

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Anästhesiologie

Klinikum rechts der Isar

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

**Überwachung der Narkosetiefe
durch die EEG-Monitore BIS[®] und CSM – eine EEG-Reanalyse**

Ingrid E. M. Letzel

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. Schneider
2. Univ. - Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle

Die Dissertation wurde am 17.09.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 20.07.2011 angenommen.

Titelblatt**Inhaltsverzeichnis**

1. Einleitung	05
<hr/>	
1.1. Allgemeines	05
1.2. Überwachung der Narkosetiefe	06
1.3. Intraoperative Wachheit und postoperative Erinnerung	07
1.3.1. Intraoperative Wachheit	07
1.3.1.1. Einteilung	08
1.3.1.2. Häufigkeit	08
1.3.1.3. Folgen intraoperativer Wachheit	09
1.3.2. Postoperative Erinnerung	10
1.3.3. Befragen postoperativer Erinnerung	11
1.4. EEG	12
1.4.1. Bispektral Index (BIS)	15
1.4.2. Cerebral State Index (CSI)	17
2. Fragestellung	19
<hr/>	
3. Material und Methoden	19
<hr/>	
3.1. Patientenauswahl	19
3.1.1. Einschlusskriterien	20
3.1.2. Ausschlusskriterien	20
3.2. Studienablauf	20
3.2.1. Randomisierung	20
3.2.2. Medikamente	20
3.2.3. Tunstalls „isolierte Unterarmtechnik“	21
3.2.4. Monitoring	22
3.2.5. Untersuchungsablauf	23
3.2.5.1. Vorbereitung	23
3.2.5.2. Narkoseeinleitung	23
3.2.5.3. Operativer Ablauf und Narkoseausleitung	24

3.3. Elektroenzephalographische Datenerhebung	26
3.3.1. Ableitung und Aufzeichnung des EEGs	26
3.3.2. Verwendete Software	26
3.4. Statistische Auswertung	27
4. Ergebnisse	28
<hr/>	
4.1. Untersuchung des Patientenkollektivs, demographische Daten	28
4.1.1. Größe	28
4.1.2. Gewicht	28
4.1.3. Alter	28
4.1.4. Geschlecht	29
4.1.5. ASA (Klassifikation der American Society of Anesthesiologists)	29
4.1.6. Vitalwerte	29
4.1.7. Zusammenfassende Tabelle der demographischen Daten	30
4.1.8. Auftreten von intraoperativer Wachheit	30
4.2. BIS- und CIS-Werte	30
4.2.1. Zeitlicher Verlauf	30
4.2.2. Fehlen von Werten	31
4.2.3. Darstellung der BIS-Werte	32
4.2.4. Darstellung der CSI-Werte	34
4.3. Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk	36
4.3.1. Definition	36
4.3.2. Berechnung	36
4.3.3. Berechnete Pk-Werte und deren Standardfehler	37
4.4. Logistische Regressionsanalyse	38
4.4.1. Logistische Regressionsanalyse für BIS	39
4.4.1.1. Gruppe 1 (Sevofluran/Remifentanyl)	39
4.4.1.2. Gruppe 2 (Propofol/Remifentanyl)	40
4.4.2. Logistische Regressionsanalyse für CSI	41
4.4.2.1. Gruppe 1 (Sevofluran/Remifentanyl)	41
4.4.2.2. Gruppe 2 (Propofol/Remifentanyl)	42

4.4.3. Beurteilung der logistischen Regressionskurven	43
4.5. Pearson`s Korrelation von BIS und CSI	43
4.5.1. Berechnete Korrelationskoeffizienten	44
4.6. Konkordanz von BIS und CSI	44
4.6.1. Beispiel für den Vergleich von Indexwerten für „adäquate Allgemeinanästhesie“	45
5. Diskussion	47
<hr/>	
5.1. Hauptergebnisse	48
5.1.1. BIS-u. CSI-Werte	48
5.1.2. Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk	50
5.1.3. Logistische Regressionsanalyse	52
5.1.4. Pearson`s Korrelationskoeffizient	53
5.1.5. Konkordanz	53
5.2. Studiendesign	55
5.2.1. Patientenauswahl	55
5.2.2. Prämedikation und Medikamente	55
5.2.3. Messung des Bewusstseinsverlustes	56
6. Zusammenfassung	58
<hr/>	
7. Verzeichnisse	61
<hr/>	
7.1. Abkürzungsverzeichnis	61
7.2. Abbildungen	62
7.3. Tabellen	62
7.4. Literaturverzeichnis	64
Danksagung	74
Lebenslauf	75

1. Einleitung

1.1. Allgemeines

Seit mehr als 100 Jahren werden in der Medizin Narkosen durchgeführt; als Beginn der modernen Anästhesie gilt die erste erfolgreiche Durchführung einer Äthernarkose durch den Zahnarzt W. T. G. Morton am 16. 10.1846 [32].

Bis heute existiert keine eindeutige oder verbindliche Definition des Zustands der „Allgemeinanästhesie“ [48], ebenso wenig sind die genauen Wirkmechanismen der Anästhetika an seinem Wirkzielort – dem Gehirn – grundlegend erforscht. Ein allgemein gültiges Maß der Narkosetiefe ist nicht eindeutig definiert und Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.

Seit den Anfängen der klinischen Anästhesie wird immer wieder von Fällen intraoperativer Wachheit und postoperativer Erinnerung berichtet. Bei Vorführung der ersten Lachgasanästhesie durch Wells bei einem übergewichtigen Alkoholiker im Jahr 1845 scheiterte diese.

Zu Beginn der klinischen Anästhesiologie wurde üblicherweise eine Mononarkose mit hoher Konzentration eines Narkosegases durchgeführt, dadurch erfolgte meist eine zuverlässige Ausschaltung des Bewusstseins. Im weiteren Verlauf wurde die klassische Vollnarkose (z.B. durch Einführen der intravenösen Anästhesie) kontinuierlich weiterentwickelt und ist dadurch wesentlich differenzierter geworden. Die Vollnarkose wird heute als balancierte Anästhesie durchgeführt und beruht auf der Kombination verschiedener Pharmakagruppen (Inhalationsanästhetika, Hypnotika, Analgetika, Muskelrelaxantien). Mit Hilfe dieses Verfahrens ist es möglich, alle Einzelkomponenten der Allgemeinanästhesie wie Hypnose, Amnesie, Analgesie und Relaxierung einzeln zu steuern und die Narkotika außerhalb des toxischen Bereiches zu dosieren.

Aufgrund der Komplexität der Wechselwirkungen zwischen den Anästhetika und dem Gehirn, der individuellen und allgemeinen Körperreaktion auf Arzneimittel sowie auf eine Allgemeinanästhesie ist die Bestimmung geeigneter Untersuchungsverfahren zum Monitoring und Steuern der Narkosetiefe komplex und Gegenstand vieler Forschungen.

1.2. Überwachung der Narkosetiefe

1920 erfolgte durch Guedel die Definition einzelner Narkosestadien für die Äthernarkose [31]. Dabei orientierte er sich an klinischen Zeichen (Atmung, muskuläre und autonome Zeichen, Hämodynamik), durch die eine Klassifizierung in 4 Stadien erfolgte:

Stadium I: Analgesie und Amnesie

Stadium II: Exzitation (generalisierte Erregung, Hyperreflexie, Singultus, Erbrechen, Laryngospasmus)

Stadium III: chirurgische Toleranz (Ausfall der Schutz- u. Pupillenreflexe, Abnahme des Muskeltonus)

Stadium IV: Vergiftungsstadium (Atem-u. Kreislaufdepression)

Die Verwendung anderer volatiler Anästhetika, intravenöser Anästhetika und von Opioiden sowie die Einführung von Muskelrelaxantien (1942) in der modernen Anästhesiepraxis limitieren die Aussagekraft dieser klassischen Zeichen zur Beurteilung der Narkosetiefe.

Weitere Methoden zur Bestimmung der Sedierungstiefe wie z.B. Messung des Ösophagus-Verschluss-Druckes oder Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität wiesen sich als zu ungeeignet oder umständlich für den klinischen Alltag aus [86, 90, 28, 83]. Auch die von Tunstall entwickelte „isolierte Unterarmtechnik“ [91] zur Detektion von Phasen intraoperativer Wachheit ist im klinischen Alltag aufgrund möglicher Druckläsionen und Ischämiegefahr zeitlich nur begrenzt einsetzbar und daher als Dauermonitoring nur bei besonderer Indikation geeignet.

Daher wird die Dosierung der heute verfügbaren Anästhetika selbst 150 Jahre nach Einführen der klinischen Anästhesie weiterhin überwiegend über Surrogatparameter (Blutdruck, Herzfrequenz etc.) gesteuert. Diese klinisch beobachtbaren Kreislaufparameter sowie vegetative Phänomene (z.B. Schwitzen, Pupillenreaktion, Schweiß- oder Tränensekretion - analog dem PRST-Score nach Evans [23]) deuten jedoch nicht zuverlässig auf die zerebrale Funktion eines Patienten hin, so dass die hypnotische Komponente allenfalls grob eingeschätzt werden kann [43, 50, 81]. Zusätzlich können diese Parameter durch eine Reihe von Begleitmedikationen (z.B.

kardiovaskulär wirksame Medikamente i.e. Betablocker) oder Vorerkrankungen des Patienten (z.B. Herzinsuffizienz, autonome Neuropathie bei Diabetes mellitus, Hyperthyreose, etc.) beeinflusst werden.

Wegweisend erscheint die Beobachtung der Hirnfunktion als Zielort der Anästhetika zur Beurteilung der hypnotischen Komponente der Allgemeinanästhesie, um eine zu geringe Narkosetiefe und somit intraoperative Wahrnehmung/Wachheit zu verhindern.

„Das Hauptproblem einer adäquaten Narkoseführung [liegt] heute nicht mehr in der Erzielung ausreichender Schmerzfreiheit, sondern in der suffizienten Ausschaltung des Bewusstseins“ [58].

1.3. Intraoperative Wachheit und postoperative Erinnerung

1.3.1. Intraoperative Wachheit

Der Begriff „Wachheit während Narkose“ beschreibt einen Grad von Bewusstsein, der in einer Periode auftritt, während dieser geglaubt wird, der Patient befinde sich in Narkose [21, 26].

Intraoperative Wachheit ist verknüpft mit einem funktionierenden Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis. Es handelt sich dabei um eine Gedächtnisleistung von begrenztem Fassungsvermögen; die Speicherung ist nur sehr kurz - wenige Sekunden -, aber sie beinhaltet alle momentanen Gedanken der Person [78]. Im Gegensatz dazu ist das Langzeitgedächtnis mit Erinnerungen verbunden („Gedächtnis“).

Wachheit liegt vor, wenn der Patient während mutmaßlicher Narkose seine Umwelt teilweise oder vollständig wahrnimmt bzw. sogar (einfache) Aufforderungen befolgt werden [78]. Das Vorliegen von Wachheit kann im klinischen Alltag durch Auffordern des nicht relaxierten Patienten zum Händedruck überprüft werden (Tunstalls isolierte Unterarmtechnik, [91]); befolgt der Patient die Aufforderung, liegt per definitionem Wachheit vor.

1.3.1.1. Einteilung

1986 erfolgte eine Unterteilung intraoperativer Wachheit in mehrere Stufen durch Jones und Konieczko [36]:

Stufe I: keine Wachheit

Stufe II: Intraoperative Wachheit ohne Erinnerung

Stufe III: Intraoperative Wachheit mit unbewusster (implizierter) Erinnerung

Stufe IV: Intraoperative Wachheit mit bewusster (explizierter) Erinnerung

Eine Zunahme der Stufe stellt eine Steigerung des Schweregrades der Wachheit dar: in der Stufe IV bedeutet explizite Wahrnehmung, dass der Patient in der postoperativen Befragung über bewusste Gedächtnisinhalte zu Zeitpunkten während der Narkose verfügt und sich an diese spontan erinnern kann.

In Stufe III handelt es sich um implizierte Erinnerung: der Patient kann sich an Gegebenheiten aus der Zeit der Narkose erinnern. Diese Erinnerung ist jedoch unbewusst, trotz Speicherung sind die Inhalte weder abrufbar noch kehren sie spontan wieder. Somit ist diese Form der Erinnerung unbewusst.

Bei Stufe II erlebt der Patient eine Episode intraoperativer Wachheit, es bleibt jedoch weder bewusst noch unbewusst eine Erinnerung zurück.

In Stufe I findet keine Wachheit statt; dieses Stadium ist das eigentlich angestrebte Ziel einer Vollnarkose.

1.3.1.2. Häufigkeit

Während der Narkose aufgetretene Wachheitszustände mit postoperativer (bewusster) Erinnerung werden in neueren Studien mit einer Häufigkeit von 0,1 bis 0,4 % aller Allgemeinanästhesien angegeben [54, 73, 84, 65].

Eine wesentlich höhere Inzidenz wird bei Eingriffen gefunden, bei denen niedrige Anästhetikakonzentrationen verabreicht werden. In der Gynäkologie werden z.B. bei

Kaiserschnitten in Vollnarkose die Anästhetika vor Abnabelung des Kindes niedrig dosiert, damit unerwünschte Medikamenteneffekte beim Kind vermieden werden. So fand sich in einer Studie über postoperative Erinnerung nach Sectio caesarea eine initiale Inzidenz von 1,3% [56]. Eine frühere Untersuchung ergab eine Inzidenz von 2% [99]. Einen weiteren Problembereich stellen herzchirurgische Eingriffe dar, da zur Vermeidung kardiovaskulärer Nebenwirkungen die Anästhetika niedrig dosiert werden. Bei einer Studie von Phillips et al, in der sich Patienten einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen, gaben 1% der Patienten eine Erinnerung an intraoperative Situationen an [70]. Auch bei der Versorgung von Schwerverletzten, die aufgrund des bestehenden Volumenmangels oft instabile Kreislaufverhältnisse aufweisen, wird ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von intraoperativen Wachheitszuständen beobachtet, da die Medikamente zur Vermeidung weiterer Beeinträchtigung der hämodynamischen Situation oft niedrig dosiert werden [11, 2]. Ferner gilt die Verwendung von Muskelrelaxantien (im Jahr 1942 von Griffith et al eingeführt) als Risikofaktor für postoperative Erinnerung an Wachheit während Narkose [27; 64]. Eine im Jahr 2000 multizentrisch durchgeführte Studie in Schweden, an der 11785 Patienten teilnahmen, zeigte eine Gesamtinzidenz postoperativer Erinnerung von 0,15%. Dabei kam es bei 0,18% der Patienten, die ein Muskelrelaxans erhalten hatten, zur Erinnerung an intraoperative Wachheit; bei Verzicht auf Muskelrelaxantien ergab sich dagegen eine Häufigkeit von 0,10% [75].

Die oben genannten Ergebnisse zu den Risikofaktoren für eine intraoperative Wachheit wurden 2009 in einer Übersichtarbeit bestätigt [25], zusätzlich wird als weiterer Risikofaktor das Vorhandensein von intraoperativer Wachheit in der Anamnese aufgeführt.

Da die Mehrzahl der Patienten, die eine Erinnerung an eine intraoperative Situation haben, dies dem Anästhesisten nicht mitteilen, wird die tatsächliche Anzahl von Patienten mit intraoperativer Wachheit höher geschätzt [62, 78].

1.3.1.3. Folgen intraoperativer Wachheit

In den bisher durchgeführten Untersuchungen werden sehr ähnliche Ergebnisse ermittelt. Die meisten Patienten mit intraoperativer Wachheit berichten von akustischen Wahrnehmungen, Muskelschwäche bis hin zu Lähmungen und

Schmerzen. Besonders traumatisierend wurde der Umstand der Bewegungs-Unmöglichkeit und oder des Nicht-Mitteilen-Könnens erlebt.

Die am häufigsten geschilderten oder beobachteten postoperativen Folgen waren Schlafstörungen, Träume oder Alpträume, generalisierte Angstzustände, Depressionen, Konzentrationsstörungen, Reizbarkeit und Flashbacks (d.h. plötzliches Wiedererleben des Zustandes). Im schlimmsten Fall kann es zur Entstehung einer posttraumatischen Belastungsstörung (post-traumatic stress disorder, PTSD) kommen [10, 16, 62, 82, 68].

Bereits Meyer und Blacher [60] beobachteten 1961 das Auftreten einer schweren traumatischen Neurose bei Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie unter Einsatz des Muskelrelaxans Succinylcholin unterzogen; der damals geschilderte Symptomenkomplex entspricht dem einer posttraumatischen Belastungsstörung

Die Ausprägung der Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung kann wenige Wochen bis Monate in Anspruch nehmen. Auch das Fehlen expliziter Erinnerung an intraoperative Wachheit kann eine implizite Erinnerung mit negativen Folgen für den Patienten nach sich ziehen [78]. Andererseits entwickeln nicht alle Patienten mit expliziter Erinnerung an intraoperative Wachheit eine posttraumatische Belastungsstörung [82].

Im Rahmen der postoperativen Visite sollte nach Erinnerung an Phasen von Wachheit gefragt und bei Auftreten von intraoperativer Wachheit der Patient ernst genommen werden, da eine Erklärung des Geschehnisses und die rasche Einleitung einer psychologischen Betreuung die Wahrscheinlichkeit schwerwiegender Folgen senken kann [7, 69, 83].

1.3.2. Postoperative Erinnerung

Die postoperative Erinnerung ist eine Funktion des Langzeitgedächtnisses, während die intraoperative Wachheit die Funktionsfähigkeit des Kurzzeitgedächtnisses darstellt, d.h. der Patient kann z.B. einfache Aufgaben befolgen [78].

Das Langzeitgedächtnis kann dabei in ein explizites und implizites Gedächtnis eingeteilt werden, siehe Stadium III und IV nach Jones et al [36]. Explizite Erinnerungen werden im Gedächtnis gespeichert und sind später willentlich oder bewusst abrufbar. Beim impliziten Gedächtnis geht man von einer Speicherung der intraoperativen Geschehnisse im Gehirn aus, die Erinnerung ist aber nicht bewusst verfügbar, kann aber den Patienten postoperativ beeinflussen [78].

Über verschiedene Tests (z.B. Wiedererkennungstests, Gedächtnistests etc.) kann implizite und explizite Erinnerung nachgewiesen werden [8, 55, 27].

1.3.3. Befragen postoperativer Erinnerung

Zur Befragung bezüglich der Erinnerung an intraoperative Gegebenheiten wurde von Brice et al ein strukturiertes Interview entwickelt [12], welches ohne größeren Aufwand durchgeführt werden kann:

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?

Durch die Anwendung dieses kurzen Fragebogens kann die Zahl der Patienten, die sich explizit an intraoperative Begebenheiten erinnern, etwas eingeschätzt werden. Zur genaueren Registrierung der Fallzahl sollte eine erneute Befragung zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen, da sich viele Patienten erst im späteren Verlauf an intraoperativ stattgefundenere Ereignisse erinnern [75, 66].

1.4. EEG

Das zentrale Nervensystem gilt als Zielorgan der Anästhetika, diese beeinflussen über zahlreiche Rezeptoren auf kortikaler und neuronaler Ebene die elektrische Aktivität des Gehirns. Diese Veränderung der elektrischen Gehirnaktivität kann über das Elektroenzephalogramm (EEG) abgeleitet werden.

1875 beschrieb Richard Caton erstmalig das EEG an Untersuchungen bei Tieren [67], im Jahr 1929 erfolgten durch Hans Berger erste EEG-Ableitungen beim Menschen [9]. In den darauffolgenden Jahren untersuchten Gibbs und Mitarbeiter Zusammenhänge zwischen Anästhetika und dem EEG [29], sie erkannten, dass das EEG Veränderungen der elektrischen Hirnaktivität durch Narkose und Anästhetika zu erfassen vermag.

Ursächlich für die elektrische Aktivität sind Potentialschwankungen der kortikalen Pyramidenzellen; mit dem EEG werden die Summenaktionspotentiale exzitatorischer und inhibitorischer postsynaptischer kortikaler Pyramidenzellen in Lamina V der Hirnrinde erfasst [20]. Folglich erfasst das EEG lediglich die im Kortex gebildeten Potentialfelder, diese werden allerdings durch Projektionsbahnen zu tiefer liegenden subkortikalen Hirnregionen (Thalamus, Mesenzephalon, Formatio reticularis) über ihre neuronale Aktivität moduliert [49]. Das EEG spiegelt somit eine komplexe zerebrale Gesamtaktivität wider. Anatomische, physiologische oder Medikamenten-induzierte Veränderungen in kortikalen aber auch subkortikalen Schichten führen somit zu charakteristisch messbaren EEG-Veränderungen.

In der Routinediagnostik erfolgt die Ableitung des Roh-EEGs an der Kopfoberfläche mittels Elektroden nach dem international einheitlichen sog. 10-20-System [63].

Die grundlegenden Parameter zur Interpretation des EEGs sind die Amplitude (μV) und die Frequenz (Hz). Das Frequenzspektrum der ableitbaren EEG-Potentiale an der Kopfoberfläche reicht von 0 bis ca. 30 Hz, eine Ableitung von erheblich höher frequenten Potentialschwankungen ist im Kortex möglich.

Das Frequenzspektrum wird normalerweise in 4 willkürlich festgelegte Bereiche unterteilt und mit griechischen Buchstaben bezeichnet:

Beta-Wellen (β)	13-30 Hz
Alpha-Wellen (α)	8-13 Hz
Theta-Wellen (θ)	4-8 Hz
Delta-Wellen (δ)	0,5-4 Hz

Tabelle 1: Darstellung der EEG-Frequenzbereiche, modifiziert nach [76]

Im langsamen Frequenzbereich wurde die klassische Einteilung durch den Subdelta (Sub- δ)-Bereich ($< 0,5$ Hz) und im hochfrequenten Bereich durch die Gamma (γ)-Wellen (30-60 Hz) ergänzt.

Der erste beobachtete Frequenzbereich wurde als Alpha-Bereich bestimmt, charakteristisch ist eine niedrige Amplitude und ein Frequenzbereich von 8-13 Hz. Alpha -Wellen überwiegen beim gesunden, entspannten, wachen Erwachsenen mit geschlossenen Augen. Beim Augenöffnen – entspricht dem aufmerksamen, wachen Erwachsenen - kommt es zur α -Blockade mit Sistieren der Alpha-Wellen, es lassen sich vermehrt Beta-Wellen mit einer Frequenz von 13-30 Hz nachweisen.

Bei abnehmender Vigilanz kommt es zur Verlangsamung des EEGs, es entstehen langsame Theta- und Delta-Wellen mit hoher Amplitude.

Während Allgemeinanästhesie sind vor allem Delta-Wellen nachweisbar, bei Vertiefung der Narkose (z.B. durch Erhöhung der Konzentration von Inhalations- oder i.v.-Anästhetika) kommt es schließlich zu „Burst Suppression“ – einem EEG-Muster mit stark supprimierten EEG-Abschnitten von mindestens 0,5 Sekunden, einer Amplitudenhöhe unter $5 \mu\text{V}$ und plötzlich auftretenden EEG-Abschnitten mit hoher Amplitude [72].

Ein typisches intraoperativ abgeleitetes EEG-Signal setzt sich aus Potentialschwankungen unterschiedlicher Frequenzbereiche zusammen, aufgrund seiner Komplexität ist das Roh-EEG für eine zeitnahe intraoperative Interpretation kaum geeignet [49].

Erst durch die Entwicklung digitaler, computergestützter Verfahren zur mathematischen Verarbeitung des Roh-EEGs konnte die intraoperative EEG-Aufzeichnung mittels Entwicklung eines Monoparameters vereinfacht dargestellt und somit im anästhesiologischen Klinikalltag verwendet werden.

Die gängigsten Monoparameter basieren auf den Prinzipien der Analyse im Frequenzbereich (frequency domain) und der Analyse im Zeitbereich (time domain) [98]. Der Anteil der Frequenzen des Roh-EEGs kann mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation (FFT), auch als Spektralanalyse bezeichnet, abgeschätzt werden. Grundlage der FFT ist die Zerlegung der zu analysierenden EEG-Epochen in Sinusschwingungen, die jeweils eine bekannte Wellenlänge aufweisen. Mittels Korrelationsanalysen können Übereinstimmungen mit dem zu analysierenden EEG-Zeitabschnitt nachgeprüft werden, so ergibt sich die sogenannte Kovarianz. Die Addition der Sinusfunktionen liefert Informationen über die Phasenlänge und die Amplitude der zugrunde liegenden EEG-Epoche. Die Ergebnisse der FFT können als sogenanntes Powerspektrum (auch Leistungsspektrum genannt) und Phasenspektrum dargestellt werden. Mittels Powerspektrum kann eine visuelle Abschätzung der Frequenz-Verteilung im EEG erfasst und in Zahlenwerte überführt werden, Kenngrößen dieses Verfahrens sind die Medianfrequenz, die Peakfrequenz und die spektrale Eckfrequenz (SEF). Diese Parameter werden als Monoparameter des spontanen EEG bezeichnet.

Bei der Verwendung der dargestellten Monoparameter zur Steuerung der Narkosetiefe ergeben sich jedoch mehrere Probleme, z.B. beschreiben die Monoparameter nur „Eckpunkte“ des Powerspektrums ohne Angabe genauer Information über die exakte Flächenverteilung; die Medianfrequenz und die spektrale Eckfrequenz sind abhängig vom analysierten Frequenzbereich [98].

Eine weitere erhebliche Limitation wurde von Bruhn [13] beschrieben: Am Beispiel der SEF95 (diejenige Frequenz, unterhalb der 95% der Gesamtaktivität liegen) zeigte die Untersuchung, dass geringe Anästhetikakonzentrationen nicht zu einer Abnahme, sondern zu einer Zunahme hochfrequenter EEG-Anteile im Sinne einer Exzitation führen. Somit kommt es zu Beginn der Anästhesie zu einem Anstieg der SEF95, und nicht - wie man erwartet hätte - zu einer Abnahme. Eine weitere Limitierung erfährt die SEF95 durch das Auftreten sog. „Burst-Suppression-Muster“ [72]: Diese Bursts führen trotz tiefer Narkose zu einem paradoxen Anstieg der EEG-Aktivität, der zuständige Anästhesist könnte sich durch den Anstieg der SEF-Zahlenwerte trotz tiefer Narkose irritieren lassen und die Anästhetikadosis weiter erhöhen.

Daher wurden auf der Grundlage des EEGs neue, multifaktorielle Parameter zur Beurteilung und Steuerung der Narkosetiefe entwickelt.

1.4.1. Bispektral Index (BIS[®])

Der Bispektral Index (BIS[®]) ist der erste kommerziell vertriebene Index zur Messung der Narkosetiefe, er wurde 1992 eingeführt [76].

Es handelt sich dabei um einen multifaktoriellen, dimensionslosen EEG-Parameter. In dieser Studie wurde der BIS vom Aspect A-2000 EEG Monitor (Aspect Medical Systems Inc., Newton, MA, USA) berechnet; der Antrag zur Zulassung bei der FDA (American Food and Drug Administration) als Verfahren zur Messung der Narkosetiefe wurde im November 1997 eingereicht und im nachfolgenden Jahr bewilligt [93].

Der genaue Algorithmus der Berechnung ist bis heute unveröffentlicht und daher unklar, ein Teil der dem BIS zugrunde liegenden Subparameter wurde 1998 publiziert [72]. Zur Berechnung werden Faktoren aus konventioneller EEG-Analyse (Fast-Fourier-Transformation (FFT), Spektralanalyse, Burst-Suppression-Verhältnis) mit Bispektral-Parametern kombiniert.

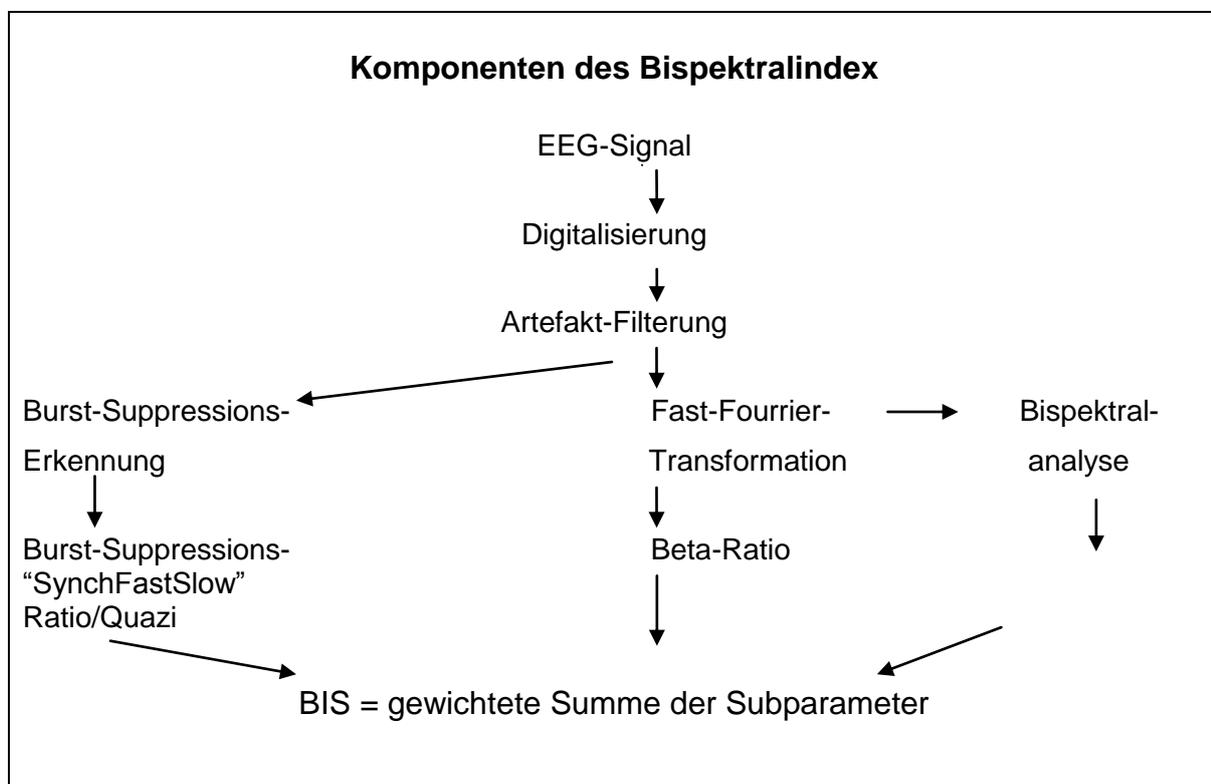


Abbildung 1: Ablaufschema der BIS-Berechnung modifiziert und übersetzt nach [72]

Beim BIS-Wert handelt es sich um eine Zahl zwischen 0 und 100, wobei 100 dem wachen Patienten entspricht und 0 bei vollständiger kortikaler Suppression auftritt [83, 42].

Als Zielbereich für die Narkose wird vom Hersteller ein BIS-Wert zwischen 60 bis 40 empfohlen [42].

Bispectral-Index	Klinisches Stadium
100-80	Wachheit: Reaktion auf Ansprache in normaler Lautstärke
80-60	Leichte/moderate Sedierung: Reaktion auf Ansprache mit lauter Stimme oder leichtem Nachbohren/ Schütteln
60-40	Allgemeinanästhesie: Niedrige Wahrscheinlichkeit einer expliziten Erinnerung, Unempfindlichkeit für verbale Stimuli
40-20	Tiefe Allgemeinanästhesie
20-0	„Burst suppression“
	Isoelektrische Linie im EEG

Tabelle 2: BIS-Klassifikation und Indexbereich modifiziert und übersetzt nach [42]

Der BIS- Monitor ist als Kompaktmonitor und als Einschub-Modul für Anästhesie-Monitorsysteme verfügbar, inzwischen sind 5 verschiedene Modelle kommerziell erhältlich.

Seit der Einführung des Bispektral Index (BIS[®]) im Jahr 1992 gibt es eine Vielzahl an publizierten Untersuchungen, in denen ein enger Zusammenhang zwischen dem BIS, dem Grad der Sedierung und dem Verlust bzw. Wiedererlangen des Bewusstseins dargestellt wird. In vielen Studien zeigt sich eine gute Korrelation des BIS mit dem hervorgerufenen Sedierungsgrad durch Propofol [30, 40, 53, 89] Midazolam [52, 30] sowie den Narkosegasen Sevofluran [38] und Isofluran [30, 15].

1.4.2. Cerebral State Index (CSI)

Der CSI ist ein relativ neuer Index-Wert zur Messung der Narkosetiefe, die Berechnung erfolgt durch den Cerebral State Monitor (CSM Model 2 Monitor (Danmeter A/S, Odense, Dänemark)).

Der CSM erhielt die Zulassung zur Messung der Narkosetiefe der FDA (American Food and Drug Administration) [94] im Januar 2005.

Beim CSI-Wert handelt es sich um eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100, wobei 0 ein supprimiertes EEG anzeigt und 100 den Wachzustand wiedergibt.

Der CSI-Index wird von 4 Subparametern abgeleitet, die vom EEG berechnet und folgendermaßen definiert sind:

$$(1) \text{ beta ratio} = \log \frac{E_{30-42.5\text{Hz}}}{E_{11-21\text{Hz}}}$$

$$(2) \text{ alpha ratio} = \log \frac{E_{30-42.5\text{Hz}}}{E_{6-12\text{Hz}}}$$

$$(3) \text{ (beta-alpha) ratio} = \log \frac{E_{6-12\text{Hz}}}{E_{11-21\text{Hz}}}$$

(4) Burst-Suppression-Quotient (Zeitanteil von einem 30 Sekunden-Zeitfenster, in dem die EEG-Amplitude unter 3,5 μV ist).

Die Auswahl der Subparameter beruht auf der Analyse einer Datenbank von EEG-Aufzeichnungen und den dazugehörigen Verhaltensbeobachtungen bei 1500 Anästhesien mit ca. 5000 Stunden EEG-Aufzeichnungen [72]. Die Subparameter werden durch Verwendung der innovativen Methode ANFIS (adaptive neuro fuzzy interference system) zusammengesetzt. Das ANFIS kombiniert dabei Methoden der Fuzzy-Logik und neuronalem Netzwerk [35].

Rodriguez und Mitarbeiter [74] verwendeten zur Entwicklung des CSI gespeicherte EEG-Daten aus einer Untersuchung des A-line AEP-Monitors [89]. Bei dieser Studie wurde bei 20 Patientinnen vor ambulanten gynäkologischen Eingriffen Propofol bis zum Bewusstseinsverlust infundiert und das Roh-EEG gespeichert. Als klinischer

Parameter zur Beurteilung der Sedierungstiefe wurde die Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale (OAAS) [4] verwendet.

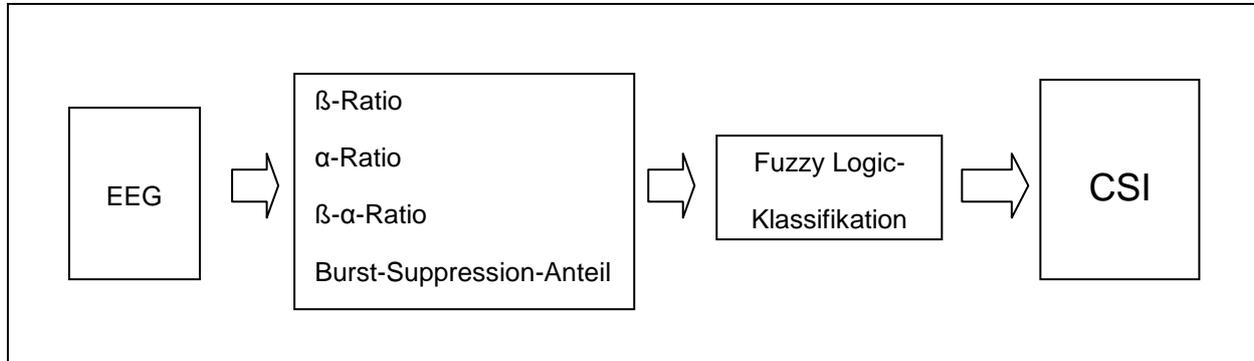


Abbildung 2: Ablaufschema der CSI-Berechnung nach [98]

Der genaue Algorithmus der CSI-Berechnung durch ANFIS sowie die Auswahl der adäquaten Subparameter durch das Fuzzy-Logik-System sind nicht im Detail veröffentlicht [19].

Als Zielbereich für die Narkose wird vom Hersteller ein CSI-Wert zwischen 60-40 empfohlen [19].

CSI-Index	Klinisches Stadium
100-90	Wachheit
90-80	Schläfrigkeit
80-60	Leichte Anästhesie oder Sedierung
60-40	Adäquater Bereich für chirurgische Anästhesie
40-10	Tiefe Anästhesie, in den meisten Fällen begleitet von „Burst suppression“
10-0	Nahe an Koma, BS („burst suppression“) >75%, bei CSI-Werten <3 praktisch isoelektrisches EEG

Tabelle 3: CSI-Klassifikation und Indexbereich modifiziert und übersetzt nach [19]

Der CSM ist ein kleiner, handlicher Monitor von der Größe eines Nervenstimulators, der eine drahtlose Datenübertragung ermöglicht.

Da der Cerebral State Index einer der neuesten eingeführten Index-Werte zur Messung der Narkosetiefe ist, gibt es bisher nur wenig publizierte Untersuchungen. So konnte z.B. in zwei Studien eine gute Korrelation des CSI mit dem hervorgerufenen Sedierungsgrad durch Propofol gezeigt werden [3, 100]. Ho et al [33] konnte in einer Studie für Sevofluran ähnliche Ergebnisse erreichen.

2. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der EEG-basierten Parameter BIS (Bispektral Index, BIS[®]) und CSI (Cerebral State Index) hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Unterscheidung von Wachheit und Bewusstlosigkeit am Übergang zwischen den Bewusstseinszuständen.

Zusätzlich wird durch eine Reanalyse identischer EEG-Daten die Korrelation beider Monitore und Indexparameter während aller Narkosestadien geprüft und die Konkordanz beider Monitore für das Anzeigen der vom Hersteller vorgegebenen Einstufung der Narkosetiefen näher untersucht.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenauswahl

Die Durchführung der folgenden Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität genehmigt.

Für die Studie wurden 40 Patienten untersucht. Alle teilnehmenden Patienten erhielten eine entsprechende Aufklärung über die zusätzlichen Messungen und den Untersuchungsablauf und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme.

3.1.1. Einschlusskriterien

Es wurden für die Studie Patienten ausgewählt, die folgende Kriterien erfüllten:

- Alter über 18 Jahre
- Körperlicher Allgemeinzustand nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) [41] von I oder II
- Elektiver chirurgischer Eingriff einschließlich der Indikation zur Allgemeinanästhesie mit endotrachealer Intubation

3.1.2. Ausschlusskriterien

- Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen eines der verwendeten Medikamente
- Anamnestische Hinweise auf die Einnahme von Medikamenten, Drogen und Psychopharmaka, welche das zentrale Nervensystem beeinflussen können
- Neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen
- Bestehende Schwangerschaft
- Störungen der gastrointestinalen Motilität (Indikation zur Ileuseinleitung)

3.2. Studienablauf

3.2.1. Randomisierung

Zwei Gruppen mit jeweils 20 Patienten wurden mittels Block-Randomisierung gebildet. Die Zugehörigkeit in eine solche Gruppe wurde durch das Medikamentenregime bestimmt. Gruppe 1 erhielt eine Anästhesie mit Sevofluran und Remifentanyl, während Gruppe 2 eine TIVA (Total Intravenöse Anästhesie) mit Propofol und Remifentanyl erhielt.

3.2.2. Medikamente

Je nach Gruppenzugehörigkeit wurden die Anästhetika Sevofluran (Sevorane[®], Abbott) und Propofol (Disoprivan[®], Fresenius) verwendet.

Die minimale Infusionsrate des Opioids Remifentanyl (Ultiva[®], GlaxoWellcome) betrug $0,2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$. Zur Intubation wurde allen Patienten das Muskelrelaxans Succinylcholin (Lysthenon[®], Nycomed) $1,0 \text{mg kg}^{-1}$ verabreicht.

3.2.3. Tunstalls „isolierte Unterarmtechnik“ [91]

Tunstalls isolierte Unterarmtechnik ist ein klinisches Verfahren zur Erfassung intraoperativer Wachheit. Die Methode wurde 1977 erstmalig von Tunstall beschrieben.

Dabei wird vor Verabreichung eines Muskelrelaxans am Unterarm eine Blutdruckmanschette angelegt und über den systolischen Blutdruckwert aufgepumpt. Dadurch wird die Durchblutung des Unterarmes unterbrochen und somit die systemische Wirkung der Muskelrelaxation am betroffenen Arm verhindert, das Muskelrelaxans wird intravenös im anderen Arm oder proximal der Sperre verabreicht. Dadurch behält der ansonsten relaxierte Patient die Fähigkeit, die Hand zu bewegen. Bei Wachheit ist es dem Patienten dann möglich, der Aufforderung zum Hände-Drücken nachzukommen (Nachweis von Wachheit).

Mittels der isolierten Unterarmtechnik konnte Tunstall in seiner Untersuchung zeigen, dass während einer Sectio caesarea in Allgemeinanästhesie 33 % der Patientinnen in der Lage waren, auf Aufforderung die Hand des Anästhesisten zu drücken [91]. In einer Studie von 1997 von Schultetus et al zur Wachheit bei Kaiserschnitten waren sogar 58 % der Patientinnen in der Lage, der Aufforderung zum Händedruck nachzukommen [80].

Auch wenn postoperativ bei den meisten Patienten keine Erinnerung an intraoperative Ereignisse bestand, handelt es sich definitionsmäßig um Situationen intraoperativer Wachheit, da das Befolgen von verbalen Aufforderungen eine an das Bewusstsein gebundene komplexe Gehirnleistung darstellt (Funktion des Kurzzeitgedächtnisses).

3.2.4. Monitoring

Die während der Operation erhobenen Messwerte der nichtinvasiven Blutdruckmessung, der Herzfrequenz, der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie sowie weitere respiratorische Parameter (Atemfrequenz, Atemzugvolumen, Atemminutenvolumen, Beatmungsdrücke sowie die inspiratorischen und expiratorischen O₂-, CO₂-Werte) und in Gruppe 1 die Werte der Sevofluran-konzentration wurden mit einem AS/3[®]-Monitor (Datex Ohmeda, Helsinki, Finnland) gemessen und die Trendwerte auf einen Datenerfassungsrechner übertragen.

Parallel zur Aufzeichnung der Vital- und Beatmungsparameter erfolgte eine Ableitung der Hirnrindenaktivität mittels Zwei-Kanal-EEG, für die Aufzeichnung der erhobenen Daten wurde ein spezieller EEG/AEP-Monitor [37] verwendet.

Für die EEG-Daten Messung wurden ZipPrep[®]-Klebeelektroden (Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA) auf den Positionen AT1 (an der linken Schläfe zwischen lateralem linken Augenwinkel und Oberrand des linken Ohrs), M2 (Region des rechten Processus mastoideus), Fpz (in der Mitte der Stirn als Ableitort der Referenzelektrode) und F7 (auf der linken Seite der Stirn als Erdung) entsprechend dem internationalem 10-20-System [63] angebracht. Die definierten Hautstellen wurden vor Anbringen der Elektroden mit Alkohol entfettet, so dass die Übergangswiderstände zwischen Elektrode und Kopfhaut unter 5 k Ω lagen.

Die EEG-Aufzeichnung erfolgte referenziell auf zwei Kanälen unter Anwendung eines analogen Pass-Filters von 0,5 (Hochpass) bis 400 Hz (Tiefpass).

Das EEG wurde kontinuierlich mit einer Abtastrate von 1kHz pro Kanal digitalisiert und auf einem Datenerfassungscomputer (im Dateiformat: CED Filing System CFS, Cambridge Electronic Design Ltd, Cambridge, UK) gespeichert.

Die demographischen Daten und weitere, diskontinuierlich erhobene Daten bzw. Zusatzinformationen (z.B. die Verabreichung zusätzlicher Medikamente, Beobachtungen von zusätzlichen Reaktionen der Patienten, Manipulationen am Patienten usw.) wurden in standardisierter Form in den Datenerfassungsrechner eingegeben und dort zeitlich synchronisiert mit den erhobenen Messwerten gespeichert.

3.2.5. Untersuchungsablauf

3.2.5.1. Vorbereitung

Die Vorbereitungen fanden jeweils im Narkoseeinleitungsraum des entsprechenden Operationssaales statt. Patienten, die an der Studie teilnahmen, erhielten keine medikamentöse Prämedikation.

Es wurden die üblichen standardisierten Maßnahmen zu einer Allgemeinanästhesie getroffen: Drei-Kanal-EKG, Pulsoxymetrie und nicht-invasive Blutdruckmessung wurden angeschlossen, es wurde eine venöse Verweilkanüle in eine periphere Vene gelegt und eine Ringer-Laktat-Infusion angeschlossen.

Die EEG-Elektroden wurden an den vorher entfetteten, bereits beschriebenen Stellen angebracht und die aktuellen Ausgangswerte aller Parameter vor Medikamentengabe wurden erhoben.

3.2.5.2. Narkoseeinleitung

Die Einleitung begann standardisiert jeweils mit der intravenösen Gabe von Remifentanyl mit einer Infusionsrate von $0,2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$, gleichzeitig wurden die Patienten über eine Beatmungsmaske mit 100 % Sauerstoff präoxygeniert und bei Aussetzen der Spontanatmung via Maske beatmet.

Die Patienten wurden alle 30 Sekunden aufgefordert, die Hand des Untersuchers zu drücken. Um eine Missdeutung von unwillkürlicher motorischer Aktivität als Antwort auszuschließen, wurde die Bitte zur Bestätigung des geforderten Antwortverhaltens umgehend wiederholt.

Je nach Gruppenzugehörigkeit erfolgte anschließend die Gabe des Anästhetikums Sevofluran per inhalationem via Maske (Gruppe 1) bzw. die intravenöse Applikation von Propofol initial mit einer Dosierung von $0,7 \text{mg kg}^{-1}$ und zusätzlich 20 mg alle 30 Sekunden (Gruppe 2).

Das erste Ausbleiben des Händedrucks auf Aufforderung wurde als Bewusstseinsverlust 1 (loss of consciousness 1, LOC 1) definiert.

Nach Bewusstseinsverlust 1 (LOC 1) erfolgte zur Narkosevertiefung die zusätzliche Applikation von Sevofluran bzw. Propofol, die Patienten wurden via Maske manuell beatmet.

Um die Fähigkeit zur Handbewegung auf Aufforderung aufrechtzuerhalten wurde die Durchblutung des rechten Unterarmes mittels Blutsperre unterbrochen (Tunstalls isolierte Unterarmtechnik [91]).

Zur Vorbereitung auf die Intubation wurden die Patienten mit Succinylcholin in der Dosierung $1,0 \text{ mg kg}^{-1}$ relaxiert, anschließend nach Abwarten der Anschlagzeit intubiert und kontrolliert beatmet.

Nach Intubation wurde die Sevofluran- bzw. Propofol-Zufuhr bei unveränderter Infusionsrate von Remifentanil so lange unterbrochen, bis die Patienten die Aufforderungen des Untersuchers wieder mit entsprechender Reaktion beantworteten. Bei Reaktion des Patienten wurde dieser Zeitpunkt als Wiedererlangen der Wachheit 1 (return of consciousness, ROC 1) definiert.

Die Anästhetikagabe wurde wieder aufgenommen: Sevofluran per inhalationem (5 Vol%) bzw. Propofol als Bolusinfusion alle 20 Sekunden bis zum Bewusstseinsverlust mit anschließender kontinuierlicher Infusionsrate. Der Übergang zur erneuten Bewusstlosigkeit (LOC 2) wurde registriert.

3.2.5.3. Operativer Ablauf und Narkoseausleitung

Es erfolgte der operative Eingriff, die Narkose wurde in Gruppe 1 mit Sevofluran und Remifentanil und in Gruppe 2 als total intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Remifentanil fortgeführt. Im weiteren Verlauf der Operation und Narkose wurde die Anästhetikagabe dem individuellen Bedarf des Patienten nach klinischer Einschätzung des Anästhesisten angepasst.

Während der operativen Phase wurden - wie in der Einleitungsphase - alle genannten Parameter kontinuierlich gemessen und aufgezeichnet.

Nach Beenden der Operation wurde die Anästhetikagabe inklusive Remifentanil gestoppt und der Patient erneut im 30-Sekunden-Intervall zum Händedruck

aufgefordert. Die erste adäquate Antwort wurde als Wiedererlangen der Wachheit 2 (return of consciousness, ROC 2) definiert.

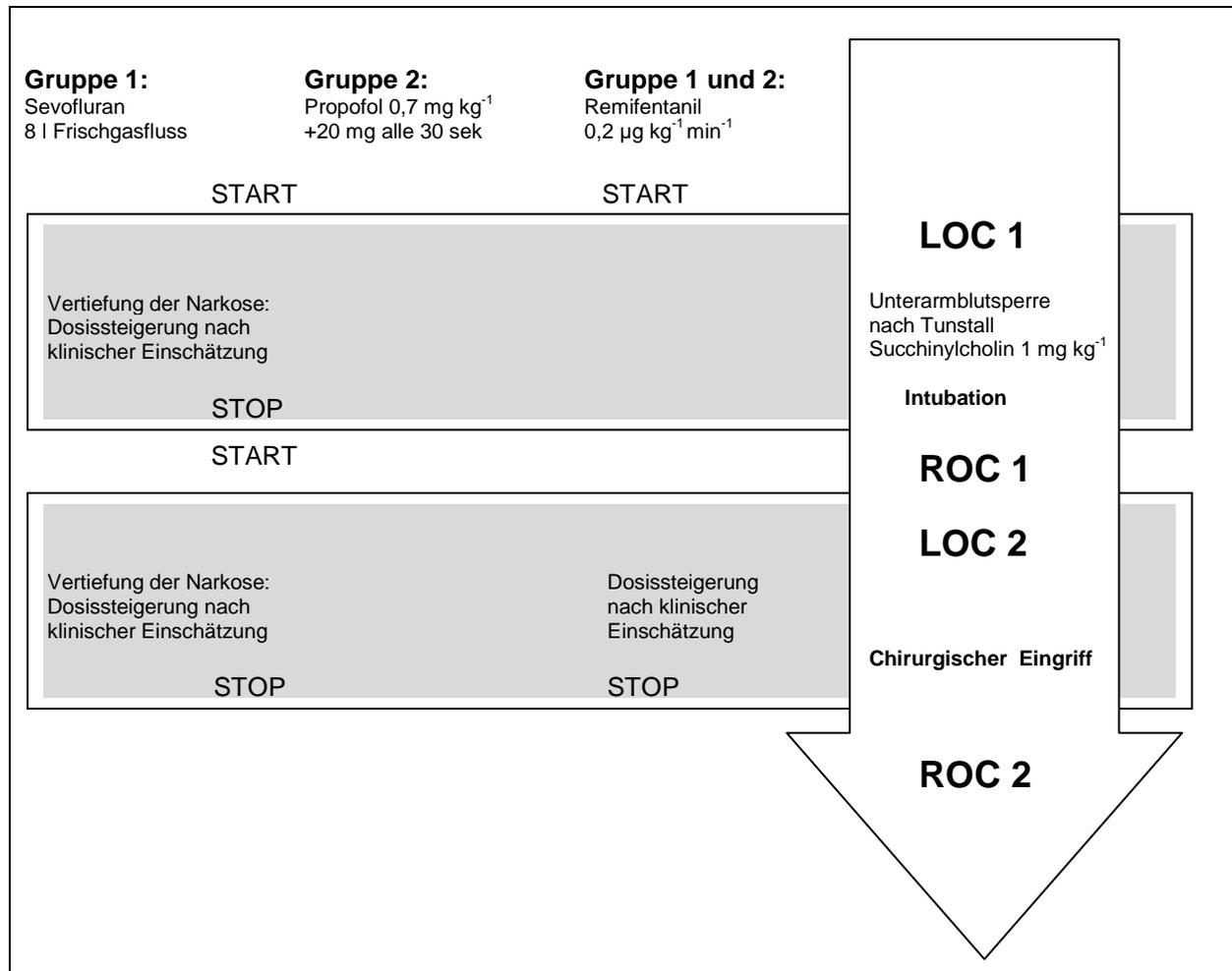


Abbildung 3: Studienablauf

Nach Extubation wurden die EEG-Elektroden entfernt und der Patient nach klinischem Standard bei suffizienter Spontanatmung und Bewusstsein zur postoperativen Überwachung in den Aufwachraum gebracht.

Postoperativ erfolgte eine Befragung der Patienten bezüglich intraoperativer Wachheit mittels des standardisierten Interviews nach Brice und Kollegen [12]. Das Interview wurde nach 48 Stunden entsprechend wiederholt.

3.3. Elektroenzephalographische Datenerhebung

3.3.1. Ableitung und Aufzeichnung des EEGs

Die Ableitung der Hirnrindenaktivität erfolgte mit einem 2 Kanal-EEG, für die Aufzeichnung der erhobenen Rohdaten wurde ein spezieller EEG/AEP-Monitor [37] verwendet.

Das EEG wurde über ZipPrep[®]-Klebeelektroden (Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA) auf den Positionen AT1, M2, Fpz (als Ableitort der Referenzelektrode) und F7 (Erdung) - entsprechend dem internationalen 10-20-System [63] - abgeleitet. Vor Anbringen der Elektroden wurden die ausgewählten Hautareale entfettet.

3.3.2. Verwendete Software

Das EEG wurde kontinuierlich mit einer Abtastrate von 1kHz pro Kanal digitalisiert und auf einem Datenerfassungscomputer (im Dateiformat CED Filing System CFS, Cambridge Electronic Design Ltd, Cambridge, UK) gespeichert.

Ein speziell entwickeltes EEG-Abspiel-Gerät [46] übertrug die aufgezeichneten EEG-Daten zu dem BIS- und Cerebral State Monitor (CSM); hierzu wurde das digitalisierte EEG-Signal in ein analoges Signal konvertiert.

Zusätzlich zum Datenerfassungscomputer ist somit ein digital-zu-analog-Transformator mit einem Anschluss zum Monitor notwendig.

Entsprechend der vorgeschriebenen Elektroden-Positionen wurde ein Kanal (AT1-Fpz) zum Aspect A-2000 EEG Monitor (Aspect Medical Systems Inc., Newton, MA, USA) übertragen, der andere Kanal (M2-Fpz) zum Danmeter CSM Model 2 Monitor (Danmeter A/S, Odense, Dänemark).

Die aufgezeichneten EEG-Daten wurden den Monitoren simultan über zwei analoge Ausgangskanäle in Echtzeit übertragen, die Datenkanäle für jeden Monitor wurden galvanisch getrennt um cross talk (z.B. während Elektroden-Prüfung) zwischen den Monitoren zu vermeiden.

Wie bei der EEG-Aufzeichnung betrug die Abtastrate bei der Konvertierung von digital nach analog 1kHz; die Elektrodenimpedanz betrug jeweils weniger 2 k Ω .

Die BIS-Werte wurden in eine Textdatei überschrieben und gespeichert. Die CSI-Daten wurden durch die CSM Link Software v3.2 (Danmeter A/S, Odense, Dänemark) erfasst und anschließend ebenfalls in eine Textdatei exportiert.

Die Erfassungsrate der BIS-Werte betrug 5 Sekunden und für die CSI-Werte 1 Sekunde. Um repräsentative Korrelationswerte zu erhalten, wurden nur diejenigen CSI-Werte alle 5 Sekunden verwendet, die den Aufzeichnungszeitpunkten der BIS-Daten entsprachen.

3.4. Statistische Auswertung

Hauptzielparameter der Untersuchung sind BIS- und CSI-Werte bei Verlust und Wiederkehr von Bewusstsein zu ausgewählten Zeitpunkten während Vollnarkose bei zwei unterschiedlichen Narkosegruppen (Gruppe 1: Sevofluran/Remifentanil, Gruppe 2: Propofol/Remifentanil).

Um Information über die Performance des BIS- und CSI-Index zu erhalten, wurde die Vorhersagewahrscheinlichkeit P_k für jede Gruppe sowie für den Vergleich zwischen beiden Gruppen berechnet. Die Berechnung sowie die Gruppen- u. Paarvergleiche wurden mit einem Excel-Macro (PDKMACRO) durchgeführt, welches von Warren D. Smith zur Verfügung gestellt wurde [88]. Gepaarte t-Tests verglichen die P_k -Werte von BIS und CSI für die kompletten Daten und jeweils für die Narkosekombinationen (Gruppe 1 und 2).

Zusätzlich wurden ANOVA-Messungen durchgeführt; LOC1, ROC1, LOC2 und ROC2 waren dabei die Hauptfaktoren, die Narkosegruppen waren den oben genannten Faktoren untergeordnet. Zur Post-Hoc-Testung verwendete man Bonferroni-Korrekturen ($p < 0,05$).

Patientenmerkmale und demographische Daten wurden mit t-Tests und dem Chi-Quadrat-Tests berechnet und verglichen; stetige Merkmale wurden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt (MW \pm SD), sofern nicht anderweitig festgelegt. Zusätzlich kam der exakte Test nach Fisher [39] zur Anwendung.

Die logistische Regressionsanalyse wurde berechnet und mit Hilfe der Software Sigma Plot 8,0 (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA) dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1. Untersuchung des Patientenkollektivs: Demographische Daten

Insgesamt wurden 40 Patienten, die sich einem elektiven chirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie unterzogen, in die Studie aufgenommen. Das Patientenkollektiv wurde auf zwei Gruppen mit unterschiedlichem Medikamentenregime verteilt, wobei jede Gruppe aus 20 Teilnehmern bestand. Gruppe 1 erhielt eine Anästhesie mit Sevofluran und Remifentanil, während Gruppe 2 eine TIVA (Total Intravenöse Anästhesie) mit Propofol und Remifentanil erhielt.

4.1.1. Größe

Der Mittelwert (MW) der Größe aller 20 Patienten lag bei 173 cm mit einer Standardabweichung (SD) von 9. Die Werte in den zwei Gruppen zu je zehn Patienten setzten sich wie folgt zusammen: In der Gruppe 1 betrug die Größe 172 ± 7 cm (MW \pm SD), in der Gruppe 2 173 ± 11 cm (MW \pm SD).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (t-Test für unabhängige Stichproben: $p=0,879$).

4.1.2. Gewicht

Der Mittelwert des Körpergewichts aller Patienten betrug 75 kg und die Standardabweichung 13. In den beiden Gruppen zeigte sich folgende Verteilung: Das mittlere Körpergewicht der Gruppe 1 lag bei 77 ± 14 kg (MW \pm SD), der Gruppe 2 bei 74 ± 13 kg (MW \pm SD).

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (t-Test für unabhängige Stichproben: $p=0,490$).

4.1.3. Alter

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 43 Jahre, die Standardabweichung ergab einen Wert von 14.

In Gruppe 1 betrug das Durchschnittsalter 44 ± 14 Jahre (MW \pm SD), in Gruppe 2 42 ± 15 Jahre (MW \pm SD). Im t-Test für unabhängige Stichproben ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p=0,575$).

4.1.4. Geschlecht

Insgesamt nahmen 17 Frauen und 23 Männer an der Studie teil. In Gruppe 1 betrug die weibliche Teilnehmerzahl 8 und die der Männer 12. In Gruppe 2 waren 9 Frauen und 11 Männer eingeteilt.

Im Gruppenvergleich, berechnet mittels dem Chi²-Test nach Pearson, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

4.1.5. ASA

In Bezug auf die ASA-Klassifikation ergab sich folgende Verteilung: In Gruppe 1 fanden sich 12 Patienten mit einem ASA-Wert von 1 und 8 Patienten mit einem ASA-Wert von 2. In Gruppe 2 wurden 14 Patienten als ASA 1 klassifiziert, 6 Patienten als ASA 2.

4.1.6. Vitalwerte

Zu den Zeitpunkten, an denen eine Ermittlung von Indexwerten stattfindet, werden folgende Vitalparameter der Patienten mit aufgezeichnet: systolischer und diastolischer Blutdruck, Mitteldruck und Herzfrequenz.

Im Vergleich der Gruppen 1 und 2 ergaben sich in den einzelnen Parametern zu den jeweiligen Zeitpunkten keine signifikante Unterschiede (t-Test für unabhängige Stichproben).

4.1.7. Zusammenfassende Tabelle

Parameter	Gruppe 1 (Sevofluran, n=20)	Gruppe 2 (Propofol, n=20)	Gesamt (n=40)
Größe (cm) (MW±SD)	172 ± 7	173 ± 11	173 ± 14
t-Test	P=0,575		
Gewicht (kg) (MW±SD)	77 ± 14	74 ± 13	75 ± 13
t-Test	P=0,490		
Alter (a) (MW±SD)	44 ± 14	42 ± 15	43 ± 14
t-Test	P=0,575		
Geschlecht (weiblich/männlich)	8/12	9/11	17/23
Chi ² -Test n. Pearson	P=1,0		
ASA (1/2)	12/8	14/6	26/14
Exakter Test nach Fischer	P=0,741		

Unterschied signifikant: $p < 0,05$, Unterschied nicht signifikant: $p > 0,05$

Tabelle 4: Zusammenfassung der demographischen Daten mit Mittelwert und Standardabweichung (MW±SD)

4.1.8. Auftreten von intraoperativer Wachheit

Postoperativ gab keiner der Patienten bei der Auswertung der Fragebögen nach Brice [12] ein Erleben von intraoperativer Wachheit an.

4.2. BIS- und CSI-Werte

4.2.1. Zeitlicher Verlauf

Zur Auswertung werden BIS- u. CIS-Indexwerte herangezogen, die nicht exakt am Wechsel des Bewusstseinsstatus erhoben werden, sondern Indexwerte, die 30

Sekunden vor und nach Verlust (LOC) bzw. Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC) ermittelt werden.

Diese Werte werden zur Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk und der logistischen Regressionsanalyse verwendet.

4.2.2. Fehlen von Werten

Zu manchen Zeitpunkten berechneten weder der CSM noch der Aspect 2000 einen Indexwert zum entsprechenden Zeitpunkt - 30 Sekunden vor/nach dem Verlust bzw. Wiedererlangen des Bewusstseins. In diesen Fällen wird der nächststehende berechnete Indexwert gemäß dem entsprechenden klinischen Status (wach/bewusstlos) ausgewählt und in die Berechnung einbezogen.

Beim Aspect 2000 zur Erhebung des BIS betrug die Ausfallsquote 1,25 % (2 von 160 Messpaaren).

Bei höherer Erfassungsrate durch den CSM konnte bei insgesamt 316 Zeitpunkten in 40 Fällen (Ausfallsquote 12,6 %) bei Anzeige einer Fehlermeldung kein entsprechender Indexwert berechnet werden, so dass der nächstfolgende Wert ermittelt und berücksichtigt wurde.

4.2.3. Darstellung der BIS-Werte

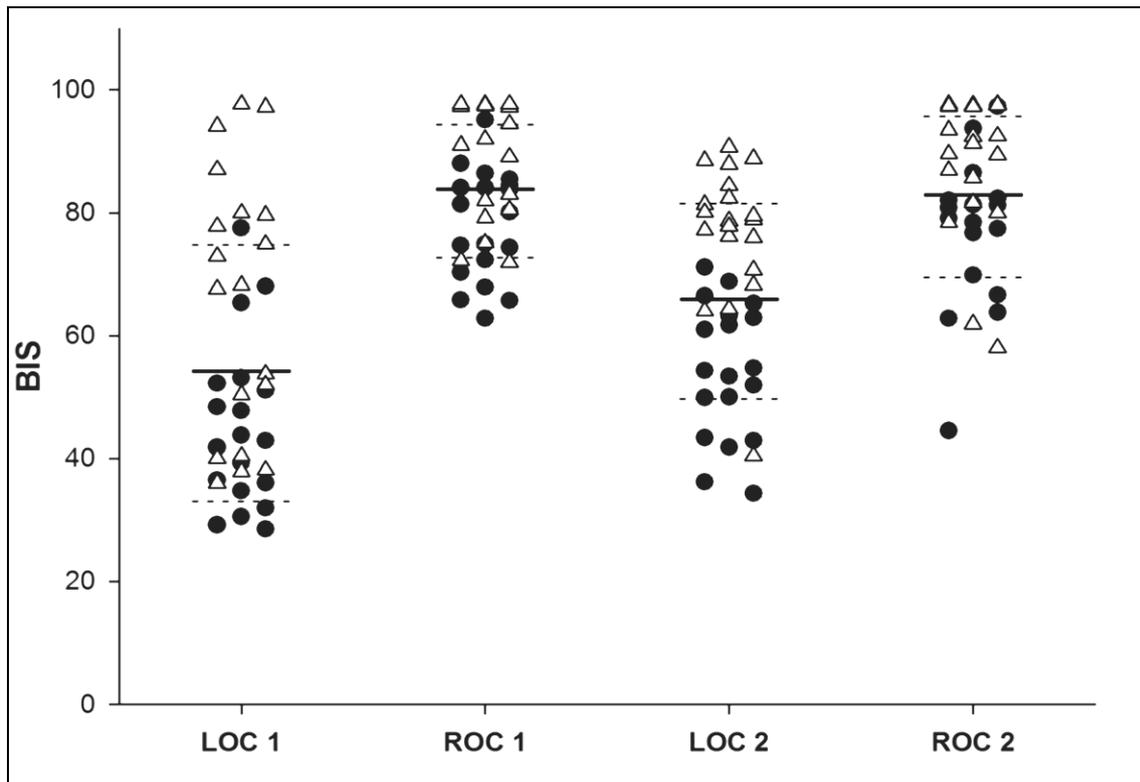


Abbildung 4: BIS-Werte der Gruppen 1 und 2

- Bewusstseinsverlust bei Einleitung (LOC 1)
- Wachheit nach Intubation (ROC 1)
- Bewusstseinsverlust nach Wachheitsreaktion (LOC 2)
- Wiederkehr des Bewusstseins nach Operation (ROC 2)

(— Mittelwert; - - - Standardabweichung;
 Δ Gruppe 1: Sevofluran + Remifentanyl
 ● Gruppe 2: Propofol + Remifentanyl)

Für den ersten Bewusstseinsverlust (LOC 1) ergab sich ein Gesamtmittelwert beider Patientengruppen von 55 mit einer Standardabweichung von ± 21 ; beim Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC 1) wurde ein BIS-Mittelwert von 84 ± 11 ermittelt.

Für die Gesamtgruppe wurde zum Zeitpunkt des zweiten Bewusstseinsverlustes (LOC 2) ein Mittelwert von 66 mit einer Standardabweichung von ± 16 gezeigt; am Ende der Operation erwachten die Patienten im Durchschnitt aus der Narkose (ROC 2) bei einem BIS von 83 ± 13 .

Zum Zeitpunkt LOC 1 betragen der Mittelwert und die Standardabweichung in Gruppe 1 66 ± 21 , in Gruppe 2 ergaben sich Werte von 45 ± 14 .

Bei Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC 1) lag der Mittelwert von Gruppe 1 bei 89 mit einer Standardabweichung von ± 10 , in Gruppe 2 betragen die Werte 78 ± 9 .

Beim zweiten Bewusstseinsverlust (LOC 2) ergaben sich in Gruppe 1 die Werte 78 ± 11 und in Gruppe 2 54 ± 11 .

Beim Aufwachen (ROC 2) nach Operationsende war der mittlere BIS-Wert in Gruppe 1 bei 88 ± 11 und in Gruppe 2 bei 77 ± 12 .

	Gruppe 1	Gruppe 2	gesamt (Gruppe 1 + 2)
LOC 1	66 ± 21	45 ± 14	55 ± 21
LOC 2	78 ± 11	54 ± 11	66 ± 16
ROC 1	89 ± 10	78 ± 9	84 ± 11
ROC 2	88 ± 11	77 ± 12	83 ± 13

Tabelle 5: BIS-Werte (Mittelwerte \pm Standardabweichung) bei LOC und ROC

Gruppe 1: Sevofluran + Remifentanil

Gruppe 2: Propofol + Remifentanil

Die Mittelwerte für die Bewusstlosigkeit (LOC 1 und 2) für die einzelnen Gruppen und somit auch für die Gesamtgruppe sind signifikant ($p < 0,001$) niedriger als die Mittelwerte der Einzelgruppen und des Gesamtmittelwertes bei Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC 1 und 2). Die BIS-Werte bei LOC 1 unterscheiden sich ebenfalls signifikant ($p = 0,002$) von den BIS-Werten bei LOC 2, keine signifikanten Unterschied gibt es zwischen den BIS-Werten zum Zeitpunkt ROC 1 und ROC 2 ($p = 0,348$).

Bei der Darstellung der BIS-Werte zeigen sich jeweils höhere Indexwerte in Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2; bei der Berechnung der Differenzen zwischen den Gruppen an den jeweiligen 4 Zeitpunkten sind die Unterschiede signifikant (LOC 1: $p = 0,001$; ROC 1: $p < 0,001$; LOC 2: $p < 0,001$; ROC 2 $p = 0,006$).

4.2.4. Darstellung der CSI-Werte

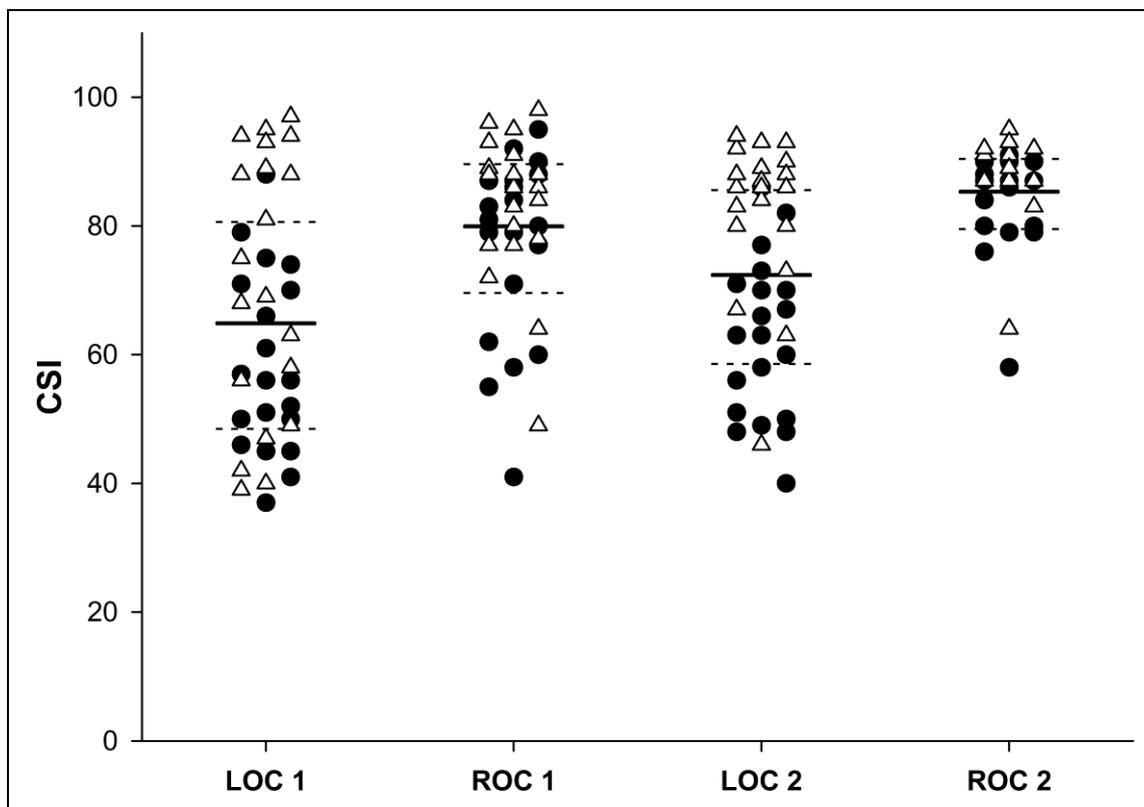


Abbildung 5: CSI-Werte der Gruppen 1 und 2

- Bewusstseinsverlust bei Einleitung (LOC 1)
- Wachheit nach Intubation (ROC 1)
- Bewusstseinsverlust nach Wachheitsreaktion (LOC 2)
- Wiederkehr des Bewusstseins nach Operation (ROC 2)

(___ Mittelwert; - - - Standardabweichung;
 Δ Gruppe 1: Sevofluran + Remifentanyl
 ● Gruppe 2: Propofol + Remifentanyl)

Für den ersten Bewusstseinsverlust (LOC 1) ergab sich ein Gesamtmittelwert beider Patientengruppen von 65 mit einer Standardabweichung von ± 19 ; beim Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC 1) wurde ein CSI-Mittelwert von 80 ± 13 ermittelt.

Für die Gesamtgruppe wurde zum Zeitpunkt des zweiten Bewusstseinsverlustes (LOC 2) ein Mittelwert von 72 mit einer Standardabweichung von ± 16 gezeigt; am Ende der Operation erwachten die Patienten aus der Narkose (ROC 2) bei einem CSI von 85 ± 8 .

In Gruppe 1 fand der Bewusstseinsverlust (LOC 1) bei einem CSI-Mittelwert von 71 mit einer Standardabweichung von ± 18 statt, in Gruppe 2 ergaben sich Werte von 58 ± 12 .

Der Mittelwert des CSI bei Aufwachreaktion (ROC 1) betrug in Gruppe 1 83 ± 8 und in Gruppe 2 77 ± 11 .

Die Patienten in Gruppe 1 verloren ihr Bewusstsein nach der Aufwachreaktion (LOC 2) bei dem Mittelwert 82 ± 8 und die Patienten in Gruppe 2 bei 62 ± 10 .

Nach Ende der Narkosezufuhr (ROC 2) erwachten die Patienten in Gruppe 1 bei einem mittleren CSI-Wert von 87 ± 5 und die Patienten von Gruppe 2 bei 84 ± 5 .

	Gruppe 1	Gruppe 2	gesamt (Gruppe 1 + 2)
LOC 1	71 \pm 18	58 \pm 12	65 \pm 19
LOC 2	82 \pm 8	62 \pm 10	72 \pm 16
ROC 1	83 \pm 8	77 \pm 11	80 \pm 13
ROC 2	87 \pm 5	84 \pm 5	85 \pm 8

Tabelle 6: CSI-Werte (Mittelwerte \pm Standardabweichung) bei LOC und ROC

Gruppe 1: Sevofluran + Remifentanil
Gruppe 2: Propofol + Remifentanil

Die Mittelwerte für die Bewusstlosigkeit (LOC 1 und 2) für die einzelnen Gruppen und auch für die Gesamtgruppe sind signifikant ($p < 0,004$) niedriger als die Mittelwerte der Einzelgruppen und des Gesamtmittelwertes bei Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC 1 und 2). Die CSI-Werte zwischen LOC 1 und LOC 2 bzw. ROC 1 und ROC 2 zeigen ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p = 0,015$ bzw. $p = 0,023$)

Bei der Darstellung der CSI-Werte zeigen sich jeweils höhere Indexwerte in Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2, bei der Berechnung der Differenzen zwischen den Gruppen an den jeweiligen 4 Zeitpunkten sind die Unterschiede signifikant für LOC 1, ROC 1, und LOC 2 (LOC 1: $p = 0,029$; ROC 1 $p < 0,001$, LOC 2: $p = 0,013$), jedoch nicht signifikant zum Zeitpunkt ROC 2 (ROC 2 $p = 0,184$).

4.3. Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk

4.3.1. Definition

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk ist ein von Smith et al [88] eingeführtes Verknüpfungs- und Assoziationsmaß zur Evaluation und zum Vergleich von verschiedenen Narkosetiefe-Indices. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk gilt derzeit als der „Gold-Standard“ in der wissenschaftlichen Untersuchung von Narkosetiefe-Indices [76].

Der Pk-Wert umfasst den Bereich von $Pk = 0,5$ bis $Pk = 1$. Es handelt sich dabei um eine nichtparametrische Korrelation und eine Variante von Kim's dy^*x .

Bei $Pk = 0,5$ unterscheidet der untersuchte Narkose-Index nur zufällig (50:50) zwischen den untersuchten Bedingungen (in dieser Studie: wach/bewusstlos). Bei $Pk = 1$ kann die Narkosetiefe zu 100 % korrekt vorausgesagt werden. D.h. je höher der Pk-Wert, desto besser kann der untersuchte Index zwischen den geprüften Bedingungen unterscheiden.

Ein Pk-Wert $< 0,5$ entspricht einer inversen Beziehung zwischen dem Index und den untersuchten Bedingungen, bei $Pk = 0$ sind alle Vorhersagen falsch (z.B.: jeder wache Patient wird als bewusstlos und jeder bewusstlose Patient als wach erkannt).

Die Pk-Analyse ist von einer Index-Skalierung unabhängig und wird nicht von einem festgelegten Schwellenwert beeinflusst.

4.3.2. Berechnung

Für die Berechnung werden die jeweiligen Indexwerte mit dem zugehörigen Bewusstseinszustand des Patienten verglichen. Zur Auswertung werden die Indexwerte vom BIS und CSI, die 30 Sekunden vor und nach Verlust (LOC) bzw. Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC) erhoben werden, verwendet.

Die Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk erfolgte mit Hilfe des PKMACRO von Smith et al [88].

4.3.3. Berechnete Pk-Werte und deren Standardfehler

Die Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit Pk (LOC 1+2 und ROC 1+2) für den BIS ergab für die Gesamtgruppe den Wert 0,84 mit einem Standardfehler von $\pm 0,02$. Für die Gruppe 1 lag der Pk-Wert bei $0,880 \pm 0,028$ und für die Gruppe 2 bei $0,876$ mit einem Standardfehler von $\pm 0,028$.

BIS	Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk	\pm Standardfehler
gesamt	0,84	$\pm 0,02$
Gruppe 1	0,880	$\pm 0,028$
Gruppe 2	0,876	$\pm 0,028$

Tabelle 7: Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk und Standardfehler für BIS

Gruppe 1: Sevofluran + Remifentanil

Gruppe 2: Propofol + Remifentanil

Für den CSI lag die Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit Pk (LOC 1+2 und ROC 1+2) in der Gesamtgruppe bei 0,747 mit einem Standardfehler von $\pm 0,028$; für die Gruppe 1 errechnete sich ein Pk-Wert von $0,709 \pm 0,043$ und in der Gruppe 2 ein Pk-Wert von $0,805$ mit einem Standardfehler von $\pm 0,034$.

CSI	Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk	\pm Standardfehler
gesamt	0,75	$\pm 0,03$
Gruppe 1	0,709	$\pm 0,043$
Gruppe 2	0,805	$\pm 0,034$

Tabelle 8: Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk und Standardfehler für CSI

Gruppe 1: Sevofluran + Remifentanil

Gruppe 2: Propofol + Remifentanil

4.4. Logistische Regressionsanalyse

Mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse wird die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Wachheit an den jeweiligen Indexwerten vom BIS bzw. CSI abgeschätzt.

Dabei entsprechen die Indexwerte der erklärenden Variable x_1, \dots, x_m und die Wachheit der Zielvariablen y [6]. Zur quantitativen Beschreibung wird anstelle von y die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt des Zielereignisses $p=P(y=1)$ modelliert. Die Wahrscheinlichkeit p ist in medizinischen Anwendungen meist ein Risiko für einen bestimmten Zustand (z.B. eine bestimmte Krankheit) [6], in dieser Studie entspricht p der Wahrscheinlichkeit für Wachheit. Die Wahrscheinlichkeit kann dementsprechend jede beliebige Zahl zwischen 0 und 1 annehmen. Mittels der Regressionskurve kann die Wahrscheinlichkeit graphisch dargestellt werden, mit steigenden Indexwerten erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Wachheit.

Zur Berechnung werden Indexwerte, die 30 Sekunden vor und nach Verlust (LOC) bzw. Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC) erhoben werden, verwendet.

Schwarze Punkte bzw. Dreiecke in den Graphiken beschreiben die Existenz von Wachheit (Patient ist klinisch wach); weiße Punkte bzw. Dreiecke beschreiben das Vorkommen von Ereignissen, bei denen sich der Patient in Narkose befindet (Patient ist klinisch in Narkose).

4.4.1. Logistische Regressionsanalyse für BIS

4.4.1.1. Gruppe 1 (Sevofluran/Remifentanyl)

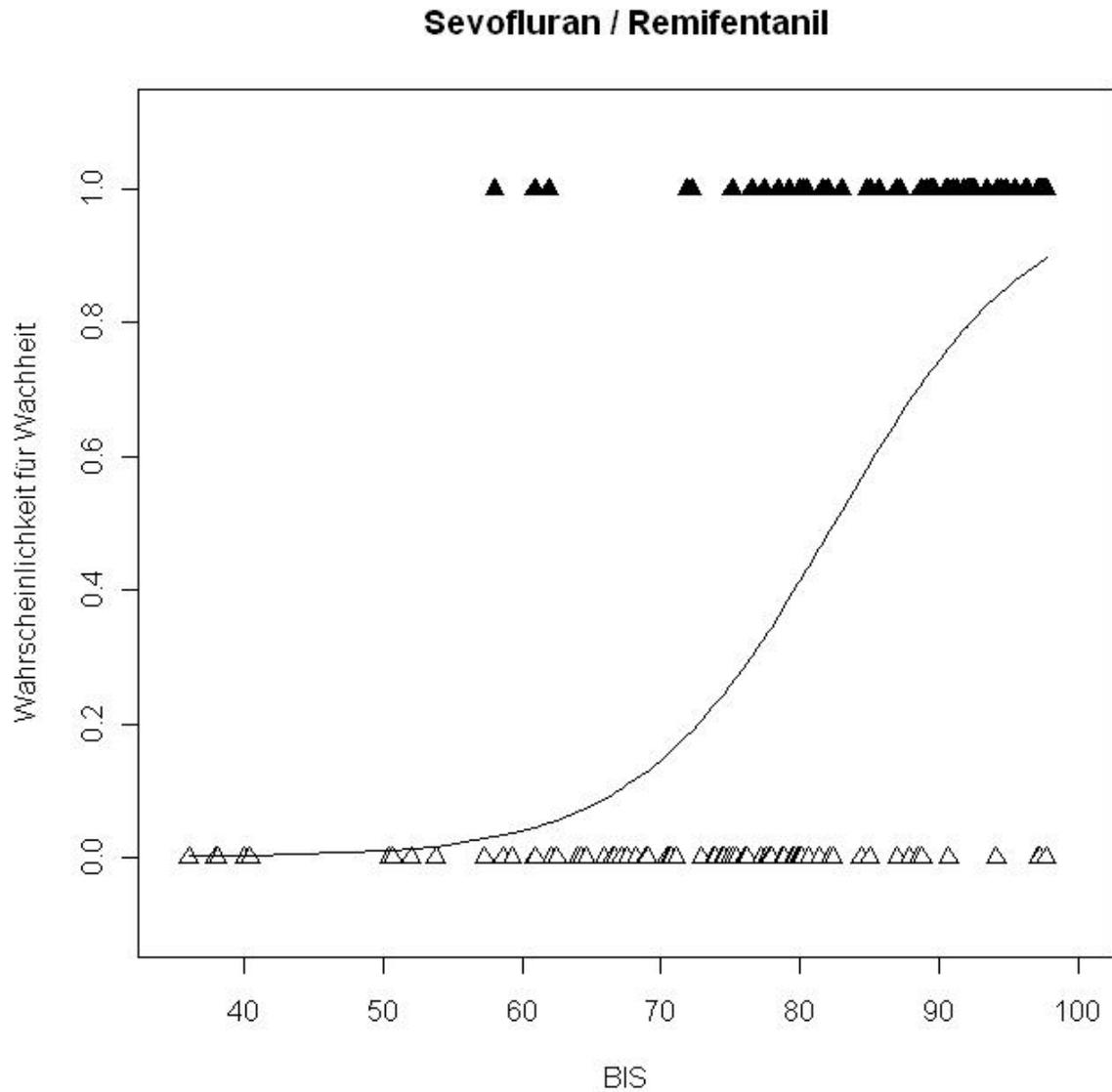


Abbildung 6: Logistische Regressionsanalyse für BIS: Sevofluran/Remifentanyl

Schwarze Dreiecke:	Patient ist klinisch wach
Weißer Dreiecke:	Patient ist klinisch in Narkose
Schwarze Kurve:	Logistische Regressionsanalyse

4.4.1.2. Gruppe 2 (Propofol/Remifentanyl)

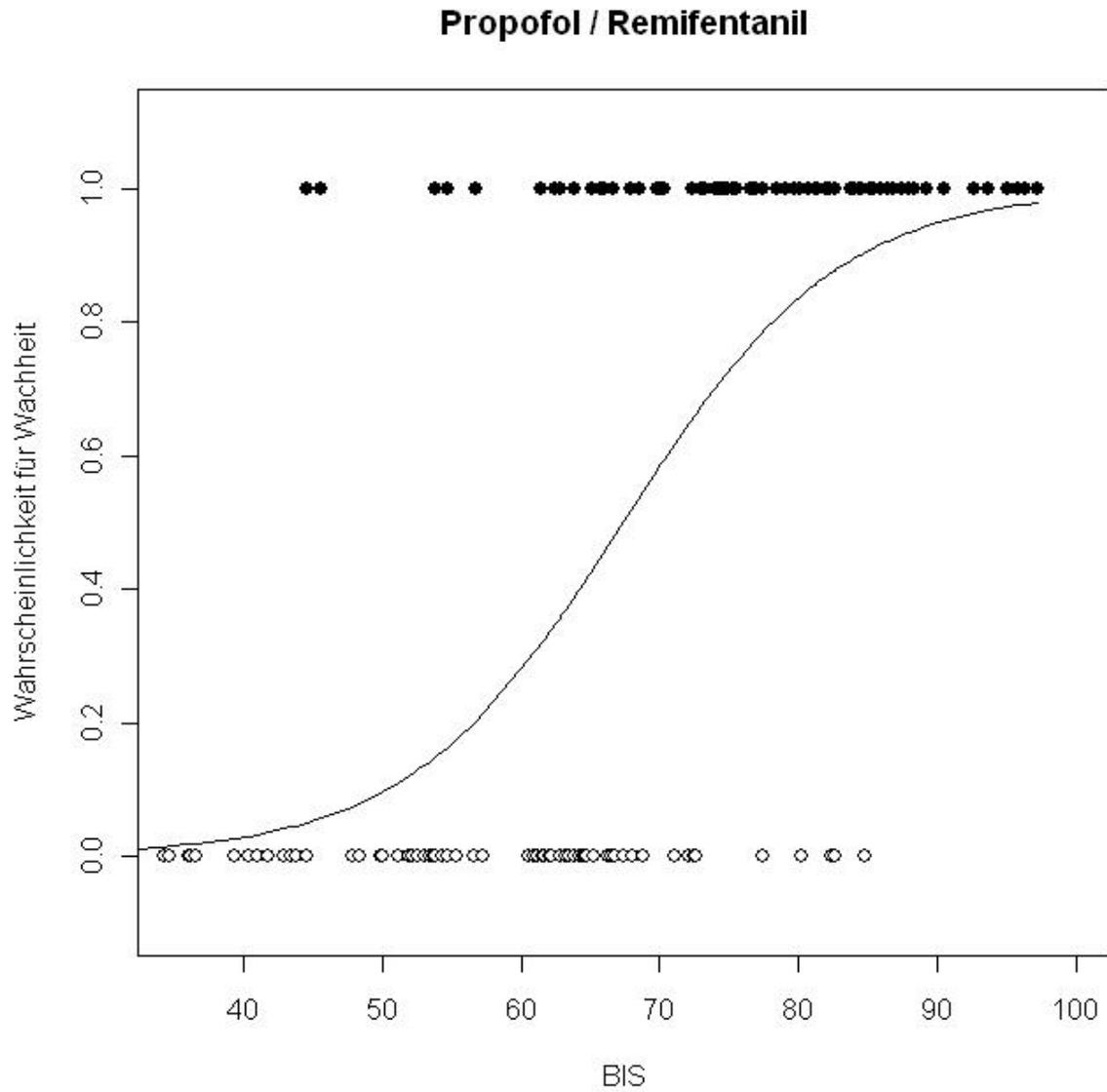


Abbildung 7: Logistische Regressionsanalyse für BIS: Propofol/Remifentanyl

Schwarze Punkte:	Patient ist klinisch wach
Weißer Punkte:	Patient ist klinisch in Narkose
Schwarze Kurve:	Logistische Regressionsanalyse

4.4.2. Logistische Regressionsanalyse für CSI

4.4.2.1. Gruppe 1 (Sevofluran/Remifentanyl)

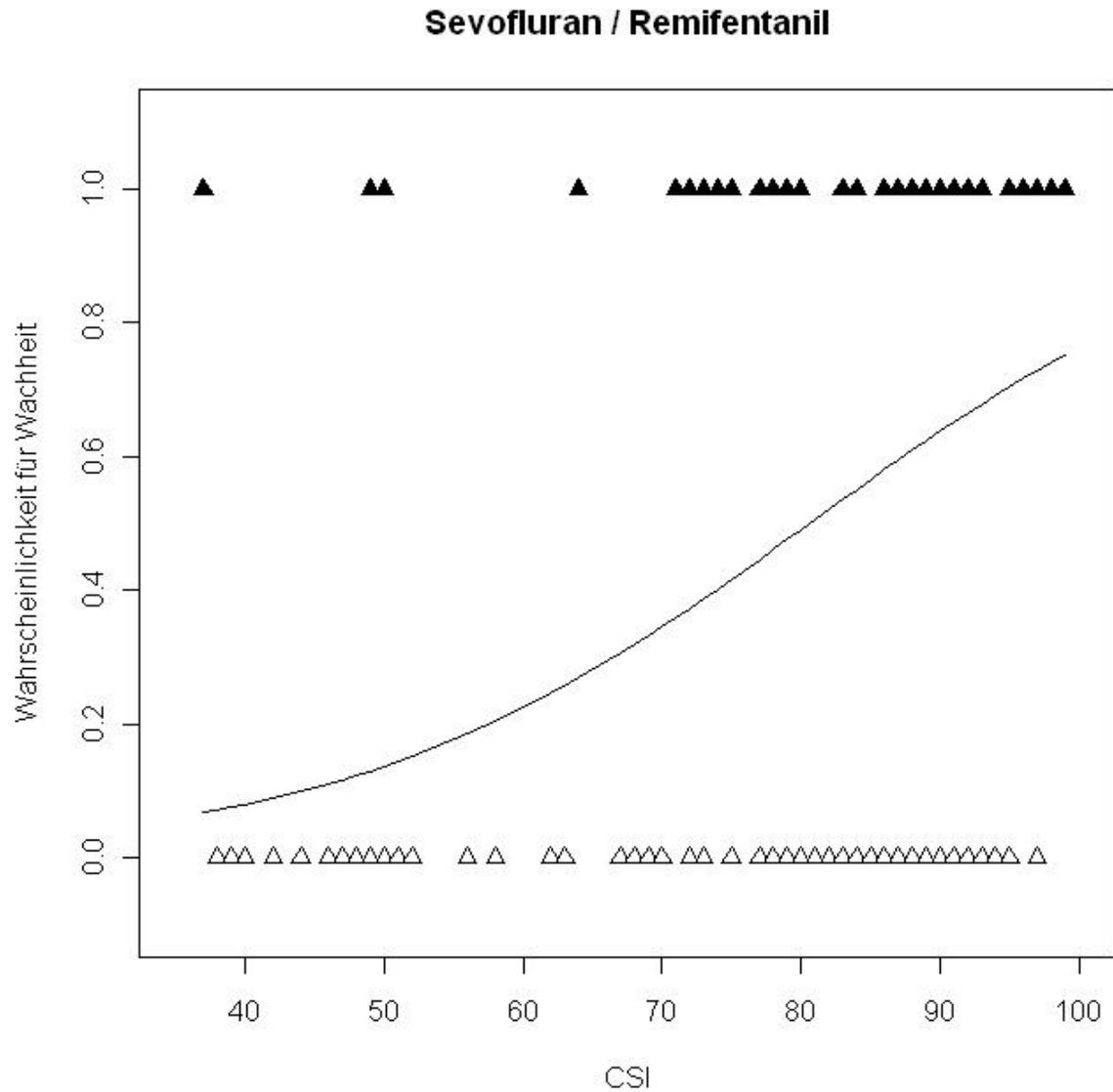


Abbildung 8: Logistische Regressionsanalyse für CSI: Sevofluran/Remifentanyl

Schwarze Dreiecke:	Patient ist klinisch wach
Weiße Dreiecke:	Patient ist klinisch in Narkose
Schwarze Kurve:	Logistische Regressionsanalyse

4.4.2.2. Gruppe 2 (Propofol/Remifentanyl)

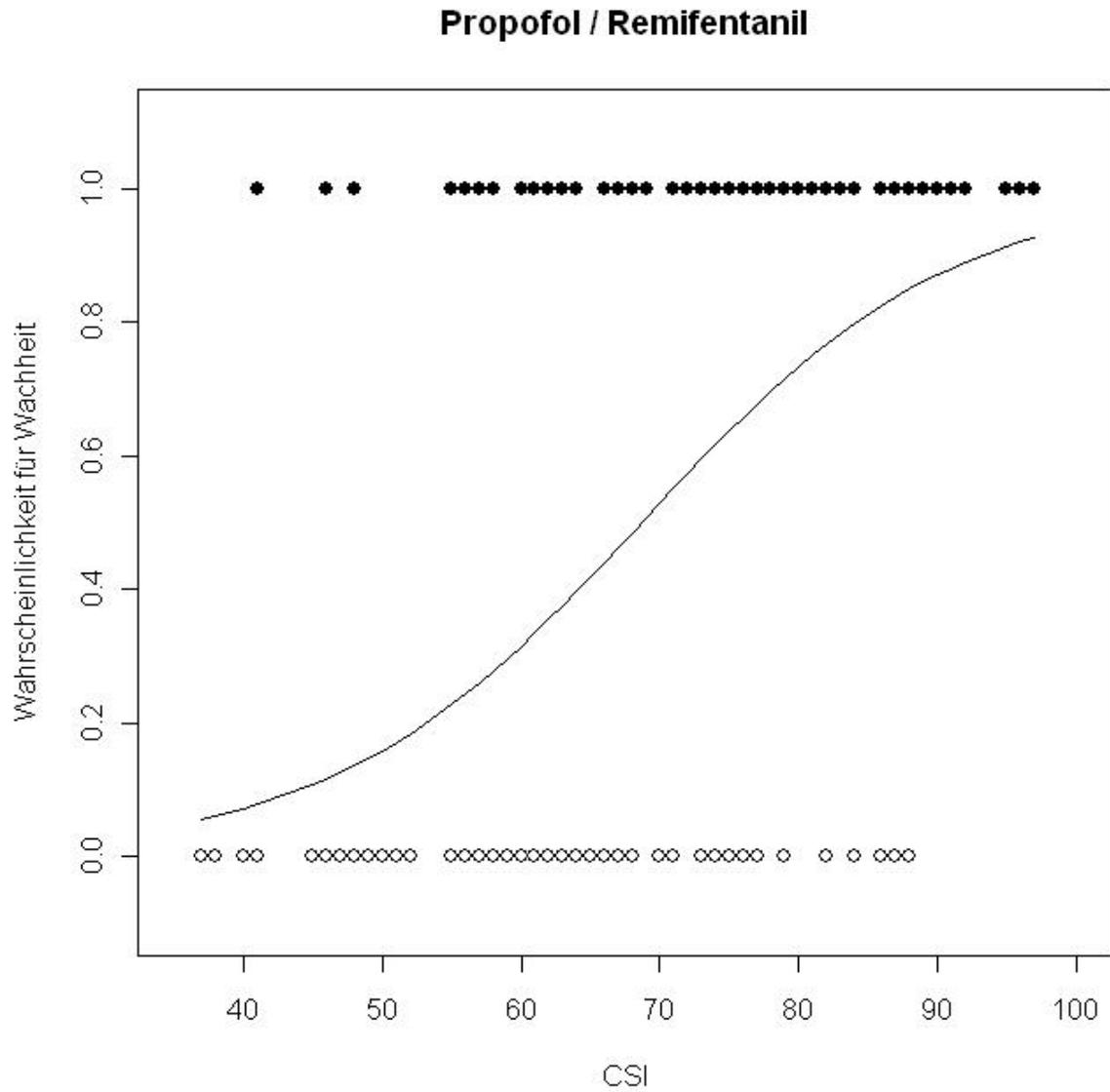


Abbildung 9: Logistische Regressionsanalyse für CSI: Propofol/Remifentanyl

Schwarze Punkte:	Patient ist klinisch wach
Weißer Punkte:	Patient ist klinisch in Narkose
Schwarze Kurve:	Logistische Regressionsanalyse

4.4.3. Beurteilung der logistischen Regressionskurven

Die logistischen Regressionskurven veranschaulichen für den BIS sowie für den CSI-Monitor in beiden Gruppen (Gruppe 1: Sevofluran + Remifentanyl; Gruppe 2: Propofol + Remifentanyl) eine zunehmende Wahrscheinlichkeit für korrektes Erkennen von Wachheit, wenn die BIS und CSI-Indexwerte zunehmen.

Der Graph bzw. die Steilheit der Kurve spiegelt dabei die Wahrscheinlichkeit für Wachheit wider: Je steiler die Kurve, desto besser kann zwischen Wachheit (Patient ist klinisch wach) und Narkose (Patient ist klinisch in Narkose) unterschieden werden.

Der Verlauf des CSI-Graphen für Gruppe 1 (Sevofluran/Remifentanyl) zeigt den flachsten Anstieg, Die Steilheit der BIS-Graphen sind für Gruppe 1 (Sevofluran + Remifentanyl) und Gruppe 2 (Propofol + Remifentanyl) sehr ähnlich. Die BIS-Kurve für Gruppe 1 weist einen etwas steileren Verlauf auf und verläuft bei niedrigen Indexwerten nahezu parallel zur Abszisse. Den Kurven entsprechend würde dies bedeuten, dass der BIS unter Narkose mit Sevofluran und Remifentanyl am besten zwischen Wachheit und Narkose zu unterscheiden vermag.

4.5. Pearson`s Korrelation von BIS und CSI

Mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson wird der Zusammenhang zwischen BIS und CSI gesamt sowie für die Gruppe 1 (Sevofluran/Remifentanyl) und Gruppe 2 (Propofol/Remifentanyl) während aller Narkosetiefen berechnet.

Beim Korrelationskoeffizienten handelt es sich um ein dimensionsloses Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen zwei mindestens intervallskalierten Merkmalen [45].

Der Korrelationskoeffizient kann Werte zwischen -1 (negativer Zusammenhang) und +1 (positiver Zusammenhang) annehmen. Ein Korrelationskoeffizient von 0 bedeutet, dass kein linearer Zusammenhang besteht. Bei einem Wert von +1 besteht ein vollständig positiver linearer Zusammenhang zwischen den betrachteten Merkmalen [45].

4.5.1. Berechnete Korrelationskoeffizienten

Der berechnete Korrelationskoeffizient für beide Narkosegruppen von BIS und CSI betrug 0,6843. Für die Gruppe 1 (Sevofluran/Remifentanil) ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0,6584 und für die Gruppe 2 (Propofol/Remifentanil) ein Wert von 0,7485.

Der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Narkosegruppe	Korrelationskoeffizient
Gruppe 1	0,6584
Gruppe 2	0,7485
gesamt	0,6843

Tabelle 9: Korrelationskoeffizient zwischen BIS und CSI

Gruppe 1: Sevofluran + Remifentanil

Gruppe 2: Propofol + Remifentanil

4.6. Konkordanz von BIS und CSI

Zur weitergehenden Analyse wurde die Übereinstimmung der beiden Monitore hinsichtlich Abbildung der vom Hersteller klassifizierten Narkosetiefen untersucht.

Gemäß Empfehlung beider Hersteller (Aspect 2000/CSM) wurden die 3 Narkosestadien „leichte Sedierung“ (BIS/CSI: 61-80), „adäquate Allgemeinanästhesie“ (BIS/CSI: 40-60) und „tiefe Allgemeinanästhesie“ (BIS/CSI 0-39) unterschieden und die ermittelten Indexwerte näher untersucht.

In 51,8 % aller Aufzeichnungen stimmten die beiden EEG-Monitore in ihrer Einteilung der Narkosestadien überein: in 33,6 % für den Bereich „adäquate Allgemeinanästhesie“, in 5 % für das Stadium „tiefe Allgemeinanästhesie“ und in 13,2 % für „leichte Sedierung“.

Die Verteilung der Übereinstimmung kann in folgender Abbildung dargestellt werden:

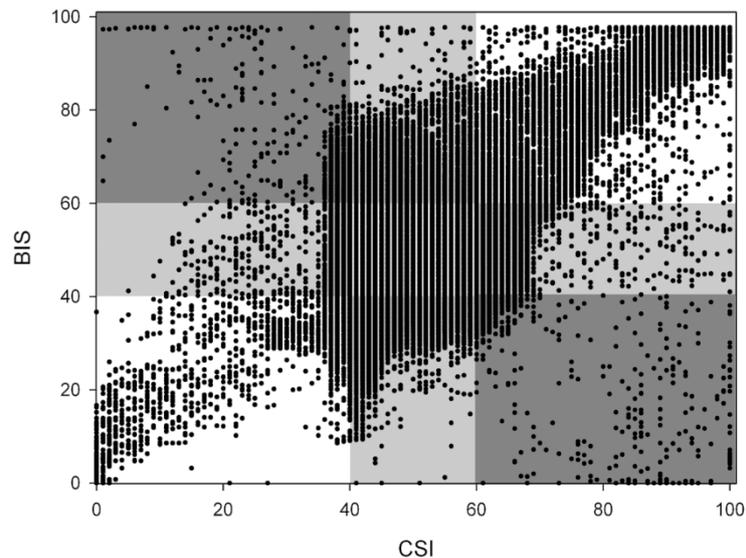


Abbildung 10: Konkordanz der Monitore CSM und BIS für unterschiedliche Narkosetiefen:

Indexwert 0-39:	tiefe Allgemeinanästhesie
Indexwert 40-60:	adäquate Allgemeinanästhesie
Indexwert 61-100:	leichte Sedierung und Wachheit

Weiße Fläche:	beide Monitore zeigen die gleiche Narkosetiefe an
Hellgraue Fläche:	beide Monitore unterscheiden sich um eine Narkosetiefe
Dunkelgraue Fläche:	beide Monitore widersprechen sich (tiefe Allgemeinanästhesie ↔ wach)

Die Verteilung der Indexwerte von BIS und CSI in den unterschiedlich gefärbten Flächen (weiß, hellgrau, dunkelgrau) veranschaulicht die oben genannte Angabe der Konkordanz.

4.6.1. Beispiel für den Vergleich von Indexwerten für „adäquate Allgemeinanästhesie“

Wenn der BIS einen Indexwert entsprechend „adäquate Allgemeinanästhesie“ angab, wurde dieser vom CSI in 79,4% in Gruppe 1 (Sevofluran + Remifentanil) und

in 68,7% in Gruppe 2 (Propofol + Remifentanil) bestätigt. In Gruppe 1 indizierte dabei der CSI in 14,9% einen zu „tiefen“ und in 5,7% einen zu „leichten“ Narkosezustand. In Gruppe 2 zeigte der CSI bei vom BIS angezeigter „adäquate Allgemeinanästhesie“ in 5,4% einen zu „tiefen“ und in 25,8% einen zu „leichten“ Narkosegrad an.

Umgekehrt wurden bei entsprechenden CSI-Indexwerten für eine „adäquate Allgemeinanästhesie“ diese vom BIS in Gruppe 1 in 36,3% und in Gruppe 2 in 66,7 % bestätigt. In Gruppe 1 gab der BIS in 46,4% einen zu „tiefen“ und in 17,1% einen zu „leichten“ Narkosezustand an. In Gruppe 2 ergaben sich in 28% ein zu „tiefer“ und in 5,4% ein zu „leichter“ Sedierungsgrad.

Gruppe	Prozent von CSI-Indexwerten zur Bestätigung von BIS-Werten für „adäquate Allgemeinanästhesie“	Prozent von BIS-Indexwerten zur Bestätigung von CSI-Werten für „adäquate Allgemeinanästhesie“
Gruppe 1	79,4%	36,3%
Gruppe 2	68,7%	66,7%

Tabelle 10: Vergleich der prozentualen Verteilung von bestätigten Indexwerten während dargestellter „adäquater Allgemeinanästhesie“ durch die Monitore BIS und CSI

Gruppe 1: Sevofluran + Remifentanil

Gruppe 2: Propofol + Remifentanil

Gruppe	BIS zeigt „zu tief“	BIS zeigt „zu leicht“	CSI zeigt „zu tief“	CSI zeigt „zu leicht“
Gruppe 1	46,4%	17,1%	14,9%	5,7%
Gruppe 2	28,0%	5,4%	5,4%	25,8%

Tabelle 11: Vergleich der prozentualen Verteilung von unbestätigten Indexwerten („zu tief“/„zu leicht“) während dargestellter „adäquater Allgemeinanästhesie“ durch die Monitore BIS und CSI

Gruppe 1: Sevofluran + Remifentanil

Gruppe 2: Propofol + Remifentanil

Somit zeigen die beiden Monitore in 48,2% widersprüchliche Ergebnisse der Narkosestadien an.

5. Diskussion

In den letzten Jahren nahm aus sicherheitstechnischen sowie wirtschaftlichen Gründen das Interesse an Verfahren zur Messung und Steuerung der Narkosetiefe zu. Aus diesem Grund wurde im letzten Jahrzehnt eine umfangreiche Zahl neuer Narkose-Monitore (mit entsprechenden Hypnosetiefe-Indexwerten) entwickelt, wie z.B. der Narcotrend-Monitor, der Patient State Analyser (PSI, Patient State Index), der BIS-Monitor (Bispektral Index) und der Cerebral State Monitor (CSI, Cerebral State Index).

In dieser Studie wird die Fähigkeit der beiden Narkosemonitore BIS und CSM zur Unterscheidung von Wachheit und Bewusstlosigkeit an den Übergängen zwischen diesen Bewusstseinszuständen geprüft. Dazu wurde bei Patienten während einer Narkose ein EEG abgeleitet und aufgezeichnet, die Patienten wurden randomisiert einer von zwei Gruppen zugeteilt (Gruppe 1: Sevofluran + Remifentanil, Gruppe 2: Propofol + Remifentanil); nach Einleitung der Narkose und vor Beginn der Operation fand eine beabsichtigte Phase von Wiedererlangen des Bewusstseins statt, anschließend wurde die Narkose für den operativen Eingriff wieder vertieft. Der Bewusstseinszustand der Patienten wurde klinisch über die Fähigkeit, der Aufforderung zum Händedruck nachzukommen, beurteilt.

Zur Beurteilung werden als Hauptparameter die Analyse der errechneten Indexwerte zu definierten Zeitpunkten (Verlust von Bewusstsein: LOC 1, LOC 2, Wiedererlangen von Bewusstsein: ROC 1, ROC 2), die Vorhersagewahrscheinlichkeit P_k , sowie die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse herangezogen. Ferner werden die Korrelation zwischen beiden Monitoren und die Konkordanz bezüglich Wiedergabe der vom Hersteller vorgegebenen Einstufung der Narkosetiefen analysiert.

Zusätzlich erfolgt eine Aussage über das Studiendesign (Patientenauswahl, Prämedikation, Medikamente und Messung des Bewusstseins).

5.1 Hauptergebnisse

5.1.1. BIS-und CSI-Werte

Die BIS-Mittelwerte für die Bewusstlosigkeit (LOC 1 und 2) für die einzelnen Gruppen und somit auch für die Gesamtgruppe sind signifikant niedriger als die Mittelwerte der Einzelgruppen und des Gesamtmittelwertes bei Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC 1 und 2). Somit zeigt der BIS-Wert während Propofol- und Sevoflurannarkose eine signifikante Änderung bei Veränderungen des hypnotischen Endpunktes wach/bewusstlos, was in früheren Studien ebenso gezeigt werden konnte [30, 40, 53, 89, 38]. Entsprechende Ergebnisse finden sich für die Werte des CSI.

Anhand der Abbildung 4 und der ermittelten Standardabweichungen zeigt sich eine große Streubreite der BIS-Werte an den Übergängen zwischen den Bewusstseinszuständen (z.B. bei LOC 1 beträgt die Standardabweichung für die Gesamtgruppe ± 21). Folglich überlappen sich Werte von wachen Patienten mit Werten von bewusstlosen Patienten und umgekehrt. Überlappungen und somit eine hohe interindividuelle Variabilität beim BIS stellten sich auch in anderen Studien dar [34, 86, 5]. In unserer Studie zeigt der CSI das gleiche Phänomen: eine große Streubreite und somit einen „over lap“ an den Übergängen von Wachheit zur Bewusstlosigkeit und umgekehrt; so beträgt z. B. bei LOC 1 die Standardabweichung für die Gesamtgruppe ± 19 (siehe auch Abbildung 5).

Dies bedeutet sowohl für den BIS als auch für den CSI, dass trotz signifikanter Unterschiede der Mittelwerte zwischen den „Wach- und Bewusstlosigkeit“-Werten (ROC/LOC) die Einzelwerte der Indizes und somit des Individuums (des Patienten) nur von begrenztem Wert sind. Folglich besteht beim Einzelnen die Gefahr, dass anhand des angezeigten Indexwertes ein Patient als bewusstlos klassifiziert wird, klinisch jedoch eigentlich wach ist oder umgekehrt.

Beim BIS zeigt sich beim zweiten Wiedererwachen aus der Narkose (ROC 2) im Vergleich zum ersten Aufwachen (ROC 1) kein signifikanter Unterschied ($p=0,348$), obwohl ROC 1 unter laufender Remifentanil-Infusion stattfindet und bei ROC 2 die Opioidgabe beendet wurde. Dieses Ergebnis könnte implizieren, dass Remifentanil keinen messbaren Einfluss auf das BIS-Monitoring hat. Dies entspricht anderweitigen

Studien, in denen Opioide bzw. Remifentanil keinen messbare Veränderung auf das BIS-Monitoring haben [14, 18, 57, 77]. Beim CSI kann dies jedoch nicht beobachtet werden, zwischen ROC 1 und ROC 2 besteht ein signifikanter Unterschied ($p=0,023$). Dies wirft eventuell die Frage auf, ob Opioide einen Einfluss auf die Messwerte beim CSI ausüben bzw. im Vergleich zum BIS bereits niedrigere Opioidkonzentrationen eine Veränderung der Messwerte bewirken.

Bei der Darstellung der BIS-Werte zeigen sich jeweils signifikant höhere Indexwerte in Gruppe 1 (Sevofluran + Remifentanil) im Vergleich zu Gruppe 2 (Propofol + Remifentanil), diese Beobachtung stimmt mit Studien von Kodaka et al [44] und Litvan et al [51] überein, die den Bispektral-Index unter Sevofluran und Propofol als Narkosemittel untersuchten. Eine Abhängigkeit vom Medikamentenregime deuten auch frühere Analysen des BIS mit anderen Anästhetikakombinationen (z.B. Propofol mit/ohne Fentanyl, Isoflurane-Alfentanil und Propofol-Alfentanil) an [61, 95].

Die gleiche Tendenz stellt sich in unserer Studie ebenfalls bei den ermittelten CSI-Werten dar, außer zum Zeitpunkt ROC 2 sind die Indexwerte in Gruppe 1 (Sevofluran + Remifentanil) im Vergleich zu Gruppe 2 (Propofol + Remifentanil) signifikant höher. Eine Studie von Anderson et al [3] implizierte ebenfalls eine Abhängigkeit der Performance des CSI vom Medikamentenregime: Patienten erhielten entweder Propofol oder Lachgas in aufsteigender Dosierung, der CSM zeigte den Bewusstseinsverlust durch Propofol korrekt an, bei Bewusstlosigkeit durch Lachgas zeigte der CSM keine Veränderung der Werte an.

Die Analyse der hier ermittelten BIS- und CSI-Werte unterstreichen Ergebnisse früherer Studien, dass die Narkoseindizes abhängig vom verwendeten Narkoseregime sind.

Drummond stellte 2000 folgende Kriterien für einen idealen Narkosetiefe-Monitor auf [22]: Der Index muss sicher zwischen zwei Bedingungen der Narkose (z.B. wach vs. bewusstlos) unterscheiden, dabei muss die Differenz für die Bedingungen statistisch signifikant sein und es dürfen auch keine Überschneidungen vorliegen. Zusätzlich darf der Narkoseindex nicht abhängig vom Anästhesieregime und somit von den eingesetzten Anästhetika sein.

Da weder der Bispektral Index noch der Cerebral State Index alle Kriterien zur Unterscheidung von wach vs. bewusstlos am Übergang der Bewusstseinszustände

erfüllen, sind sie keine ideale Indexparameter zur Differenzierung des Wachheitszustandes an den genannten kritischen Situationen.

5.1.2. Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk ist ein von Smith et al [88] entwickeltes Assoziationsmaß zum Vergleich von verschiedenen Narkosetiefe-Indizes und gilt gegenwärtig als der „Gold-Standard“ in der wissenschaftlichen Untersuchung von verschiedenen Narkosetiefe-Indices [76]. Von Vorteil ist die Unabhängigkeit von einer Index-Skalierung, die Auswertung erfolgt unabhängig von einem festgelegten Schwellenwert für das Sedierungsstadium.

Der Pk-Wert ist eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 1. Pk = 1 steht für eine perfekte - in 100% der Fälle – Unterscheidung zwischen den untersuchten Bedingungen (z.B. wach vs. bewusstlos). Ein Pk von 0,5 entspricht der reinen Zufallswahrscheinlichkeit, wie z.B. dem Werfen einer Münze. Bei Pk = 0 sind alle Vorhersagen falsch, z.B. würde jeder wache Patient als bewusstlos und jeder bewusstlose Patient als wach erkannt.

Zur Berechnung des Pk-Wertes werden die ermittelten Indexwerte vom BIS und CSI 30 Sekunden vor und nach Verlust (LOC) bzw. Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC) herangezogen.

Da aufgrund unterschiedlicher Artefakterkennung bei den beiden Monitoren unterschiedliche EEG-Abschnitte (und auch Zeitpunkte) nicht in die Analyse einfließen, wird auf einen Vergleich der Pk-Werte zwischen den Monitoren verzichtet.

Für den BIS wie auch den CSI ergibt sich für die Gruppen 1 (Sevofluran + Remifentanil) und 2 (Propofol + Remifentanil) sowie im Gesamtwert eine Vorhersagewahrscheinlichkeit $P_k > 0,5$, d.h. die Unterscheidung von wach vs. bewusstlos wird in mehr als 50% korrekt angezeigt.

Für den BIS errechnet sich in dieser Studie eine Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit $P_k = 0,84$; es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe 1 (Sevofluran + Remifentanil, $P_k = 0,88$) und Gruppe 2 (Propofol + Remifentanil, $P_k = 0,87$). Der Pk-Wert von 0,84 entspricht ca. den

ermittelten Werten in bisherigen Studien, die einen Pk höher als 0,7 berechneten [30, 34]. Schneider et al [78] ermittelten für den gleichen EEG-Datensatz für den Bispektral Index eine Vorhersagewahrscheinlichkeit von $P_k=0,73$. Dabei errechnete sich der Pk-Wert aus den letzten Indexwerten vor Verlust oder Wiedererlangen des Bewusstseins und 15 Sekunden nach Verlust oder Wiedererlangen des Bewusstseins. Die Ursache für die Differenz des Pk-Wertes für BIS (0,84 bzw. 0,73) ist möglicherweise das kleinere Zeitfenster bei Schneider et al zur Berechnung der Indexwerte: Die Ermittlung des BIS-Wertes durch den Monitor dauert aufgrund der Erfassung, Verarbeitung und Ausgabe der Werte ca. 15-30 Sekunden [98], Pilge et al [71] fanden beim BIS sogar eine Zeitverzögerung von bis zu 60 Sekunden.

Die Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit $P_k= 0,75$ für den CSI ist im Vergleich zum BIS ($P_k= 0,84$) offensichtlich geringer. Eine Erklärung für dieses Phänomen beruht wahrscheinlich teilweise auf dem niedrigen Pk von 0,71 in Gruppe 1 (Sevofluran + Remifentanyl). Im Gegensatz zum BIS basiert die Entwicklung des CSI auf EEG-Daten, die einer Studie mit Propofol als Anästhetikum entstammen, der CSM wurde praktisch mit Propofol-Daten „trainiert“ [74]. Ein zusätzliches Problem besteht beim CSI eventuell auch bei der zeitlichen Ermittlung der Indexwerte; Pilge et al [71] fanden beim CSI eine maximal erfasste Zeitverzögerung von 155 Sekunden. D.h. klinisch gesehen wäre der Patient möglicherweise über 2 Minuten unbeabsichtigt wach, bis dass es vom CSM-Monitor angezeigt worden wäre.

Der Pk von 0,81 beim CSI in der Propofol-Gruppe ist ähnlich hoch dem Pk-Wert in Gruppe 2 beim BIS ($P_k= 0,87$), d.h. die Performance zur Unterscheidung wach vs. bewusstlos während einer Anästhesie mit Propofol scheint für beide Monitore ähnlich gut.

Es gibt aktuell nur wenige Studien über den Cerebral State Index, und noch dürftiger ist die Anzahl von Untersuchungen im Vergleich mit anderen Narkosetiefe-Monitoren. Das Resultat dieser Untersuchung für die Performance des CSI im Vergleich zum BIS-Monitor unter dem Anästhetikum Propofol bestätigt bisher durchgeführte Studien: Ein Vergleich des Cerebral State Index mit dem Bispektral Index bei Patienten, die sich einer Operation unter Vollnarkose mit Propofol unterzogen, ergab für die beiden Monitore eine ähnlich hohe Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk (BIS: 0,87, CSI: 0,86) ohne bedeutsamen Unterschied der Pk-Werte zwischen CSI und BIS [17]. Dieses Ergebnis stimmt mit einer Analyse von Zhong et al [100] überein.

5.1.3. Logistische Regressionsanalyse

Mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse wird die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Wachheit an den jeweiligen Indexwerten vom BIS und CSI bewertet. Die Wahrscheinlichkeit kann dabei jede beliebige Zahl zwischen 0 und 1 annehmen und mittels der Regressionskurve graphisch dargestellt werden.

Die Steilheit der Kurve spiegelt dabei die Trennschärfe zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit wider; je steiler der Graph, desto besser kann zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit unterschieden werden.

Der Verlauf des CSI-Graphen für Gruppe 1 (Sevofluran/Remifentanil) zeigt den flachsten Anstieg. Die Steilheit der BIS-Graphen sind für Gruppe 1 (Sevofluran/Remifentanil) und Gruppe 2 (Propofol/Remifentanil) sehr ähnlich. Die BIS-Kurve für Gruppe 1 weist einen etwas steileren Verlauf auf und verläuft bei niedrigen Indexwerten nahezu parallel zur Abszisse. Den Kurven entsprechend würde dies bedeuten, dass der BIS unter Narkose mit Sevofluran und Remifentanil am besten zwischen Wachheit und Narkose zu unterscheiden vermag.

Betrachtet man jedoch die logistische Regressionskurve eines hypothetisch idealen Narkosetiefemonitors, so würde die Ideal-Kurve folgendermaßen verlaufen: Bei niedrigen Indexwerten bis zu einer Schwelle n sollte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Wachheit 0 betragen, d. h. der Graph würde parallel zur Abszisse verlaufen. Ab der Schwelle als Diskriminierungspunkt würde sich die Wahrscheinlichkeit für Wachheit abrupt ändern, der Graph würde steil auf 1,0 ansteigen und wieder parallel zur Abszisse verlaufen.

Der Verlauf der Regressionskurven veranschaulicht jedoch, dass keiner der beiden Monitore als "idealer Narkosetiefemonitor" bezeichnet werden kann. Unter Berücksichtigung der vom Hersteller empfohlenen Schwellenwerte ist als Schwellenwert der Bewusstseinszustände wach/bewusstlos $n=60$ zu definieren. Beim BIS sowie beim CSI wird in beiden Narkosegruppen bei Indexwerten unter 60 die Wahrscheinlichkeit für Wachheit >0 angezeigt, so beträgt z.B. beim CSI in Gruppe 1 (Propofol/Remifentanil) bei einem Indexwert von 53 die Wahrscheinlichkeit für Wachheit 0,2.

5.1.4 Pearson`s Korrelationskoeffizient

Der Korrelationskoeffizient für beide Narkosegruppen von BIS und CSI betrug 0,6843. Für die Gruppe 1 (Sevofluran/Remifentanil) ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0,6584 und für die Gruppe 2 (Propofol/Remifentanil) ein Wert von 0,7485.

Der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Da insgesamt der Korrelationskoeffizient $> 0,5$ beträgt, kann ein guter linearer Zusammenhang zwischen dem BIS- und dem CSI-Index in beiden Gruppen angenommen werden.

5.1.5. Konkordanz

Zur Analyse der Konkordanz des BIS- und CSI-Monitors wurden entsprechend Empfehlung beider Hersteller (Aspect 2000/CSM) die 3 Narkosestadien „leichte Sedierung“ (BIS/CSI: 61-80), „adäquate Allgemeinanästhesie“ (BIS/CSI: 40-60) und „tiefe Allgemeinanästhesie“ (BIS/CSI 0-39) unterschieden und die ermittelten Indexwerte näher untersucht.

In 51,8 % aller Aufzeichnungen stimmten der BIS und der CSI in ihrer Einteilung der Narkosestadien überein: in 33,6 % für den Bereich „adäquate Allgemeinanästhesie“, in 5 % für das Stadium „tiefe Allgemeinanästhesie“ und in 13,2 % für „leichte Sedierung“. Zeigt der BIS eine „adäquate Allgemeinanästhesie“ an, wird dies in den meisten Fällen auch vom CSI bestätigt: zu 79,4% in Gruppe 1 (Sevofluran + Remifentanil) und zu 68,7% in Gruppe 2 (Propofol + Remifentanil). Umgekehrt ist die Übereinstimmung der Wahrscheinlichkeit sehr viel geringer: bei entsprechenden CSI-Indexwerten für eine „adäquate Allgemeinanästhesie“ wird diese vom BIS zu 36,3% in Gruppe 1 bestätigt.

Trotz offensichtlicher Korrelation (Gesamt-Korrelationskoeffizient 0,68) der beiden EEG-basierten Indexe konnten somit Unterschiede zwischen den Indexwerten hinsichtlich der vom Hersteller festgesetzten Narkosestufen festgestellt werden.

Ursache hierfür kann z.B. sein, dass in vielen Fällen der von einem Monitor ermittelte Indexwert nah an der Grenze eines Indexbereiches liegt, während der andere

Monitor einen Indexwert nah, aber gerade außerhalb des übereinstimmenden Intervalls anzeigt: Zeigt ein Monitor z.B. einen Indexwert von 59 („adäquate Allgemeinanästhesie“) und der andere Monitor 61 („leichte Sedierung“) an, resultiert eine gute Korrelation, aber streng genommen zeigen die Monitore zwei unterschiedlich tiefe Narkosetiefen an.

Andererseits kann eine 100%ige Kongruenz nicht erwartet werden, da die beiden Indexwerte BIS und CSI auf verschiedenen Berechnungs-Algorithmen beruhen (siehe 1.4.1 und 1.4.2). Der genaue Algorithmus der Berechnung des BIS sowie des CSI sind unbekannt; zusätzlich besitzen beide Monitore unterschiedliche Zeitverzögerungen bei der Berechnung der Indexwerte [71]. Konsequenterweise kann so neben interindividuellen Abweichungen die Ermittlung der Indexwerte durch den BIS-Monitor und den Cerebral State Monitor vom selben EEG-Datensatz unterschiedliche Resultate liefern.

Ferner ist in Erwägung zu ziehen, die empfohlenen Schwellenwerte der Indexwerte für die entsprechenden Narkosetiefen eher als Wahrscheinlichkeits-Funktionen und nicht als Absolut-Einteilung zu betrachten. Aufgrund interindividueller Varianz kann es passieren, dass ein Patient mit einem Indexwert von 59 unter „adäquater Allgemeinanästhesie“ ist, während ein anderer Patient mit demselben Indexwert eine „leichte Sedierung“ erhält. Obwohl der BIS laut Einteilung vom Hersteller bei Indexwerten von 40 einen tiefen hypnotischen Zustand suggeriert, ließ sich unter diesen Indexwerten bei Individuen implizierte Erinnerung dokumentieren [55].

Diese Ergebnisse unterstützen eine kritische Betrachtungsweise der vom Hersteller empfohlenen Schwellenwerte, diese als Absolutwerte zu betrachten.

5.2. Studiendesign

5.2.1. Patientenauswahl

Die Studie erfolgte an weiblichen sowie männlichen Patienten (unter Beachtung der genannten Ausschlusskriterien) des regulären Operationsprogramms. Dadurch wurden Untersuchungsbedingungen geschaffen, die den realen Bedingungen im Alltag und der Lage eines unbeabsichtigt wachen Patienten während Narkose eher entsprechen, als dies bei einer Probandenstudie möglich wäre. Die Situation eines Probanden entspricht nicht der spezifischen Situation, in der sich ein Patient während der Operation befindet. Der Patient muss sich mit seiner Erkrankung, der durchzuführenden Operation und Narkose auseinandersetzen. Mögliche Befürchtungen neben intraoperativer Wachheit sind eventuell ein Misslingen der Operation, Angst nicht aus der Narkose aufzuwachen oder sogar der Tod. Es stellt sich somit die Frage, ob Probandenversuche zur Untersuchung von „intraoperativer Wachheit“ und Messung der Narkostiefe mit Monitoren auf EEG-Basis der realen Patientensituation gerecht werden. Daher wurde diese Untersuchung an Patienten durchgeführt.

5.2.2. Prämedikation und Medikamente

Im klinischen Alltag werden Benzodiazepine zur Prämedikation häufig zur Anxiolyse und Beruhigung der Patienten verabreicht, da viele Patienten Angst vor der Narkose und dem damit verbundenen Eingriff haben. Zusätzlich zum anxiolytischen und sedierenden Effekt besitzen Benzodiazepine eine amnestische Wirkung. Dabei kommt es zu einer anterograden Amnesie, d.h. bei Gabe von Benzodiazepinen besteht eine Erinnerungslücke ab dem Zeitpunkt der Medikamentengabe [59]. Bei der sedierenden Komponente handelt es sich um eine zentral dämpfende Wirkung, die durch andere Sedativa, Hypnotika, Neuroleptika und Opioiden verstärkt wird.

Daher ist ein Einfluss der medikamentösen Prämedikation mit Benzodiazepinen auf neurophysiologische Verfahren und somit auf die abgeleiteten EEG-Parameter möglich, entsprechende Effekte sind beschrieben [30, 52, 87]. Die Patienten in dieser Studie erhielten aus diesem Grund keine Prämedikation mit Benzodiazepinen, um eine Veränderung der EEG-Parameter und eine amnestische Wirkung der Benzodiazepine auszuschließen.

In der gegenwärtigen klinischen Anästhesiepraxis werden die Hypnotika in Kombination mit Analgetika und meist mit Muskelrelaxantien verwendet; häufig angewendete Anästhesieverfahren zur Vollnarkose sind die totale intravenöse Anästhesie (TIVA, Verwendung von injizierbaren Narkosemitteln) und die balancierte Anästhesie (Kombination von injizierbaren und volatilen Narkosemitteln). In dieser Studie wurde in Gruppe 1 Sevofluran + Remifentanil und in Gruppe 2 Propofol + Remifentanil (TIVA) verwendet. Somit wurden zwei Medikamentenregimes untersucht, die heutzutage als üblich angewendete Anästhesieverfahren zur Allgemeinanästhesie gelten. Gleichzeitig werden Untersuchungsbedingungen geschaffen, die erneut den realen Situationen im Klinik- bzw. Anästhesie-Alltag entsprechen, z.B. würde eine Mononarkose diese Bedingungen bzw. Ansprüche einer adäquaten Narkose für einen chirurgischen Eingriff nicht erfüllen.

Alle Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, gaben im postoperativen Interview keine Erinnerung an intraoperative Wachheit an. D.h. sie konnten sich nicht an die herbeigeführte Wachheitsphase ROC 1 erinnern, bei allen Patienten kam es zu Wachheit ohne explizite Erinnerung. Durch den Verzicht auf Benzodiazepine als Prämedikation ist gewährleistet, dass die fehlende Erinnerung an die Wachheit nicht auf deren amnestischen Effekt zurückzuführen ist. Da in einigen Untersuchungen Anästhetika bereits bei subanästhetischen Konzentrationen Amnesie bewirken können [97, 96, 27], beruht der Erinnerungsverlust am ehesten auf der Wirkung der verwendeten Anästhetika.

5.2.3. Messung des Bewusstseinsverlustes

In dieser Studie erfolgt der Nachweis des Bewusstseinsverlustes bzw. von Wachheit anhand Tunstalls isolierter Unterarmtechnik. Diese Methode stellt aktuell die zuverlässigste klinische Methode zur Detektion von Wachheit dar [78]. Es wird die Fähigkeit des Patienten getestet, einfache Aufforderungen zu beantworten (z.B. „drücken Sie bitte meine Hand“). Drückt der Patient die Hand des Untersuchers, gilt er per definitionem als wach, kommt er der Aufforderung nicht nach, gilt er als bewusstlos.

Grundvoraussetzung ist jedoch die aktive Mitarbeit des Patienten, die nicht immer gewährleistet ist. In einer Publikation berichtet z.B. Tunstall [92] über eine Patientin,

die während einer Sectio caesarea zwar schmerzfrei, aber wach war. Sie offenbarte diesen Zustand jedoch nicht, da sie die Geburt ihres Kindes miterleben wollte. Weiterhin ist unter klinischen Bedingungen die Abgrenzung von unwillkürlichen Spontanbewegungen und Beantworten einer Aufforderung nicht immer zweifelsfrei möglich. Dies kann durch Wiederholung der Anweisung und Beobachtung der entsprechenden Reaktion verbessert werden. In dieser Studie wurde daher die Aufforderung zum Händedruck nach erster erfolgter entsprechender motorischer Antwort wiederholt. Alle Patienten bestätigten die Bitte mittels erneuten Händedrucks zuverlässig.

Im klinischen Alltag ist unter anderem aufgrund häufiger Anwendung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien der Einsatz der isolierten Unterarmtechnik wegen möglicher Druckläsionen und Ischämiegefahr zeitlich limitiert. Auch ohne Anwendung von Muskelrelaxantien werden bei längerer Dauer der isolierten Unterarmtechnik aufgrund der funktionellen Abtrennung vom systemischen Kreislauf die Sauerstoff- und Energiereserven aufgebraucht und die aktive Beweglichkeit des Armes geht verloren. In dieser Untersuchung wurde als kurzwirksames Muskelrelaxans Succinylcholin verwendet; die Blutsperre konnte somit einige Minuten nach Injektion des Muskelrelaxans geöffnet und eine anaerobe Situation am Unterarm vermieden werden. Die Patienten waren somit bei vorhandener Wachheit in der Lage, den Arm zu bewegen.

Trotz Standardisierung des Vorgehens zur Überprüfung von Wachheit bzw. Bewusstlosigkeit ist die exakte klinische Evaluierung dieser Zustände nicht einfach und eventuell vom Untersucher abhängig. Aufgrund eines fehlenden universellen Standards und unterschiedlicher klinischer Endpunkte ist ferner der Vergleich mit anderen Studien limitiert. So werden unterschiedlich Aufforderungen zu abwechselnden Zeitpunkten gegeben, andere klinische Methoden zur Bestimmung der Sedierungstiefe (z.B.OAA/S-Score) verwendet oder unterschiedliche klinische Endpunkte festgesetzt [40, 34, 77, 88].

6. Zusammenfassung

Intraoperative Wachheit bzw. Awareness ist heutzutage zwar eine eher seltene, aber dennoch gefürchtete Komplikation einer Allgemeinanästhesie. Die Verarbeitung von kognitiven Prozessen in Narkose ist zwar bis heute nicht vollständig geklärt, es können jedoch im Extremfall erhebliche psychotraumatische Folgen für den Patienten, z.B. in Form einer posttraumatischen Belastungsstörung (post-traumatic stress disorder, PTSD) entstehen. Die Häufigkeit intraoperativer Wachheitszustände mit postoperativer Erinnerung bei einem allgemeinchirurgischen Patientenkollektiv wird in neueren Studien mit 0,1-0,4% angegeben; eine höhere Inzidenz findet sich bei Vollnarkosen bei Sectio caesarea, kardiochirurgischen Eingriffen, polytraumatisierten Patienten und auch bei Verwendung von Muskelrelaxantien. Zur Verhinderung intraoperativer Wachheitsphasen bzw. Unterscheidung von Wachheit und Bewusstlosigkeit während Allgemeinanästhesie wurden in den letzten Jahren umfangreiche technische Neuerungen und verschiedene kommerzielle Narkoseindices zur Messung und Steuerung der Narkosetiefe entwickelt.

In der vorliegenden Studie wurden die EEG-basierten Parameter BIS (Bispektral Index, BISTM) und CSI (Cerebral State Index) bezüglich Unterscheidung zu kritischen Zeitpunkten, nämlich an den Übergängen zwischen den Bewusstseinszuständen wach/bewusstlos, näher untersucht. Zusätzlich wurden die Korrelation während aller Narkosestadien und die Konkordanz beider Monitore für das Anzeigen der vom Hersteller vorgegebenen Einstufung der Narkosetiefen geprüft.

Untersucht wurden insgesamt 40 Patienten, die sich einer elektiven Operation in Allgemeinanästhesie unterzogen. Patienten in Gruppe 1 erhielten eine balancierte Anästhesie mit Sevofluran und Remifentanil, in Gruppe 2 wurde eine total intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Remifentanil durchgeführt. Es wurden 4 Untersuchungszeitpunkte festgesetzt: Ein erster Bewusstseinsverlust im Rahmen der Einleitung (LOC 1), die erste Wachheitsphase bei Reduktion der Anästhetikagabe (ROC 1), der zweite Bewusstseinsverlust (LOC 2) vor Beginn der Operation sowie die Wiederkehr des Bewusstseins (ROC 2) am Ende der Operation nach Beenden jeglicher Medikamentenzufuhr. Die klinische Erfassung von Wachheit bzw. Bewusstlosigkeit erfolgte mittels der isolierten Unterarmtechnik nach Tunstall. Zur Auswertung wurden zeitkorrigierte Indexwerte – jeweils 30 Sekunden vor und nach Verlust bzw. Wiedererlangen des Bewusstseins - ermittelt und zur Berechnung

verwendet. Parallel erfolgte die Aufzeichnung der Vitalparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, Mitteldruck und Herzfrequenz).

Für den BIS und den CSI wurde gemäß Empfehlung der Hersteller ein Grenz-Wert von 60 angenommen, um zwischen den Bewusstseinszuständen wach und bewusstlos zu unterscheiden.

Beim BIS und beim CSI waren die Differenzen der gesamten Index-Mittelwerte für die Bewusstseinszustände wach/bewusstlos signifikant. Es zeigten sich jedoch bei beiden Monitoren eine große Streubreite an den Übergängen zwischen den Bewusstseinszuständen, folglich überlappten sich Werte von wachen Patienten mit Werten von bewusstlosen Patienten. Dies birgt die Gefahr beim Individuum, dass anhand eines angezeigten Indexwertes die Person als bewusstlos definiert wird, obwohl sie klinisch wach ist (und umgekehrt).

Anhand der Indexwerte deutete sich beim BIS als auch beim CSI eine Abhängigkeit der Performance vom Medikamentenregime an; die Indexwerte von Gruppe 1 (Sevofluran + Remifentanyl) unterschieden sich an den entsprechenden Zeitpunkten deutlich von den Indexwerten von Gruppe 2 (Propofol + Remifentanyl).

Zudem wurde für beide Parameter die Vorhersagewahrscheinlichkeit berechnet. Die Gesamt-Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk betrug für den BIS 0,84 und für den CSI 0,75, wobei der niedrige Pk-Wert des CSI v.a. auf den Pk-Wert von 0,71 in Gruppe 1 (Sevofluran+Remifentanyl) zurückzuführen ist. Dieses Ergebnis drückt eine schlechtere Unterscheidung von wach vs. bewusstlos durch den CSI v.a. während einer Narkose mit Sevofluran im Vergleich zum BIS aus.

Die Betrachtung der logistischen Regressionsanalyse zeigte bei beiden Monitoren eine Zunahme der Wahrscheinlichkeit für Wachheit bei höheren Indexwerten. Der Graph von Gruppe 1 (Sevofluran + Remifentanyl) des BIS-Monitors wies den günstigsten Verlauf zur Unterscheidung von wach versus bewusstlos an. Im Vergleich zur logistischen Regressionskurve eines hypothetisch idealen Narkosetiefemonitors zeigten die Kurven für beide Monitore jedoch, dass nicht 100% zwischen den untersuchten Bedingungen differenziert werden kann.

Bezüglich Korrelation zwischen beiden Monitoren errechnete sich ein guter Gesamtwert von 0,68. Trotz guter Korrelation zeigten sich bei Betrachtung der

Konkordanz Unterschiede zwischen den Indexwerten hinsichtlich der vom Hersteller empfohlenen Narkosestufen. Der BIS und CSI stimmten in ihrer Einteilung der Narkosestufen in 51,8% der Aufzeichnungen überein.

Zusammenfassend lässt sich anhand der Ergebnisse dieser Studie folgern, dass der BIS und der CSI den Bewusstseinsstatus bzw. die Sedierungstiefe nicht immer fehlerfrei darstellen und eine genaue Differenzierung an den Bewusstseinsübergängen besonders schwierig scheint. Fraglich ist die Betrachtungsweise der vom Hersteller empfohlenen Schwellenwerte, zumindest sollten diese nicht als Absolutwerte behandelt werden.

Im Allgemeinen und bei erhöhtem Risiko für intraoperative Wachheit ist daher aktuell die Anwendung der Narkosemonitore auf EEG-Basis als Hilfestellung zu betrachten. Allerdings sollten diese nicht als alleinige Stellgröße, sondern unter Einbeziehen "klassischer" Monitoring-Parameter verwendet werden.

7. Verzeichnisse

7.1. Abkürzungsverzeichnis

ASA	Klassifikation der American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektral Index
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlendioxid
CSI	Cerebral State Index
CSM	Cerebral State Monitor
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	American Food and Drug Administration
FFT	Fast Fourier Transformation
Hz	Herz
kg	Kilogramm
LOC	Verlust des Bewusstseins ("Loss of consciousness")
mg	Milligramm
min	Minute
µg	MikroGramm
µV	Mikrovolt
MW	Mittelwert
n	Anzahl
O ₂	Sauerstoff
OAAS	Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale
p	Signifikanzniveau
Pk	Vorhersagewahrscheinlichkeit
PTSD	posttraumatischen Belastungsstörung (post-traumatic stress disorder)
ROC	Wiedererlangen des Bewusstseins („Return of consciousness“)
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler (Standard Error)
sec	Sekunde
SEF	spektrale Eckfrequenz
TIVA	Total intravenöse Anästhesie

7.2 Abbildungen

- Abbildung 1: Ablaufschema der BIS-Berechnung modifiziert und übersetzt nach [72]
- Abbildung 2: Ablaufschema der CSI-Berechnung nach [98]
- Abbildung 3: Studienablauf
- Abbildung 4: BIS-Werte der Gruppen 1 und 2
- Abbildung 5: CSI-Werte der Gruppen 1 und 2
- Abbildung 6: Logistische Regressionsanalyse für BIS: Sevofluran/Remifentanil
- Abbildung 7: Logistische Regressionsanalyse für BIS: Propofol/Remifentanil
- Abbildung 8: Logistische Regressionsanalyse für CSI: Sevofluran/Remifentanil
- Abbildung 9: Logistische Regressionsanalyse für CSI: Propofol/Remifentanil
- Abbildung 10: Konkordanz der Monitore CSM und BIS für unterschiedliche Narkosetiefen

7.3. Tabellen

- Tabelle 1: Darstellung der EEG-Frequenzbereiche, modifiziert nach [76]
- Tabelle 2: BIS-Klassifikation und Indexbereich, modifiziert und übersetzt nach [42]
- Tabelle 3: CSI-Klassifikation und Indexbereich, modifiziert und übersetzt nach [19]
- Tabelle 4: Zusammenfassung der demographischen Daten mit Mittelwert und Standardabweichung (MW \pm SD)
- Tabelle 5: BIS-Werte (Mittelwerte \pm Standardabweichung) bei LOC und ROC
- Tabelle 6: CSI-Werte (Mittelwerte \pm Standardabweichung) bei LOC und ROC
- Tabelle 7: Vorhersagewahrscheinlichkeit P_k und Standardfehler für BIS
- Tabelle 8: Vorhersagewahrscheinlichkeit P_k und Standardfehler für CSI
- Tabelle 9: Korrelationskoeffizient zwischen BIS und CSI

- Tabelle 10 Vergleich der prozentualen Verteilung von bestätigten Indexwerten während dargestellter „adäquater Allgemein-anästhesie“ durch die Monitore BIS und CSI
- Tabelle 11: Vergleich der prozentualen Verteilung von unbestätigten Indexwerten („zu tief“/„zu leicht“) während dargestellter „adäquater Allgemein-anästhesie“ durch die Monitore BIS und CSI

7.4 Literaturverzeichnis

1. Altman DG, Bland JM
Standard deviations and standard errors
Br Med J 2005; 331: 903
2. American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness
Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report
by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness
Anesthesiology 2006; 104 (4): 847-864
3. Anderson RE, Barr G, Jakobsson JG
Cerebral state index during anaesthetic induction: a comparative study with
propofol or nitrous oxide
Acta anaesthesiol Scand 2005; 49: 750–753
4. Avramov MN, White PF
Methods for monitoring sedation
Crit Care Clin 1995; 11: 35–40
5. Barr G, Andersson RE, Jakobsson JG
A study of bispectral analysis and auditory evoked potentials indices during propofol
induced hypnosis in volunteers: the effect of an episode of wakefulness on explicit
and implicit memory
Anaesthesia 2001; 56 (9): 888–893
6. Bender R, Ziegler A, Lange St
Logistische Regression
Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: T11-13
7. Bennett HL
Treating psychological sequelae of awareness
ASA Newsletter 1994; 58: 12–15
8. Bennett HL, Davis HS, Giannini JA
Non verbal response to intraoperative conversation
Br J Anaesth 1985; 57 (2): 174–179
9. Berger H
Über das Elektroenzephalogramm des Menschen
Arch Psychiatr Nervenkr 1929; 87: 527–570
10. Blacher RS
On awakening paralyzed during surgery - A syndrome of traumatic neurosis
JAMA 1975; 237: 67–68

11. Bogetz MS, Katz JA
Recall of surgery for major trauma
Anesthesiology 1984; 61: 6–9
12. Brice DD, Hetherington RR, Utting JE
A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia
Br J Anaesth 1970; 42: 535–542
13. Bruhn J
Vergleich verschiedener EEG-Parameter: Spektrale Eckfrequenz 95, approximale Entropie und Bispektralindex
Anästhesiol Intensivmed 2003; 44: 17–21
14. Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Hoeft A, Bertaccini E, Shafer SL
Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF 95) with clinical signs of “anesthetic depth” during coadministration of propofol and remifentanyl
Anesthesiology 2003; 98: 621–627
15. Bruhn J, Kreuer S, Hoeft A, Wilhelm W
Narcotrend index versus bispectral index as EEG measures of anesthetic drug effect during isoflurane anesthesia
Anesthesiology 2003; 99: A-338
16. Cobcroft MD, Forsdick C
Awareness under anesthesia: the patients point of view
Anaesth Intensive Care 1993; 21: 837–843
17. Cortinez LI, Delfino AE, Fuentes R, Munoz HR
Performance of the Cerebral State Index During Increasing Levels of Propofol Anesthesia: a Comparison with the Bispectral Index
Anesth Analg 2007; 104: 605–610
18. Dahaba A
Different Conditions that could result in the Bispectral Index indicating an incorrect hypnotic state
Anesth Analg 2005; 101 (3): 765–773
19. Danmeter A/S:
Cerebral State Monitor Model CSM 2 User Manual.
Online verfügbar unter
<http://www.danmeter.dk/products/neuromonitoring/csmmonitor/userguides>
20. Deetjen P, Speckmann E-J
Physiologie. Allgemeine Neurophysiologie
München 1999, 2. Auflage: Urban & Fischer Verlag

21. Dowd NP, Cheng DC, Karski JM, Wong DT, Munro JA, Carroll RN, Sandler A
Intraoperative Awareness in fast-track cardiac anesthesia
Anesthesiology 1998; 89 (5): 1068–1073
22. Drummond JC
Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall
Anesthesiology 2000; 3: 876–882
23. Evans IM, Davies WL
Monitoring anesthesia
Clin Anaesthesiol 1984; 2 (1): 243–262
24. Ghoneim MM, Block RI
Learning and memory during general anesthesia: an update
Anesthesiology 1997; 87 (2): 387–410
25. Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ
Awareness During Anesthesia: Risk Factors, Causes and Sequelae: A Review of Reported Cases in the Literature
Anesth Analg 2009; 108: 527–535
26. Ghonheim MM, Block RI
Learning and consciousness during general anesthesia
Anesthesiology 1992; 76: 279–305
27. Ghoneim MM, Hinrichs JV
Drugs, memory, and sedation: specificity of effects
Anesthesiology 1997; 87: 734-736
28. Ghouri AF, Monk TG, White PF
Electroencephalogram, spectral edge frequency, lower esophageal contractility and autonomic responsiveness during general anesthesia
J Clin Monit 1993; 9: 176–185
29. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG
Effects on electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity
Band Arch Intern Med 1937; 60: 154–166
30. Glass PS, Blom M, Kearsse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P
Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers
Anesthesiology 1997; 86 (4): 836–847

31. Guedel AE
Third stage of anesthesia: a sub-classification regarding the significance of the position and movements of the eyeball
Am J Surg 1920; 3: 53–57
32. Heynick F
William T. G. and "the great moment"
J Hist Dent 2003; 51 (1): 27–35
33. Ho SS, Chan MT, Gin T
Cerebral state index to predict patient responsiveness during sevoflurane anesthesia. a comparison with the bispectral index
2005; Online verfügbar unter <http://www.iars.org/abstracts/abstracts79.shtm>
34. Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED
Bispectral Index Monitoring during Sedation with Sevoflurane, Midazolam, and Propofol
Anesthesiology 2001; 95: 1151–1159
35. Jang JSR
ANFIS: adaptive-network-based fuzzy interference system
IEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics 1993; 23: 665–685
36. Jones JG, Konieczko K
Hearing and memory in anaesthetized patients
BMJ 1986; 292: 1291–1293
37. Jordan C, Weller C, Thornton C, Newton DE
Monitoring evoked potentials during surgery to assess the level of anaesthesia
J Med Eng Technol 1995; 19 (2-3): 77–79
38. Katoh T, Ikeda K
Electroencephalographic Derivatives as a Tool for Predicting the Depth of Sedation and Anesthesia Induced by Sevoflurane
Anesthesiology 1998; 88 (3): 642–650
39. Katz MH
"bivariate statistics" in Study Design and Statistical Analysis
Cambridge 2006, New York: Cambridge University Press : 66-77
40. Kearse LA, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Deman W
Bispectral Analysis of the Electroencephalogram Predicts Conscious Processing of Information during Propofol Sedation and Hypnosis
Anesthesiology 1998; 88 (1): 25–34
41. Keats AS
The ASA Classification of Physical Status - A Recapitulation
Anesthesiology 1978; 49: 233–236

42. Kelley SD
Monitoring Consciousness using the Bispectral Index during Anesthesia. A Pocket Guide for Clinicians. Second Edition, Aspect Medical Systems
Online verfügbar unter
<http://www.aspectmedical.com/Files/file/Doc/MonitoringConsciousnessUsingtheBispectralIndexDuringAnesthesia-PocketGuide.pdf>
43. Kochs E, Schneider G
Kann die Narkosetiefe gemessen werden?
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2001; 36: 661–663
44. Kodaka M, Johansen JW, Sebel PS
The influence of Gender on Loss of Consciousness with Sevoflurane or Propofol
Anesth Analg 2005; 101: 377–381
45. Korrelationskoeffizient
Online verfügbar unter <http://de.wikipedia.org/wiki/Korrelationskoeffizient>
46. Kreuzer M, Kochs EF, Pilge S, Stockmanns G, Schneider G
Construction of the electroencephalogram player: a device to present electroencephalogram data to electroencephalogram-based anesthesia monitors
Anesth Analg 2007; 104: 135–139
47. Lange St, Bender R
(Lineare) Regression/Korrelation
Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: T33-T35
48. Larsen R
Anästhesie; Klinische Anästhesie: Überwachung und Monitoring
München 2002, 8. Auflage Jena: Urban & Fischer Verlag
49. Larsen R
Anästhesie; Pharmakologische und physiologische Grundlagen
München 2002, 8. Auflage Jena: Urban & Fischer Verlag
50. Lehmann A, Thaler E, Boldt J
Ist es sinnvoll die Narkosetiefe zu messen?
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2001; 36: 683–692
51. Litvan H, Jensen EW, Maestre ML, Galan J, Campos JM, Fernandez JA, Caminal P, Villar Landeira JM
Comparison of an auditory evoked potentials index and a bispectral index versus clinical signs for determining the depth of anesthesia produced by propofol or sevoflurane
Rev Esp Anesthesiol Reanim 2000; 47 (10): 447–457

52. Liu J, Singh H, White PF
Electroencephalographic bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation
Anesthesiology 1996; 84 (1): 64–69
53. Liu J, Singh H, White PF
Electroencephalographic Bispectral Index Correlates with Intraoperative Recall and Depth of Propofol-Induced Sedation
Anesth Analg 1997; 84: 185–197
54. Liu WH, Thorp TA, Graham SG, Aitkenhead AR
Incidence of awareness with recall during general anaesthesia
Anaesthesia 1991; 46: 435–437
55. Lubke GH, Kerssens C, Phaf H, Sebel PS
Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state in trauma patients
Anesthesiology 1999; 90 (3): 670–680
56. Lyons G, Macdonald R
Awareness during caesarean section
Anaesthesia 1991; 46: 62–64
57. Lysakowski C, Dumont L, Pelligrini M
The effect of fentanyl, alfentanil, remifentanil, and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia
Br J Anaesth 2001; 86 (4): 523–527
58. Madler Ch, Peter K, Frey L et al
Anästhesiologie; Allgemeinanästhesie: Überwachung der Narkosetiefe
Stuttgart 1989, 1. Auflage: Enke Ferdinand Verlag
59. Malamed S, Nikchevich D, Block J
Anterograde Amnesia as a possible postoperative complication of midazolam as an agent for intravenous conscious sedation
Anesth Prog 1988; 35: 160-62
60. Meyer BC, Blacher RS
A traumatic neurotic reaction induced by succinylcholine chloride
N Y State J Med 1961; 61: 1255–1261
61. Mi WD, Sakai T, Singh H, Kudo T, Kudo M, Matsuki A
Hypnotic endpoints vs. the bispectral index, 95% spectral edge frequency and median frequency during propofol infusion with or without fentanyl
Eur J Anaesthesiol 1999; 16 (1): 47–52

62. Moermann N, Bonke B, Oosting J
Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings
Anesthesiology 1993; 79: 454–464
63. Mumenthaler M, Mattle H
Neurologie
Stuttgart 2002, 11. Auflage: Thieme Verlag
64. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV
Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial
Lancet 2004; 363: 1757-1763
65. Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM
Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: Results of a prospective survey of 10.811 patients
Br J Anaesth 2000; 84: 6–10
66. Nordström O, Engström AM, Persson S, Sandin R
Incidence of awareness in total i.v. anaesthesia based on propofol, alfentanil and neuromuscular blockade
Acta anaesthesiol Scand 1997; 41: 978–984
67. Ormerod W
Richard Caton (1842-1926): pioneer electrophysiologist and cardiologist
J Med Biogr 2006; 14 (1): 30–35
68. Osterman JE, Hopper J, Heran WJ, Keane TM, Kolk BA
Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder
Gen Hosp Psychiatry 2001; 23 (4): 198–204
69. Payne JP
Awareness and its medicolegal implications
Br J Anaesth 1994; 73: 38–45
70. Phillips AA, McLean RF, Devitt JH, Harrington EM
Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass
Can J Anaesth 1993; 40: 922–926
71. Pilge S, Zanner R, Schneider G, Blum J, Kreuzer M, Kochs EF
Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and narcotrend indices
Anesthesiology 2006; 104: 488–494

72. Rampil IJ
A timer for EEG signal processing in anesthesia
Anesthesiology 1998; 89: 980–1002
73. Ranta SO, Laurila R, Saario J, Ali-Melkkilä T, Hynynen M
Awareness with recall during general anesthesia: Incidence and risk factors
Anesth Analg 1998; 86: 1084–1089
74. Rodriguez BE, Jensen EW, Martinez P, Litvan H, Struys MM
Definition Of A New Index For Depth Of Anesthesia Using EEG Sub-Parameters
Combined By Fuzzy Logic
Beitrag vom 7. EUROSIVA Congress, Lissabon, (Poster) 2004
75. Sandin R, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C
Awareness during anaesthesia: a prospective case study
Lancet 2000; 355: 707–711
76. Schmidt GN, Bischoff P
Neuromonitoring für die Abschätzung der Narkosetiefe
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2004; 39: 33–63
77. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Lankenau G, Hilbert M, Schulte Esch J
Comparative evaluation of Narcotrend, Bispectral Index, and classical
electroencephalographic variables during induction, maintenance, and emergence of
a propofol/remifentanil anesthesia
Anesth Analg 2004; 98 (5): 1346–1353
78. Schneider G
Intraoperative Wachheit
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2003; 38: 75–84
79. Schneider G, Hollweck R, Ningler M, Stockmanns G, Kochs EF
Detection of Consciousness by Electroencephalogram and Auditory Evoked
Potentials
Anesthesiology 2005; 103: 934–943
80. Schultetus RR, Hill CR, Dharamraj CM
Wakefulness during caesarean section
Anaesthesia 1997; 34: 319
81. Schwender D, Dauderer M, Klasing S, Mulzer S, Finsterer U, Peter K
Monitoring intraoperativer Wachzustände
Der Anaesthesist 1996; 45: 708–721

82. Schwender D, Kunze-Kronawitter H, Dietrich P, Klasing S, Forst H, Madler C
Conscious awareness during general anesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions
Br J Anaesth 1998; 80: 133–139

83. Sebel PS
Awareness during general anesthesia
Can J Anaesth 1997; 44: R124-30

84. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, Domino KB
The incidence of awareness during anesthesia: A multicenter United States study
Anesth Analg 2004; 99: 833–839

85. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PS, Manberg P
A Multicenter Study of Bispectral Electroencephalogram Analysis for Monitoring Anesthetic Effect
Anesth Analg 1997; 4: 891–899

86. Sleigh JW, Donovan J
Comparison of bispectral index, 95 % spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia
Br J Anaesth 1999; 82 (5): 666–671

87. Sloan TB
Anesthetic effects on electrophysiologic recordings
J Clin Neurophysiol 1998; 15: 217–226

88. Smith WD, Dutton RC, Smith N
Measuring the Performance of Anesthetic Depth Indicators
Anesthesiology 1996; 84 (1): 38–51

89. Struys M, Jensen EW, Smith W, Smith T, Rampil I, Dumortier F, Mestach C, Mortier EP
Performance of the ARX-derived Auditory Evoked Potential Index as an Indicator of Anesthetic Depth A Comparison with Bispectral Index and Hemodynamic Measures during Propofol Administration
Anesthesiology 2002; 96 (4): 803–816

90. Thornton C, Konieczko KM, Knight AB, Kaul B, Jones JG, Dore CJ, White DC
Effect of propofol on the auditory evoked response and oesophageal contractility
Br J Anaesth 1989; 63: 411–417

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

92. Tunstall ME
On Being aware by request: A mothers unplanned request during the course of a Caesarean section under general anaesthesia
Br J Anaesth 1980; 52: 1049-1051

93. U.S. Food and Drug Administration: Zulassung Aspect A-2000
Online verfügbar unter
<http://www.fda.gov/> (Eingabe K974496)

94. U.S. Food and Drug Administration: Zulassung CSM
Online verfügbar unter
<http://www.fda.gov/> (Eingabe K042315)

95. Vernon JM, Lang E, Sebel PS, Manberg P
Prediction of movement using bispectral electroencephalic analysis during propofol/alfentanil or isofluran/alfentanil anesthesia
Anesth Analg 1995; 80 (4): 780–785

96. Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA
Drug-induced amnesia is a separate phenomenon from sedation: electrophysiologic evidence
Anesthesiology 2001; 95: 896-907

97. Veselis RA, Reinsel RA, Wronski M, Marino P, Tong WP, Bedford RF
EEG and memory effects of low-dose infusions of propofol
Br J Anaesth 1992; 69: 246-254

98. Wilhelm W., Bruhn J, Kreuer S
Überwachung der Narkosetiefe: Grundlagen und klinische Praxis
Köln 2006, 2. Auflage: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH

99. Wilson J, Turner DJ
Awareness during Caesarean Section under General Anaesthesia
Br Med J 1969; 1: 281–283

100. Zhong T, Guo QL, Pang YD, Peng LF, Li CL
Comparative evaluation of the cerebral state index and the bispectral index during target-controlled infusion of propofol
Br J Anaesth 2005; 95 (6): 798–802

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. E. Kochs, Direktor der Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München, bedanken, dass er mir die Verwirklichung der Arbeit an seiner Klinik ermöglichte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. G. Schneider (seit April 2010 Direktor des Zentrums für Anästhesie, Notfallmedizin und Schmerztherapie am HELIOS Klinikum Wuppertal sowie Lehrstuhlinhaber für Anästhesie an der Universität Witten/Herdecke) für die Überlassung des Themas und seine vorzügliche Betreuung.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei den Mitgliedern seiner Arbeitsgruppe am Klinikum rechts der Isar für deren Hilfe und Rat.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern Günter und Ivana Letzel, sowie meiner Schwester Katrin und meinem Lebenspartner Peter für ihre unermüdliche Motivation und Unterstützung.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Ingrid Letzel
Anschrift:	Preziosastr. 9 A
	81927 München
Tel.:	0179-5281916
Geburtsdatum/-ort:	21.08.1973, Prag, CZ
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Schulbildung:

1980-84:	Grundschule Ostpreußenstr., München
1984/85:	Gymnasium Max-Josef-Stift, München
1985-87:	Deutsche Schule Alexander von Humboldt in Mexiko-Stadt, Mexiko
1987-91:	Deutsche Schule New York, USA
1991-93:	Gymnasium Landschulheim Kempfenhausen, Starnberg
1993:	Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

1994-2001:	Studium der Humanmedizin an der Ludwig- Maximilians-Universität, München
März 96:	Physikum
März 97:	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
August 99:	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Juni 01:	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in den Fächern Innere Medizin, Chirurgie, Anästhesie und Gynäkologie

Praktische Ausbildung:

April 97:	Famulatur St. Elisabeth-Hospital in Bochum, Abt. Innere Medizin
Sept. 97:	Famulatur Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in München, Abt. Anästhesiologie
April 98:	Famulatur Stifftsklinik Augustinum in München, Abt. für Kardiologie, Nephrologie und Gastroenterologie
Okt. 98:	Famulatur Städt. Kh. Schwabing in München, Abt. für Unfallchirurgie
April 99:	Famulatur in gynäkologischer Praxis in München
April 00-März 01:	Praktisches Jahr: <ol style="list-style-type: none"> 1. Tertial: Innere Medizin im Städt. Kh. Schwabing, München 2. Tertial: Chirurgie im Universitätskrankenhaus Motol in Prag und im Krankenhaus Dritter Orden, München 3. Tertial: Anästhesiologie im Klinikum Großhadern, München

Beruflicher Werdegang:

15.01.02 bis 14.07.03:	Ärztin im Praktikum in der anästhesiologischen Abteilung im Krankenhaus der Missions-Benediktinerinnen von Tutzing, Tutzing
15.07.03 bis 31.07.04:	Assistenzärztin in der anästhesiologischen Abteilung im Krankenhaus der Missions-Benediktinerinnen von Tutzing, Tutzing
Seit 01.08.04:	Assistenzärztin in der anästhesiologischen Abteilung im Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Seit 12.02.09:	Fachärztin für Anästhesiologie