 (1998) 642-650
- 62 Kreuzer, M., Kochs, E. F., Pilge, S., Stockmanns, G. and Schneider, G.  
*Construction of the electroencephalogram player: a device to present electroencephalogram data to electroencephalogram-based anesthesia monitors.*  
Anesth Analg 104 (2007) 135-139
- 63 Laney, C. and Loftus, E. F.  
*Traumatic memories are not necessarily accurate memories.*  
Can J Psychiatry 50 (2005) 823-828
- 64 Lennmarken, C., Bildfors, K., Enlund, G., Samuelsson, P. and Sandin, R.  
*Victims of awareness.*  
Acta Anaesthesiol Scand 46 (2002) 229-231
- 65 Levinson, B. W.  
*States of awareness during general anaesthesia. Preliminary communication.*  
Br J Anaesth 37 (1965) 544-546
- 66 Liu, N., Chazot, T., Huybrechts, I., Law-Koune, J. D., Barvais, L. and Fischler, M.  
*The influence of a muscle relaxant bolus on bispectral and datex-ohmeda entropy values during propofol-remifentanyl induced loss of consciousness.*  
Anesth Analg 101 (2005) 1713-1718
- 67 Liu, W. H., Standen, P. J. and Aitkenhead, A. R.  
*Therapeutic suggestions during general anaesthesia in patients undergoing hysterectomy.*  
Br J Anaesth 68 (1992) 277-281
- 68 Liu, W. H., Thorp, T. A., Graham, S. G. and Aitkenhead, A. R.  
*Incidence of awareness with recall during general anaesthesia.*  
Anaesthesia 46 (1991) 435-437
- 69 Llinas, R. R., Leznik, E. and Urbano, F. J.  
*Temporal binding via cortical coincidence detection of specific and nonspecific thalamocortical inputs: a voltage-dependent dye-imaging study in mouse brain slices.*  
Proc Natl Acad Sci U S A 99 (2002) 449-454
- 70 Lloyd-Thomas, A. R., Cole, P. V. and Prior, P. F.  
*Quantitative EEG and brainstem auditory evoked potentials: comparison of isoflurane with halothane using the cerebral function analysing monitor.*  
Br J Anaesth 65 (1990) 306-312
- 71 Loftus, E. F.  
*The reality of repressed memories.*  
Am Psychol 48 (1993) 518-537
- 72 Loftus, E. F.  
*Make-believe memories.*  
Am Psychol 58 (2003) 867-873
- 73 Loftus, E. F. and Davis, D.  
*Recovered memories.*  
Annu Rev Clin Psychol 2 (2006) 469-498
- 74 Luginbuhl, M. and Schnider, T. W.  
*Detection of awareness with the bispectral index: two case reports.*  
Anesthesiology 96 (2002) 241-243
- 75 Lukatch, H. S. and MacIver, M. B.  
*Synaptic mechanisms of thiopental-induced alterations in synchronized cortical activity.*  
Anesthesiology 84 (1996) 1425-1434
- 76 Lyons, G. and Macdonald, R.  
*Awareness during caesarean section.*  
Anaesthesia 46 (1991) 62-64

- 77 Lysakowski, C., Dumont, L., Pellegrini, M., Clergue, F. and Tassonyi, E.  
*Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia.*  
Br J Anaesth 86 (2001) 523-527
- 78 Mazzoni, G. A., Loftus, E. F. and Kirsch, I.  
*Changing beliefs about implausible autobiographical events: a little plausibility goes a long way.*  
J Exp Psychol Appl 7 (2001) 51-59
- 79 Merkel, G. and Eger, E. I., 2nd  
*A comparative study of halothane and halopropane anesthesia including method for determining equipotency.*  
Anesthesiology 24 (1963) 346-357
- 80 Messner, M., Beese, U., Romstock, J., Dinkel, M. and Tschaikowsky, K.  
*The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons.*  
Anesth Analg 97 (2003) 488-491, table of contents
- 81 Miller, A., Sleight, J. W., Barnard, J. and Steyn-Ross, D. A.  
*Does bispectral analysis of the electroencephalogram add anything but complexity?*  
Br J Anaesth 92 (2004) 8-13
- 82 Moerman, A., Herregods, L., Foubert, L., Poelaert, J., Jordaens, L., D'Hont, L. and Rolly, G.  
*Awareness during anaesthesia for implantable cardioverter defibrillator implantation. Recall of defibrillation shocks.*  
Anaesthesia 50 (1995) 733-735
- 83 Moerman, N., Bonke, B. and Oosting, J.  
*Awareness and recall during general anaesthesia. Facts and feelings.*  
Anesthesiology 79 (1993) 454-464
- 84 Münte, S., Kobbe, I., Demertzis, A., Lullwitz, E., Münte, T. F., Piepenbrock, S. and Leuwer, M.  
*Increased reading speed for stories presented during general anaesthesia.*  
Anesthesiology 90 (1999) 662-669
- 85 Myles, P. S., Leslie, K., McNeil, J., Forbes, A. and Chan, M. T.  
*Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial.*  
Lancet 363 (2004) 1757-1763
- 86 Myles, P. S., Williams, D. L., Hendrata, M., Anderson, H. and Weeks, A. M.  
*Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients.*  
Br J Anaesth 84 (2000) 6-10
- 87 Nordstrom, O., Engstrom, A. M., Persson, S. and Sandin, R.  
*Incidence of awareness in total i.v. anaesthesia based on propofol, alfentanil and neuromuscular blockade.*  
Acta Anaesthesiol Scand 41 (1997) 978-984
- 88 Nunez, P. L. and Silberstein, R. B.  
*On the relationship of synaptic activity to macroscopic measurements: does co-registration of EEG with fMRI make sense?*  
Brain Topogr 13 (2000) 79-96
- 89 Nunez, P. L. and Srinivasan, R.  
*The Physics-EEG Interface: A Window on the Mind.*  
In: "Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG", Nunez, P. L. and Srinivasan, R. (Ed.), Oxford University Press, Oxford, New York, Auckland, Cape Town, Dar es Salaam, Hong Kong, Karachi, Kuala Lumpur, Madrid, Melbourne, Mexico City, Nairobi, New Delhi, Shanghai, Taipei, Toronto, 2006, 2, 3-5
- 90 Oddby-Muhrbeck, E., Jakobsson, J. and Enquist, B.  
*Implicit processing and therapeutic suggestion during balanced anaesthesia.*  
Acta Anaesthesiol Scand 39 (1995) 333-337
- 91 Ogilvy, A. J.  
*Awareness during total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil.*  
Anaesthesia 53 (1998) 308

- 92 Olofsen, E. and Dahan, A.  
*The dynamic relationship between end-tidal sevoflurane and isoflurane concentrations and bispectral index and spectral edge frequency of the electroencephalogram.*  
Anesthesiology 90 (1999) 1345-1353
- 93 Osborne, G. A., Bacon, A. K., Runciman, W. B. and Helps, S. C.  
*Crisis management during anaesthesia: awareness and anaesthesia.*  
Qual Saf Health Care 14 (2005) e16
- 94 Osterman, J. E., Hopper, J., Heran, W. J., Keane, T. M. and van der Kolk, B. A.  
*Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder.*  
Gen Hosp Psychiatry 23 (2001) 198-204
- 95 Phillips, A. A., McLean, R. F., Devitt, J. H. and Harrington, E. M.  
*Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass.*  
Can J Anaesth 40 (1993) 922-926
- 96 Pilge, S., Zanner, R., Schneider, G., Blum, J., Kreuzer, M. and Kochs, E. F.  
*Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and narcotrend indices.*  
Anesthesiology 104 (2006) 488-494
- 97 Pincus, S. M. and Goldberger, A. L.  
*Physiological time-series analysis: what does regularity quantify?*  
Am J Physiol 266 (1994) H1643-1656
- 98 Rampil, I. J.  
*Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats.*  
Anesthesiology 80 (1994) 606-610
- 99 Rampil, I. J.  
*A primer for EEG signal processing in anesthesia.*  
Anesthesiology 89 (1998) 980-1002
- 100 Ranta, S., Jussila, J. and Hynynen, M.  
*Recall of awareness during cardiac anaesthesia: influence of feedback information to the anaesthesiologist.*  
Acta Anaesthesiol Scand 40 (1996) 554-560
- 101 Ranta, S., Laurila, R., Saario, J., Ali-Melkkila, T. and Hynynen, M.  
*Awareness with recall during general anesthesia: incidence and risk factors.*  
Anesth Analg 86 (1998) 1084-1089
- 102 Ranta, S. O., Herranen, P. and Hynynen, M.  
*Patients' conscious recollections from cardiac anesthesia.*  
J Cardiothorac Vasc Anesth 16 (2002) 426-430
- 103 Rosow, C. and Manberg, P. J.  
*Bispectral index monitoring.*  
Anesthesiol Clin North America 19 (2001) 947-966, xi
- 104 Russell, I. F.  
*Auditory perception under anaesthesia.*  
Anaesthesia 34 (1979) 211
- 105 Russell, I. F.  
*Conscious awareness during general anesthesia, Depth of anesthesia.*  
In: "Bailliere's Clinical Anesthesiology", Jones, J. G. (Ed.), Bailliere Tindall, London, 1989, 511-532
- 106 Russell, I. F.  
*Midazolam-alfentanil: an anaesthetic? An investigation using the isolated forearm technique.*  
Br J Anaesth 70 (1993) 42-46
- 107 Sandin, R. and Norstrom, O.  
*Awareness during total i.v. anaesthesia.*  
Br J Anaesth 71 (1993) 782-787
- 108 Sandin, R. H., Enlund, G., Samuelsson, P. and Lenmarken, C.  
*Awareness during anaesthesia: a prospective case study.*  
Lancet 355 (2000) 707-711
- 109 Schacter, D. L., Chiu, C. Y. and Ochsner, K. N.  
*Implicit memory: a selective review.*  
Annu Rev Neurosci 16 (1993) 159-182

- 110 Schmidt, G. N., Bischoff, P., Standl, T., Hellstern, A., Teuber, O. and Schulte Esch, J.  
*Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanyl anesthesia.*  
Anesthesiology 101 (2004) 1283-1290
- 111 Schneider, G.  
*[Intraoperative awareness].*  
Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 38 (2003) 75-84
- 112 Schneider, G., Gelb, A. W., Schmeller, B., Tschakert, R. and Kochs, E.  
*Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices--bispectral index and patient state index.*  
Br J Anaesth 91 (2003) 329-335
- 113 Schneider, G., Hollweck, R., Ningler, M., Stockmanns, G. and Kochs, E. F.  
*Detection of consciousness by electroencephalogram and auditory evoked potentials.*  
Anesthesiology 103 (2005) 934-943
- 114 Schneider, G. and Kochs, E. F.  
*The search for structures and mechanisms controlling anesthesia-induced unconsciousness.*  
Anesthesiology 107 (2007) 195-198
- 115 Schneider, G., Kochs, E. F., Horn, B., Kreuzer, M. and Ningler, M.  
*Narcotrend does not adequately detect the transition between awareness and unconsciousness in surgical patients.*  
Anesthesiology 101 (2004) 1105-1111
- 116 Schneider, G., Schoniger, S. and Kochs, E.  
*Does bispectral analysis add anything but complexity? BIS sub-components may be superior to BIS for detection of awareness.*  
Br J Anaesth 93 (2004) 596-597; author reply 596-597
- 117 Schneider, G. and Sebel, P. S.  
*Monitoring depth of anaesthesia.*  
Eur J Anaesthesiol Suppl 15 (1997) 21-28
- 118 Schneider, G., Wagner, K., Reeker, W., Hanel, F., Werner, C. and Kochs, E.  
*Bispectral Index (BIS) may not predict awareness reaction to intubation in surgical patients.*  
J Neurosurg Anesthesiol 14 (2002) 7-11
- 119 Schultz, B., Grouven, U. and Schultz, A.  
*Automatic classification algorithms of the EEG monitor Narcotrend for routinely recorded EEG data from general anaesthesia: a validation study.*  
Biomed Tech (Berl) 47 (2002) 9-13
- 120 Schwender, D., Dauderer, M., Mulzer, S., Klasing, S., Finsterer, U. and Peter, K.  
*Spectral edge frequency of the electroencephalogram to monitor "depth" of anaesthesia with isoflurane or propofol.*  
Br J Anaesth 77 (1996) 179-184
- 121 Schwender, D., Faber-Zullig, E., Klasing, S., Poppel, E. and Peter, K.  
*Motor signs of wakefulness during general anaesthesia with propofol, isoflurane and flunitrazepam/fentanyl and midlatency auditory evoked potentials.*  
Anaesthesia 49 (1994) 476-484
- 122 Schwender, D., Kunze-Kronawitter, H., Dietrich, P., Klasing, S., Forst, H. and Madler, C.  
*Conscious awareness during general anaesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions.*  
Br J Anaesth 80 (1998) 133-139
- 123 Scott, J. C., Cooke, J. E. and Stanski, D. R.  
*Electroencephalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanyl.*  
Anesthesiology 74 (1991) 34-42
- 124 Scott, J. C., Ponganis, K. V. and Stanski, D. R.  
*EEG quantitation of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil.*  
Anesthesiology 62 (1985) 234-241

- 125 Sebel, P. S., Bowdle, T. A., Ghoneim, M. M., Rampil, I. J., Padilla, R. E., Gan, T. J. and Domino, K. B.  
*The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study.*  
Anesth Analg 99 (2004) 833-839, table of contents
- 126 Sebel, P. S., Lang, E., Rampil, I. J., White, P. F., Cork, R., Jopling, M., Smith, N. T., Glass, P. S. and Manberg, P.  
*A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect.*  
Anesth Analg 84 (1997) 891-899
- 127 Sigl, J. C. and Chamoun, N. G.  
*An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram.*  
J Clin Monit 10 (1994) 392-404
- 128 Sleigh, J. W., Steyn-Ross, D. A., Steyn-Ross, M. L., Williams, M. L. and Smith, P.  
*Comparison of changes in electroencephalographic measures during induction of general anaesthesia: influence of the gamma frequency band and electromyogram signal.*  
Br J Anaesth 86 (2001) 50-58
- 129 Smith, W. D., Dutton, R. C. and Smith, N. T.  
*Measuring the performance of anesthetic depth indicators.*  
Anesthesiology 84 (1996) 38-51
- 130 Tong, D. and Chung, F.  
*Recall after total intravenous anaesthesia due to an equipment misuse.*  
Can J Anaesth 44 (1997) 73-77
- 131 Tonner, P. H. and Bein, B.  
*Classic electroencephalographic parameters: median frequency, spectral edge frequency etc.*  
Best Pract Res Clin Anaesthesiol 20 (2006) 147-159
- 132 Tunstall, M. E.  
*Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section.*  
Br Med J 1 (1977) 1321
- 133 Urban, B. W.  
*Current assessment of targets and theories of anaesthesia.*  
Br J Anaesth 89 (2002) 167-183
- 134 Vakkuri, A., Yli-Hankala, A., Talja, P., Mustola, S., Tolvanen-Laakso, H., Sampson, T. and Viertio-Oja, H.  
*Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia.*  
Acta Anaesthesiol Scand 48 (2004) 145-153
- 135 van der Laan, W. H., van Leeuwen, B. L., Sebel, P. S., Winograd, E., Baumann, P. and Bonke, B.  
*Therapeutic suggestion has not effect on postoperative morphine requirements.*  
Anesth Analg 82 (1996) 148-152
- 136 Vanluchene, A. L., Struys, M. M., Heyse, B. E. and Mortier, E. P.  
*Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanyl. A comparison with the bispectral index.*  
Br J Anaesth 93 (2004) 645-654
- 137 Velly, L. J., Rey, M. F., Bruder, N. J., Gouvitsos, F. A., Witjas, T., Regis, J. M., Peragut, J. C. and Gouin, F. M.  
*Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia.*  
Anesthesiology 107 (2007) 202-212
- 138 Veselis, R. A., Reinsel, R. A. and Feshchenko, V. A.  
*Drug-induced amnesia is a separate phenomenon from sedation: electrophysiologic evidence.*  
Anesthesiology 95 (2001) 896-907
- 139 Viertio-Oja, H., Maja, V., Sarkela, M., Talja, P., Tenkanen, N., Tolvanen-Laakso, H., Paloheimo, M., Vakkuri, A., Yli-Hankala, A. and Merilainen, P.  
*Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module.*  
Acta Anaesthesiol Scand 48 (2004) 154-161
- 140 Wennervirta, J., Ranta, S. O. and Hynynen, M.  
*Awareness and recall in outpatient anesthesia.*  
Anesth Analg 95 (2002) 72-77, table of contents

- 141 Williams, A. R., Hind, M., Sweeney, B. P. and Fisher, R.  
*The incidence and severity of postoperative nausea and vomiting in patients exposed to positive intra-operative suggestions.*  
Anaesthesia 49 (1994) 340-342

# Anhang

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Komponenten einer Allgemeinanästhesie: Schematisch dargestellt besteht eine Allgemeinanästhesie aus Hypnose (reversibler Bewusstseinsverlust) mit Amnesie (Erinnerungsverlust), Analgesie (Schmerzfreiheit) und Areflexie. Diese beinhaltet die vegetative Balance (z.B. Blutdruck und Herzfrequenz) des Patienten und gegebenenfalls eine neuromuskuläre Blockade der Skelettmuskulatur. .... 7
- Abbildung 2:** Graduierung der Narkostiefe: Keine Wachheit wird unterschieden von Wachheit ohne, mit unbewusster (impliziter) oder bewusster (expliziter) postoperativer Erinnerung (nach [111]). .... 14
- Abbildung 3:** Burst-Suppression: Charakteristisches Muster von tiefer Narkose mit hochfrequenten Entladungen (Bursts) unterbrochen durch Niedervoltage bzw. Isoelektrizität (Suppression). Die Burst-Suppression-Ratio (BSR) quantifiziert Suppressions, die als Episoden länger als 0,5 sec und einer Spannung kleiner 5  $\mu$ V definiert sind. .... 22
- Abbildung 4:** Density Spectral Array (DSA): Grafische Darstellung der Power / Leistung verschiedener Frequenzbereiche des EEG (y-Achse) im Verlauf über die Zeit (x-Achse). Der Betrag der Leistung ist als zunehmende Grau- bzw. Weißstufe aufgetragen. Gezeigt ist hier beispielhaft das Spektrum bei Narkoseeinleitung. Zu erkennen ist die Abnahme der Leistung höherer Frequenzen bis ca. 300 sec. In der Bildmitte zeigt sich erneute Aktivität im Frequenzbereich um 25 Hz nach etwa 500 sec, dem Auftreten von Burst-Suppression entsprechend. .... 23
- Abbildung 5:** Der Aspect A-2000-Monitor: Angezeigt wird der BIS (Bispectral Index Scale) als Zahlenwert zwischen 0 und 100, im Verlauf, sowie das Roh-EEG. Zusätzlich werden eine Suppression-Ratio (SR) und der Anteil an Muskelaktivität (EMG) ausgegeben. Der SQI (Signal-Quality-Index) bezieht Artefakte und Impedanzen zur Berechnung ein..... 25

- Abbildung 6:** Die Berechnung des BIS (nach [99]): Das EEG-Signal wird zuerst digitalisiert und gefiltert. Ist Suppression im EEG vorhanden wird die BSR (Burst-Suppression-Ratio) und die QUAZI ermittelt. Zusätzlich wird mithilfe der Fast-Fourier-Transformation die Spektralanalyse durchgeführt, unmittelbar hieraus berechnet sich einerseits die Relative-Beta-Ratio. Andererseits wird das Bispektrum gebildet, woraus die Synchron-Fast-Slow hergeleitet ist. Eine bisher unveröffentlichte Gewichtung dieser vier Subparameter ergibt den BIS (Bispectral-Index-Scale). ..... 27
- Abbildung 7:** Der Cerebral State Monitor (CSM): Angezeigt wird u.a. der Index-Wert CSI (Cerebral State Index), der Anteil an Burst-Suppression (BS%) und Muskelaktivität am Skalp (EMG%). Der Signal-Quality-Indicator (SQI%) gibt die Qualität des Signals anhand Artefakt- und Impedanzberechnung aus ..... 28
- Abbildung 8:** Die Berechnung des CSI (frei nach [1]): Durch spektrale Analyse werden die Subparameter  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $(\beta-\alpha)$ -Ratio berechnet. Zusätzlich wird der Anteil an Burst-Suppression (BS%) bestimmt. Ein Fuzzy Logic Classifier gewichtet die vier Parameter und gibt den CSI (Cerebral-State-Index) aus ..... 29
- Abbildung 9:** Studiendesign: Das EEG wurde zur späteren Analyse aufgezeichnet. Die Studiendauer reichte von der Anästhesie-Einleitung mit Bewusstseinsverlust (LOC1) bis zur Ausleitung mit Wiederkehr des Bewusstseins (ROC2). Zusätzlich bestand ein Zeitraum beabsichtigter Wachheit (ROC1) und Bewusstseinsverlust (LOC2) nach Intubation unter Remifentanyl. .... 35
- Abbildung 10:** EEG-Simulator: Über die am unteren Bildrand sichtbaren Kabel werden von einem PC digitalisierte EEG-Roh-Daten eingelesen, die integrierte Messkarte gibt analoge Daten aus. Der EEG-Monitor wird an den Kontakten auf der Vorderseite angeschlossen (hier in Bildmitte der Narcotrend®). ..... 37
- Abbildung 11:** Definition der Ereignisse: Am Beispiel der Wachheit 1 (ROC1) und der Bewusstlosigkeit 2 (LOC2) sind die zur Auswertung verwendeten Zeitpunkte erläutert. Bei ROC1 und 30 s vor LOC2 ist der Patient „wach“, bei LOC2 und 30 s vor ROC1 ist er „bewusstlos“ ..... 41

**Abbildung 12:** Einzelwerte des BIS und des CSI bei Bewusstseinsverlust zur Einleitung (LOC1), bei Wachheit nach Unterbrechung der Anästhetikagabe (ROC1), erneutem Bewusstseinsverlust bei Wiederaufnahme der Narkose (LOC2) und Wiedererwachen nach Ende des operativen Eingriffs (ROC2). Patienten der Gruppe PRO sind als leere Dreiecke dargestellt, der Gruppe SEVO als gefüllte Kreise. Der dicke Strich kennzeichnet die Mittelwerte zu jedem Ereignis, der dünne die Standardabweichung. Die gepunktete Linie gibt jeweils die vom Hersteller angegebene Obergrenze für Allgemeinanästhesie wieder. ....47

**Abbildung 13:** Einzelwerte der Relative-Beta-Ratio und des Synch-Fast-Slow (beides Subparameter des BIS) bei Bewusstseinsverlust zur Einleitung (LOC1), bei Wachheit nach Unterbrechung der Anästhetikagabe (ROC1), erneutem Bewusstseinsverlust bei Wiederaufnahme der Narkose (LOC2) und Wiedererwachen nach Ende des operativen Eingriffs (ROC2). Patienten der Gruppe PRO sind als leere Dreiecke dargestellt, der Gruppe SEVO als gefüllte Kreise. Der dicke Strich kennzeichnet die Mittelwerte zu jedem Ereignis, der dünne die Standardabweichung. ....49

**Abbildung 14:** Einzelwerte der  $(\beta-\alpha)$ -Ratio (Subparameter des CSI) bei Bewusstseinsverlust zur Einleitung (LOC1), bei Wachheit nach Unterbrechung der Anästhetikagabe (ROC1), erneutem Bewusstseinsverlust bei Wiederaufnahme der Narkose (LOC2) und Wiedererwachen nach Ende des operativen Eingriffs (ROC2). Patienten der Gruppe PRO sind als leere Dreiecke dargestellt, der Gruppe SEVO als gefüllte Kreise. Der dicke Strich kennzeichnet die Mittelwerte zu jedem Ereignis, der dünne die Standardabweichung.....50

**Abbildung 15:** Einzelwerte der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ratio (beides Subparameter des CSI) bei Bewusstseinsverlust zur Einleitung (LOC1), bei Wachheit nach Unterbrechung der Anästhetikagabe (ROC1), erneutem Bewusstseinsverlust bei Wiederaufnahme der Narkose (LOC2) und Wiedererwachen nach Ende des operativen Eingriffs (ROC2). Patienten der Gruppe PRO sind als leere Dreiecke dargestellt, der Gruppe SEVO als gefüllte Kreise. Der dicke Strich kennzeichnet die Mittelwerte zu jedem Ereignis, der dünne die Standardabweichung.....51

**Abbildung 16:** Time-Delay von Narkosetiefe-Monitoren: Gezeigt ist die Definition von Wachheit und Bewusstlosigkeit im vorliegenden Studiendesign durch erfolgten (+) bzw. nicht erfolgtem (-) Händedruck auf Aufforderung. Ausgewählt ist der Abschnitt des ersten Wiedererwachens (ROC1) und des zweiten Bewusstseinsverlusts (LOC2). Grün eingefärbt ist ein hypothetisch angenommener Time-delay zwischen 15 s und 30 s. Der angezeigte Indexwert bei ROC1 berechnet sich aus Messwerten zwischen ROC1-30s und ROC1. In diesem Zeitraum ist der Patientenzustand wach / bewusstlos nicht eindeutig definierbar. Bei ROC1+30s sind sämtliche, in den aktuellen Indexwert eingeflossenen, EEG-Daten vom wachen Patienten. .... 61

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Auswahl an Veröffentlichungen zur Inzidenz der intraoperativen Wachheit .....	10
<b>Tabelle 2:</b> Systematische Einteilung des Gedächtnisses nach Art des Inhaltes (nach [44]). ....	13
<b>Tabelle 3:</b> Standardparameter, die während Allgemeinanästhesie überwacht werden.....	17
<b>Tabelle 4:</b> Bereiche des BIS-Index (angelehnt an [4]) .....	26
<b>Tabelle 5:</b> Wertebereiche des CSI im Vergleich zur OASS bzw. OAAS-Score (Observer's Assessment of Alertness and Sedation –Score; <b>Tabelle 10</b> , S.57; nach [1]):.....	30
<b>Tabelle 6:</b> Fragenkatalog zur Feststellung von Erinnerung.....	36
<b>Tabelle 7:</b> Demographische Daten der Patienten .....	45
<b>Tabelle 8:</b> Errechnete $P_K$ -Werte für die Subparameter Relative-Beta-Ratio und Synch-Fast-Slow des BIS .....	52
<b>Tabelle 9:</b> Errechnete $P_K$ -Werte für die Subparameter $\alpha$ -, $\beta$ - und $(\beta-\alpha)$ -Ratio des CSI .....	53
<b>Tabelle 10:</b> Observer's Assessment of Alertness and Sedation –Score (OAAS) in modifizierter Form (nach [53]).....	57
<b>Tabelle 11:</b> Vorhersagewahrscheinlichkeiten und Konfidenzintervalle für den BIS und seine Subparameter.....	71
<b>Tabelle 12:</b> Vorhersagewahrscheinlichkeiten und Konfidenzintervalle für den CSI und seine Subparameter.....	72

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinen Eltern – Susanne und Mario Schöniger – danken, mir nach längerer „Orientierungsphase“ das Studium der Humanmedizin und schließlich diese Arbeit zu ermöglichen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Gerhard Schneider, leitender Oberarzt der Klinik für Anaesthesiologie am Klinikum rechts der Isar. Unter seiner Anleitung erfuhr ich, dass die Tätigkeit des „Anästhesisten“ vor allem in der Beeinflussung des zentralen und peripheren Nervensystems des ihm anvertrauten Patienten liegt. Besonders herausfordernd ist jedoch die elektrophysiologische Überwachung der Allgemeinanästhesie. In unserer gemeinsamen Arbeit lernte ich Methoden der „EEG-Signalverarbeitung“ zu bewerten, woraus letztlich diese Promotion entstand. Weiterhin möchte ich Herrn Schneider an dieser Stelle danken, an der damit verbundenen Lehr- und Autorentätigkeit mitwirken zu dürfen.

Ich danke Herrn Professor E.F. Kochs, Direktor der Klinik für Anaesthesiologie am Klinikum rechts der Isar, mir die Möglichkeit einzuräumen, unter seiner Leitung klinische und wissenschaftliche Arbeit zu leisten.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe EEG und Neurophysiologie bedanken, für die praktische und motivierende Unterstützung; im Besonderen bei Jasmin Blum, Cornelia Hellstern, Andreas Hock, Bettina Horn, Sybille Jochum, Denis Jordan, Matthias Kreuzer, Michael Ningler, Adem Omerovic, Sabine Paprotny, Steffi Pilge und Stefan Schmid.