

Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität  
München  
Klinikum rechts der Isar

**Vergleich der Narkoseindices Bispektral Index (BIS)  
und Patient State Index (PSI)**

Thomas Neißendorfer

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. E. Kochs

2. apl. Prof. Dr. M. Blobner

Die Dissertation wurde am 10.11.2004 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.05.2005  
angenommen.



## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1. Intraoperative Wachheit	4
1.2. Erkennen intraoperativer Wachheitszustände	4
1.3. Bispektral Index	6
1.4. Patient State Index	7
1.5. Fragestellung	7
<b>2. Patienten, Material und Methoden</b>	<b>8</b>
2.1. Studiendesign	8
2.2. Patienten	8
2.3. Medikamente	9
2.4. Beurteilung der Narkosetiefe	9
2.5. Anästhesie	
2.5.1. Prämedikationsvisite	10
2.5.2. Monitoring	10
2.5.3. Narkoseführung	11
2.6. Statistik	11
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>12</b>
3.1. Demographische Auswertung	12
3.2. Korrelation von BIS und PSI	12
3.3. Artefaktphasen von BIS und PSI	
3.3.1. Artefaktphasen einzelner Kanäle	16
3.3.2. Kombinierte Artefaktphasen	17
3.3.3. Artefaktanteile an der Anästhesie-Gesamtdauer	19
<b>4. Diskussion</b>	<b>20</b>
4.1. Korrelation von BIS und PSI	
4.1.1. Unterschiede in der EEG-Ableitung und -Prozessierung	20
4.1.2. Unterschiedliche Skalierung	23
4.1.3. Existenz von Schwellenwerten in Abhängigkeit vom Anästhesieverfahren	23
4.1.4. Weitere mögliche Störfaktoren	25
4.2. Artefaktphasen von BIS und PSI	25
4.3. Vor- und Nachteile des BIS-Monitorings	
4.3.1. Vorteile BIS-geführter Narkosen	27
4.3.2. Problematiken bei BIS-geführten Narkosen	28
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>30</b>
<b>6. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>32</b>
<b>7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b>	<b>33</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>35</b>
<b>9. Danksagung</b>	<b>41</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1. Intraoperative Wachheit**

Das Ziel einer Allgemeinanästhesie ist, das Bewusstsein des Patienten auszuschalten, Schmerzwahrnehmungen zu verhindern, Erinnerungen zu eliminieren und eine stabile Innervation des autonomen Nervensystems zu garantieren (32).

Jedoch wird immer wieder von Patienten mit Wahrnehmungen während der Narkose berichtet. Von Interesse sind vor allem die Inzidenz und das Ausmaß solcher intraoperativen Wachheitszustände sowie die Möglichkeiten, solche unerwünschten Ereignisse zu verhindern (3, 22, 23, 25, 29, 32).

Die Inzidenz der bewussten postoperativen Erinnerungen hat in den letzten 25 Jahren erheblich abgenommen und liegt nach letzten Studien bei 0,1 bis 0,2% bei allgemeinchirurgischen Eingriffen (28, 41). Als mögliche Ursachen und Risikofaktoren für eine intraoperative Wachheit wurden folgende Aspekte ausgemacht: falsche Anästhesietechnik, Gerätedefekt, Alkohol- und Medikamentenabusus, Adipositas, polytraumatisierte Patienten, Sectio caesarea, Eingriffe am offenen Herzen, „Crash“-Intubation (1, 13, 25, 28, 31, 32, 39, 51).

Verschiedene Abstufungen der Anästhesie wurden von Jones (6, 19, 20, 25) beschrieben, der fünf Stadien – besonders in Hinblick auf das Bewusstsein – unterschied. Mit ihrer Hilfe kann das Ausmaß der intraoperativen Wachheit beschrieben werden. Die fünf Stadien lassen sich folgendermaßen charakterisieren:

- Explizit erinnerbare bewusste Wachheit mit intraoperativem Schmerzerlebnis
- Explizit erinnerbare bewusste Wachheit ohne intraoperatives Schmerzerlebnis
- Bewusste Wachheit ohne explizite aber möglicher impliziter Erinnerung
- Unbewusste Wachheit mit postoperativer Amnesie und möglicher impliziter Erinnerung
- Keine Wachheit

### **1.2. Erkennen intraoperativer Wachheitszustände**

Um diese oben beschriebenen unerwünschten Wachheitszustände während Operationen zu verhindern, wurden verschiedene Techniken entwickelt, um die Bewusstseinslage des

Patienten korrekt zu erfassen und eine ausreichende Narkosetiefe sicherzustellen. Einige wesentliche Methoden sollen nachfolgend kurz erläutert werden (6, 22, 32).

Tunstall etablierte die „Isolierte Unterarm-Methode“. Hierbei wird an einem Oberarm des Patienten eine pneumatische Manschette mit einem Druck jenseits des systolischen Blutdrucks des Patienten angelegt, so dass keine Blutzufuhr zu Unterarm und Hand mehr möglich ist. Danach wird proximal der Manschette beziehungsweise am anderen Arm intravenös ein Muskelrelaxans appliziert. Der Patient wird wiederholt verbal dazu aufgefordert, eine Bewegung des nicht-relaxierten Arms durchzuführen. Kommt der Patient dieser Aufforderung nach, so wird dies als intraoperativer Wachheitszustand interpretiert (1, 25, 32, 44, 50).

Nachteilig erweist sich bei dieser Methode die zeitliche Beschränkung auf rund 20 Minuten, da danach ischämisch bedingt keine Bewegungen der Hand mehr möglich sind. Des Weiteren wurde das Auftreten petechialer Hautblutungen beschrieben, außerdem sind die Arme für den Anästhesisten während operativer Eingriffe oft schlecht zugänglich (44).

Eine weitere Möglichkeit stellt die Tonometrie des unteren Ösophagussphinkters dar, da die distale Ösophaguskulatur durch Muskelrelaxantien nicht blockiert wird und stressbedingte Kontraktionen durch nicht-propulsive Kontraktionen widerspiegelt werden können. Hierfür wird zur Druckmessung ein Ballon in die Speiseröhre eingeführt.

Diese Methode geriet jedoch aufgrund ihrer niedrigen Spezifität ebenso in die Kritik wie aufgrund der eingeschränkten Anwendbarkeit wegen Erkrankungen des Ösophagus und des autonomen Nervensystems sowie medikamentöser Interferenzen durch Vagotonika, Vagolytika und Relaxantien glatter Muskulatur (1, 25, 32, 45).

Evans entwickelte ein Punktesystem (PRST-Score) zur Beurteilung der klinischen Parameter arterieller systemischer Blutdruck (Blood Pressure), Herzfrequenz (Heart Rate), Schweißsekretion (Sweating) und Tränensekretion (Tear Formation). Jeder Parameter wird mit 0 bis 2 Punkten bewertet, ein PRST-Score größer 2 deutet auf eine zu flache Allgemeinanästhesie hin.

Als problematisch erwies sich hierbei, dass viele der Patienten eine Dauermedikation einnehmen, die die gemessenen Parameter verändern können. Außerdem ist der PRST-Score bei hämodynamisch instabilen Patienten kaum aussagekräftig (1, 19, 25, 32, 44).

Die Ableitung des EMG des M. frontalis über Elektroden an Stirn und Mastoid stellt eine Möglichkeit dar, subklinische Bewegungen der mimischen Muskulatur in flachen Narkosestadien zu erkennen. Erhebliche interindividuelle Unterschiede lassen diese Methode jedoch ziemlich unsicher erscheinen (1, 32) .

Ein neuerer Ansatz zur Sicherstellung einer ausreichenden Narkosetiefe ist die Ableitung des EEG des Patienten. Eine sofortige Auswertung des Roh-EEG im OP erscheint jedoch wenig sinnvoll, da der Aufwand für eine ständige Auswertung zu groß wäre. Daher wurden prozessierte EEG-Parameter entwickelt, die nachfolgend dargestellt werden sollen (20, 25, 32, 38).

### 1.3. Bispektral Index

Der BIS (Bispektral Index) ist das erste Verfahren, das 1996 die Zulassung der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) erhielt. Er stellt eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100 dar, die einen Rückschluss auf die bestehende Narkosetiefe zulässt. Folgende Bewusstseinsstadien lassen sich (ab Software-Version 3.0) unterscheiden (18, 25):

<b>BIS</b>	<b>Narkosetiefe, Bewusstseinsstatus</b>
0	Nulllinien-EEG
< 30	zunehmende Burst-Suppression
< 40	beginnende Burst-Suppression
45 – 35	tiefe Narkose, fehlendes unbewusstes Erinnerungsvermögen
45 – 60 (65?)	ausreichende Narkosetiefe bei Allgemeinanästhesie
85 – 65	Sedierung
100 – 90	Wach, Erinnerungsvermögen intakt

Tabelle 1: BIS-Score-Zuordnung zum jeweiligen Bewusstseinsstatus

Die Generierung des dimensionslosen Bispektral Index aus dem Roh-EEG des Frontalhirns unterliegt komplexen mathematischen Prozessen, die Faktoren wie Energie, Frequenz,  $\beta$ -Aktivierung, bispektrale Analyse der Biokohärenz, Quazi-Suppression und Burst-Suppression des EEGs berücksichtigen.

Eine ausreichende Sensitivität (97,3%) und Spezifität (94,4%) des BIS bei Narkoseeinleitung ist gegeben (25, 47).

Die klinische Beurteilung fällt sehr unterschiedlich aus und wird noch kontrovers diskutiert (25, 38).

#### 1.4. Patient State Index

Ein weiteres Verfahren zur Beurteilung der Narkosetiefe stellt der PSI (Patient State Index) dar. Der PSI ist ebenfalls eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100, die durch mathematische Verarbeitung eines frontal und okzipital abgeleiteten EEGs ermittelt wird. Ein PSI von 100 steht für einen vollständig wachen Patienten. Werte zwischen 25 und 50 stellen – wie aus Tabelle 2 ersichtlich - laut Hersteller den adäquaten Bereich für eine Narkose dar. Besonderer Vorteil dieses Verfahrens soll eine hohe Stabilität gegenüber Artefakten sein (10, 25, 40).

<b>PSI</b>	<b>Grad der hypnotischen Komponente</b>
< 25	sehr tiefe Hypnose
25 – 50	suffizienter Hypnose-Status
> 50	leichte Hypnose

Tabelle 2: PSI-Score-Zuordnung zum jeweiligen Hypnosestatus

#### 1.5. Fragestellung

Um intraoperative Wachheit zu vermeiden und eine ausreichende Narkosetiefe sicherzustellen wurden mit der Zeit wie oben beschrieben zahlreiche Verfahren etabliert. Der Trend geht hierbei seit einigen Jahren zur Anwendung prozessierter EEG-Parameter wie BIS und neuerdings PSI.

Nachfolgend soll untersucht werden, wie BIS und PSI desselben Patienten von der Narkoseeinleitung bis zur Extubation miteinander korrelieren.

Da der PSI für sich beansprucht, für Artefakte wenig anfällig zu sein (40), soll außerdem untersucht werden, in welchem Umfang intraoperativ Artefaktphasen von BIS und PSI auftreten.

## **2. Patienten, Material und Methoden**

### **2.1. Studiendesign**

Die Untersuchung wurde an der Klinik für Anästhesiologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, und am Institut für Anästhesiologie des Deutschen Herzzentrums (DHZ) Berlin durchgeführt. Nach Genehmigung der Untersuchungen am jeweiligen Zentrum nahmen an der Technischen Universität München 40 Patienten teil, bei denen ein chirurgischer Eingriff in Allgemeinanästhesie geplant war. Hier erfolgte eine randomisierte Einteilung in vier Gruppen. Zwei Gruppen erhielten balanzierte Anästhesie mit Sevofluran, die zwei anderen Gruppen intravenöse Anästhesie mit Propofol. Die Dosierung erfolgte nach klinischer Einschätzung durch den Anästhesisten. Zusätzlich wurden allen Patienten das Opiat Remifentanyl verabreicht, dieses wurde in einer Untergruppe niedrig und in der anderen hoch dosiert.

Gruppe 1: Sevofluran + Remifentanyl (0,01 – 0,1 µg/kg/min)

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

Gruppe 3: Propofol + Remifentanyl (0,01 – 0,1 µg/kg/min)

Gruppe 4: Propofol + Remifentanyl (0,2 – 1,0 µg/kg/min)

Es erfolgte keine medikamentöse Prämedikation, um Medikamenteninteraktionen auszuschließen.

Am DHZ Berlin nahmen 23 Patienten teil, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie unterzogen. Die Patienten erhielten zur Stressabschirmung medikamentöse Prämedikation. Zur Narkoseeinleitung wurden das Opiat Sufentanyl und das Hypnotikum Propofol verabreicht, als Muskelrelaxans kam Pancuronium zum Einsatz. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit Isofluran und Sufentanyl.

### **2.2. Patienten**

Patienten an der TU München mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Alter über 18 Jahre
- körperlicher Allgemeinzustand ASA 1 – 2 (5, 21)
- geplanter chirurgischer Eingriff in Vollnarkose
- schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie

- Indikation zur Allgemeinanästhesie mit endotrachealer Intubation

Als Ausschlusskriterien galten:

- Notfalleingriff
- nicht nüchterner Patient
- Indikation zur Ileuseinleitung
- Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen eines der verwendeten Medikamente
- Einnahme zentralnervös wirksamer Substanzen
- neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen
- Schwangerschaft

Am DHZ Berlin wurden zusätzlich Patienten der ASA-Klasse 3 eingeschlossen (5, 21).

### **2.3. Medikamente**

Zur Narkoseeinleitung und -führung wurden folgende Medikamente verwendet:

- Propofol (Disoprivan, Fa. Fresenius)
- Succinylcholin (Lysthenon, Fa. Nycomed)
- Sevofluran (Sevorane, Fa. Abbott)
- Isofluran (Forene, Fa. Abbott)
- Remifentanil (Ultiva, Fa. GlaxoWellcome)
- Sufentanil (Sufenta Mite 10, Fa. Janssen-Cilag)
- Pancuronium (Pancuronium-Curamed, Fa. Curamed)

### **2.4. Beurteilung der Narkosetiefe**

Bei allen Patienten gelangten zwei EEG-Geräte parallel zum Einsatz.

Der EEG-Monitor A-1000<sup>TM</sup> der Firma Aspect Medical Systems (2 Vision Drive, Natick, MA 01760-2059, USA) ist seit Jahren im Klinikum rechts der Isar in Anwendung. Er ermittelt den sogenannten Bispektral Index (BIS), der sekundlich erhoben wurde. Die Ableitung des BIS erfolgt nach dem internationalen 10-20-System (8). Hierzu werden 12 bis 21 Elektroden zwischen definierten Punkten im Abstand von 10 und 20 % der Ableitestrecke platziert (2). Zu Beginn der Messung führt das Gerät einen Impedanz-Test der Elektrodenleitungen durch. Die Impedanz wird bei Werten kleiner 10 kOhm für gut befunden.

Der Patient State Index (PSI) wurde durch den EEG-Monitor Patient State Analyzer (PSA 4000™) der Firma Physiometrix (Five Billerica Park, 101 Billerica Avenue, North Billerica, MA 01862, USA) berechnet und im Fünf-Sekunden-Takt aufgeführt. Zu Beginn der Messungen führt der PSA ebenfalls einen Impedanz-Test durch. Der PSI wird auf dem Monitor in verschiedenen Farben dargestellt. Im individuell festgelegten optimalen Narkosetiefebereich erscheint die Zahl in der Farbe grün. Außerhalb dieses Bereichs wechselt sie zu gelb. Eine weiße Zahl weist auf eine mangelhafte Messdaten-Situation bzw. einen Artfakt hin. Die Ableitung des Vier-Kanal-EEG erfolgt nach Anbringen eines speziell auf den PSA zugeschnittenen EEG-Elektroden-Sets in den frontalen und okzipitalen Positionen FP1, FPZ, Cz, Pz, FP2 (Erdung) mit Referenzelektroden an beiden Ohren.

## **2.5. Anästhesie**

### **2.5.1. Prämedikationsvisite**

Die Prämedikationsvisite erfolgte gemäß der Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI). Die Patienten wurden in üblicher Weise über das geplante Vorgehen aufgeklärt. Des weiteren erfolgte eine gründliche Erhebung der Anamnese, eine eingehende körperliche Untersuchung sowie eine Durchsicht etwaig vorhandener Vorbefunde.

Die Auswahl der Studienteilnehmer wurde entsprechend der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 2.2.) durchgeführt. Den Patienten wurde ein Informationsblatt über die Studie ausgehändigt, außerdem erhielten sie eine ausführliche Information über den Ablauf der Studie und die Messverfahren. Die freiwillige Einverständniserklärung der Patienten zur Teilnahme erfolgte in schriftlicher Form, ein Widerruf war jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich.

### **2.5.2. Monitoring**

Über die gesamte Dauer der Narkose wurden folgende Messwerte kontinuierlich erhoben:

- arterieller Blutdruck: Psys, Pdia, MAP
- Herzfrequenz (EKG): HF
- arterielle Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie): SaO<sub>2</sub>
- endtidaler Kohlendioxid-Partialdruck (Kapnographie): p<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>
- Pharyngealtemperatur

- EEG-Ableitungen: zwei-Kanal referentiell frontal, Gerät: Aspect A 1000
- EEG-Ableitungen: vier-Kanal frontal-occipital, Gerät: PSA 4000

Die Vitaldaten wurden mit einem Standardmonitor (AS3®, Datex) überwacht und zusammen mit den abgeleiteten EEGs an einen Datenerfassungsrechner übertragen. Die zusätzliche Datenableitung erfolgte ausschließlich nichtinvasiv, so dass für den Patienten kein zusätzliches Risiko bestand.

### **2.5.3. Narkoseführung**

Bei allen Patienten der TU München wurde zur Narkoseeinleitung Remifentanyl als Dauerinfusion injiziert. Die anschließende Verabreichung des Hypnotikums erfolgte in den Gruppen 1 und 2 per Inhalationem mit Sevofluran in reinem Sauerstoff über eine Beatmungsmaske, in Gruppe 3 und 4 mit Propofol über einen venösen Zugang.

Nach Aussetzen der Spontanatmung wurden die Patienten mit reinem Sauerstoff über eine Beatmungsmaske kontrolliert beatmet und anschließend endotracheal intubiert. Des Weiteren wurde mittels isolierter Unterarmtechnik die Blutzufuhr zu einem Unterarm unterbrochen und nachfolgend eine Relaxierung der Patienten durchgeführt (1 mg/kg Succinylcholin). Anschließend erfolgte eine Unterbrechung der Zufuhr von Sevofluran (Gruppe 1 und 2) bzw. Propofol (Gruppe 3 und 4), bis die Patienten der Aufforderung zum Händedruck nachkamen und somit das Stadium der Wachheit ohne Erinnerung erreicht war. Dann wurde die Anästhetikazufuhr in klinisch üblicher Weise fortgesetzt. Am Ende der Operation wurde diese beendet, die Patienten im Abstand von 30 Sekunden wiederholt zum Händedruck aufgefordert und ihre Reaktion hierauf dokumentiert.

Bei den Patienten des DHZ Berlin wurden zur Narkoseeinleitung das Opiat Sufentanyl und das Hypnotikum Propofol verabreicht, als Muskelrelaxans kam Pancuronium zum Einsatz. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit Isofluran und Sufentanyl. Bei den kardiochirurgischen Patienten wurde auf das Herbeiführen einer Aufwachreaktion verzichtet.

### **2.6. Statistik**

Alle Daten wurden in ein Tabellenkalkulationsprogramm übernommen (Excel, Fa. Microsoft, USA). Die Darstellung der Korrelation von BIS und PSI erfolgte mit dem Programm SPSS (SPSS GmbH München). Der Vergleich der Artefaktdauern der beiden Geräte erfolgte mittels t-Test.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Demographische Auswertung

Seitens der TU München nahmen 40 Patienten an der Untersuchung teil ( 24 Männer und 16 Frauen), wobei diese im Mittel  $46 \pm 16$  Jahre alt waren (ältester Patient 79 Jahre, jüngster Patient 21 Jahre). Die Patienten waren durchschnittlich  $171 \pm 8$  cm groß, der größte Patient maß 192 cm, der kleinste 152 cm. Das mittlere Körpergewicht betrug  $76 \pm 16$  kg bei einer Bandbreite von 48 bis 105 kg.

Zur Untersuchung der Korrelation zwischen BIS und PSI wurden zusätzlich die Daten von 23 Patienten (15 Männer und 8 Frauen, alle ASA 3) des DHZ Berlin berücksichtigt. Hierbei lag das Durchschnittsalter bei  $63 \pm 14$  Jahren bei einer Bandbreite von 40 bis 85 Jahren. Im Mittel maßen die Patienten  $171 \pm 9$  cm, wobei der größte Patient 190 cm und der kleinste 154 cm groß war. Das Körpergewicht variierte von 61 bis 135 kg bei einem Mittelwert von  $78 \pm 15$  kg.

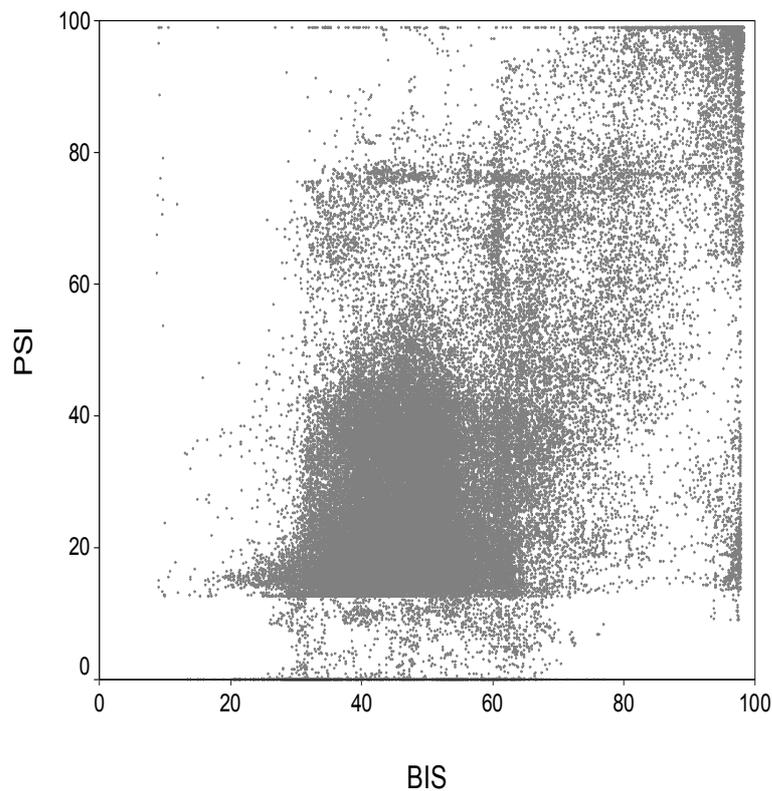
Alle demographischen Angaben sind auch aus Tabelle 3 ersichtlich.

Gruppe	Anzahl	Alter (Jahre)	Geschlecht m / w	ASA 1 / 2 / 3	Größe (cm)	Gewicht (kg)
München	40	$46 \pm 16$	24 / 16	20 / 20 / 0	$171 \pm 8$	$76 \pm 16$
Berlin	23	$63 \pm 14$	15 / 8	0 / 0 / 23	$171 \pm 9$	$78 \pm 15$

**Tabelle 3:** Demographische Auswertung der Patienten aus München und Berlin

#### 3.2. Korrelation von BIS und PSI

Unter Berücksichtigung der BIS- und PSI-Werte aller 63 Studienteilnehmer ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,644. Dies ist in Abbildung 1 graphisch veranschaulicht.



**Abbildung 1:** Korrelation von BIS und PSI aller 63 Studienteilnehmer

Bei Datenpaaren im BIS-Bereich von 45 - 60, also dem Bereich einer adäquaten Narkosetiefe, lagen nur 51,3 % der PSI-Werte im entsprechenden Bereich zwischen 25 und 50. Dabei waren 38,2 % der Werte niedriger als 25 und 10,6 % höher als 50.

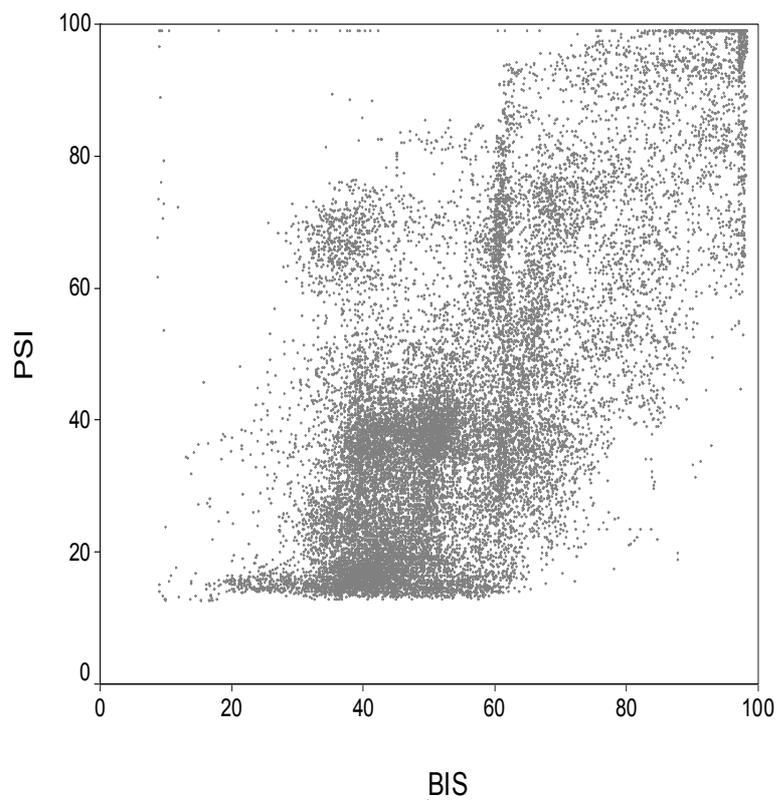
Bei Datenpaaren im PSI-Bereich von 25 bis 50 lagen nur 40,7 % der korrespondierenden BIS-Werte im Bereich von 45 - 60. 35,1 % rangierten unter einem Wert von 45, 24,2 % über 60.

Nur wenige PSI-Werte liegen zwischen 12,5 und 0, während mehr als zehn mal so viele Werte bei 12,6 und höher liegen. Ein ähnlicher „Schwellenwert“ wurde beim BIS nicht gefunden.

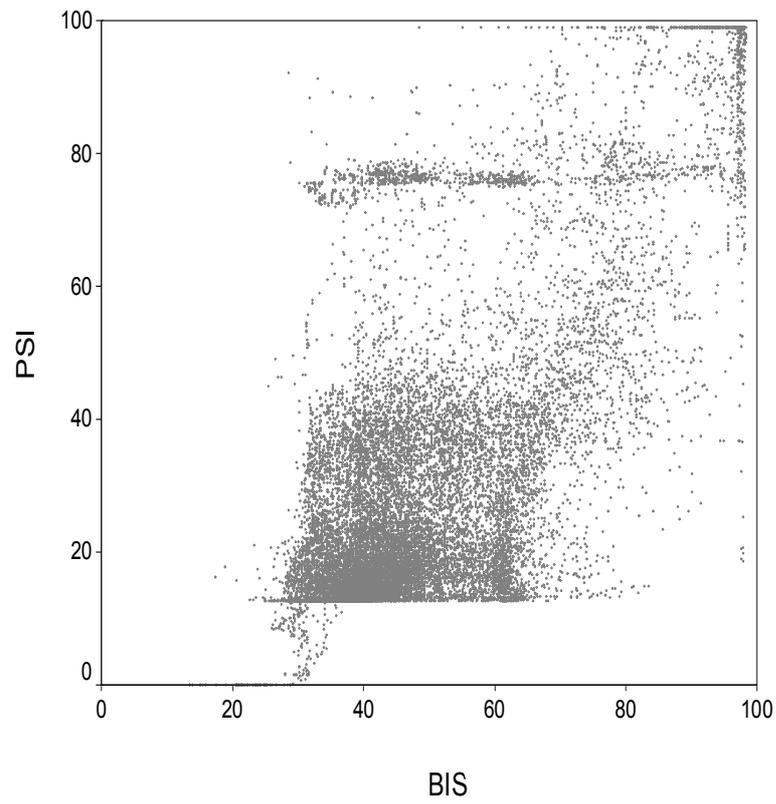
Des Weiteren wurden die Korrelationen von BIS und PSI in den einzelnen Gruppen der Studie ermittelt. Bei den Patienten aus München ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0,674 (Medikamentenkombination Remifentanyl/Sevofluran; Abbildung 2) bzw. 0,653 bei der Kombination Remifentanyl/Propofol (Abbildung 3). Der Korrelationskoeffizient von BIS und PSI der Berliner Patienten (Sufentanyl/Isofluran) lag bei 0,628 (Abbildung 4). Auch hier ist

ein Schwellenwert von 12,5 erkennbar, unter dem nur verhältnismäßig wenige PSI-Werte liegen.

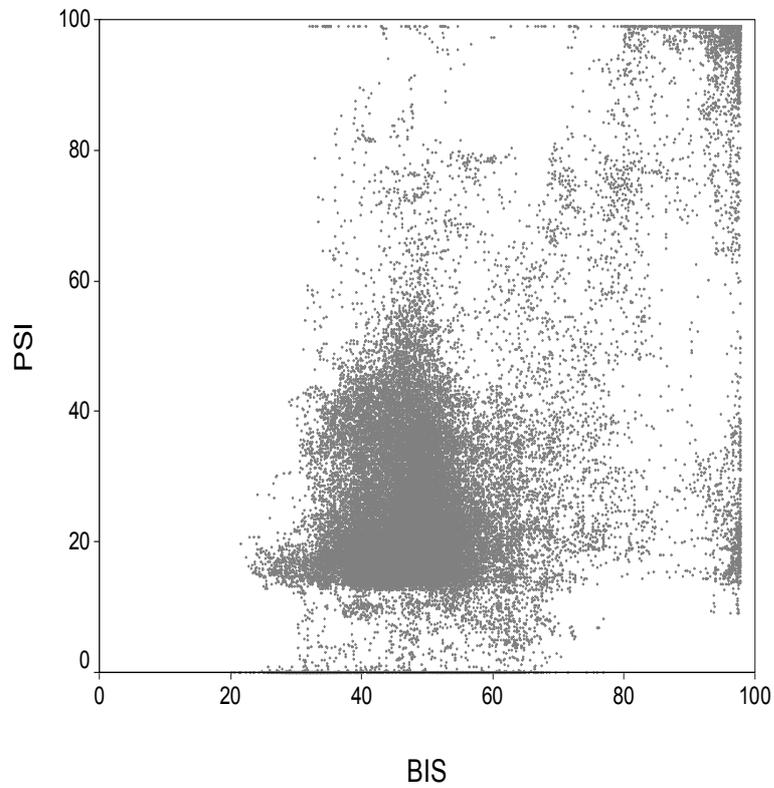
Wie Abbildung 2 zeigt, ist die Spannweite der PSI-Werte bei der Kombination Remifentanyl/Sevofluran insbesondere im BIS-Bereich von 60 - 65 sehr groß. Bei der Kombination Remifentanyl/Propofol unterliegen dagegen die BIS-Werte vor allem im PSI-Bereich von 75 - 78 einer großen Bandbreite (Abbildung 3).



**Abbildung 2:** Korrelation von BIS und PSI; München; Medikamente Remifentanyl/Sevofluran



**Abbildung 3:** Korrelation von BIS und PSI; München; Medikamente Remifentanyl/Propofol



**Abbildung 4:** Korrelation von BIS und PSI; Berlin; Medikamente Sufentanil/Isofluran

## Subanalyse:

### 3.3. Artefaktphasen von BIS und PSI

#### 3.3.1. Artefaktphasen einzelner Kanäle

Die Zahlenwerte, die der BIS annehmen kann, liegen zwischen 0 und 100 (siehe 1.3.). Im Falle eines Artefakts zeigt das Gerät den Wert „6430,6“ an. Durch Bestimmung der Zeiträume, in denen das Gerät für den jeweiligen Kanal diesen Wert anzeigt, wurde die Dauer der Artefaktphasen ermittelt. Berücksichtigt wurde hierbei jeweils der Zeitraum von der ersten Opiat-Gabe zu Narkosebeginn bis zum Ende der Narkose nach erfolgtem chirurgischen Eingriff.

Dieses Zeitfenster kam auch bei der Bestimmung der Artefakte bei der PSI-Messung zur Anwendung. Als Artefakt wurde den Herstellerangaben (siehe 1.4.) entsprechend jeder PSI-Wert zwischen 0 und 100 gewertet, der in weißen Zahlen auf dem Monitor dargestellt wurde.

Die Subanalyse wurde anhand der Daten der 40 Patienten der TU München durchgeführt. Die durchschnittliche OP-Dauer betrug  $105,50 \pm 36,98$  min (MW  $\pm$  SD), wobei der längste Eingriff 207,83 min, der kürzeste 38,37 min dauerte.

Die jeweilige mittlere Gesamtdauer der Artefakte bei der BIS- und PSI-Messung ist aus Abbildung 5 ersichtlich. Die Artefakte des BIS dauerten in Kanal 1 am längsten ( $132,25 \pm 166,53$  s), gefolgt von Kanal 2 ( $108,85 \pm 141,86$  s). Deutlich größere Artefaktdauern wies der PSI auf ( $222,40 \pm 145,10$  s).

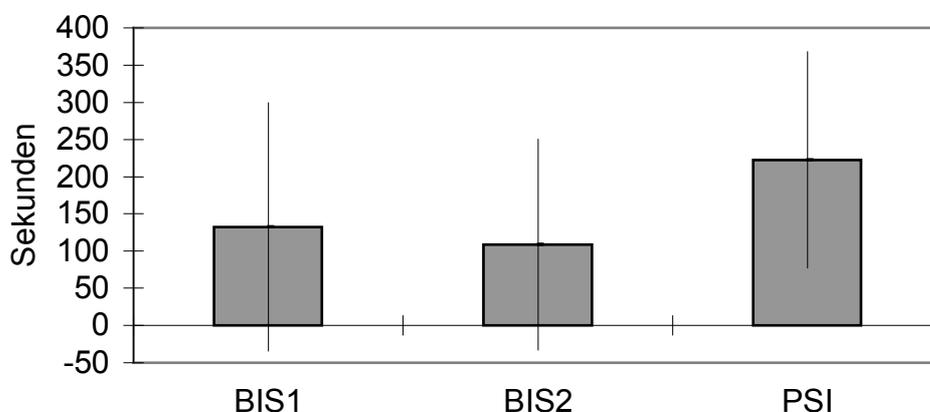


Abbildung 5: Mittlere Gesamtdauer der Artefakte der BIS- und PSI-Kanäle

Kanal 1 der BIS-Messung war bei sieben der 40 Patienten (17,5 %) gänzlich ohne Artefakt, Kanal 2 bei acht Patienten (20,0 %).

Bei fünf Patienten (12,5 %) trat während des gesamten relevanten Zeitraums kein Artefakt auf, bei weiteren fünf Patienten (12,5 %) nur in einer der zwei Ableitungen. Bei den restlichen 30 Patienten (75,0 %) traten in beiden Ableitungen Artefakte auf.

### 3.3.2. Kombinierte Artefaktphasen

Von Interesse waren auch die Perioden, in denen beide Geräte zeitgleich einen Artefakt anzeigten. Dies war über die gesamte Anästhesiedauer betrachtet im Mittel bei der Kombination „PSI + BIS-Kanal 1“ in  $61,30 \pm 99,47$  s der Fall, bei der Kombination „PSI + BIS-Kanal 2“ in  $62,88 \pm 99,13$  s. Abbildung 6 veranschaulicht diesen Sachverhalt.

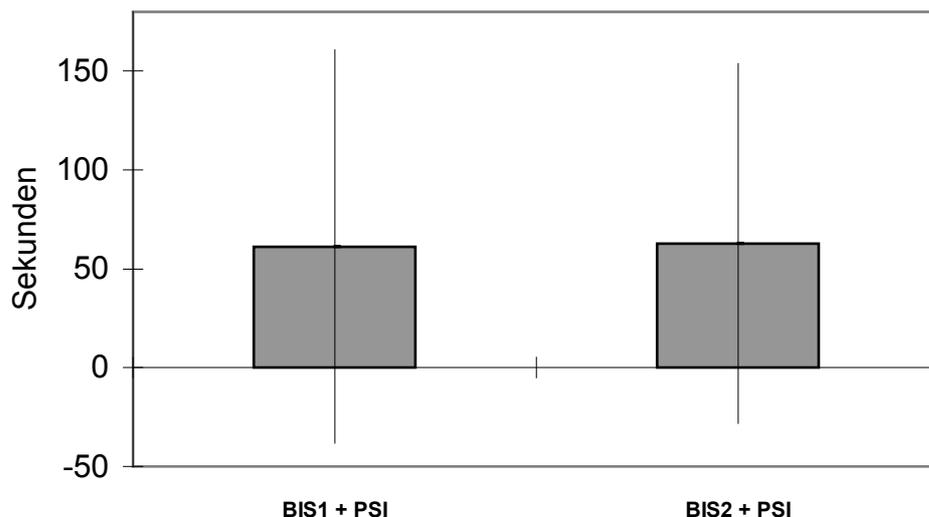
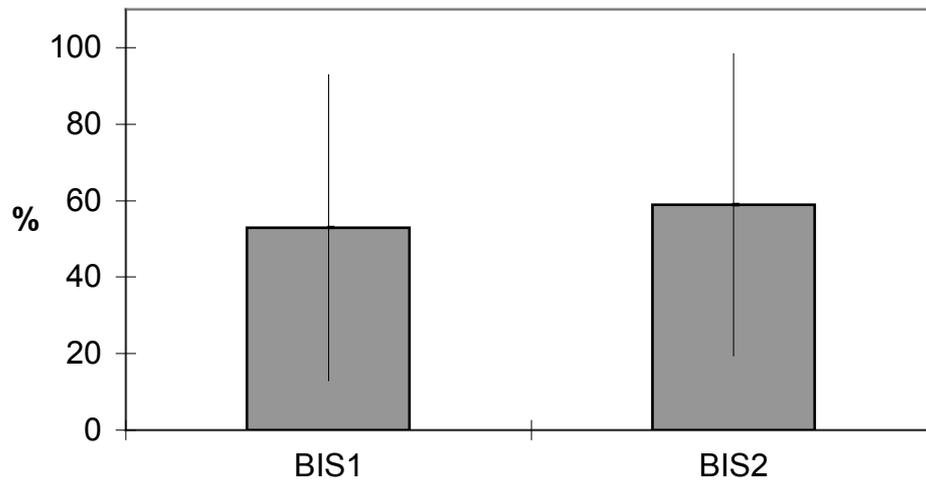


Abbildung 6: Mittlere Gesamtdauer kombinierter PSI-BIS-Artefakte

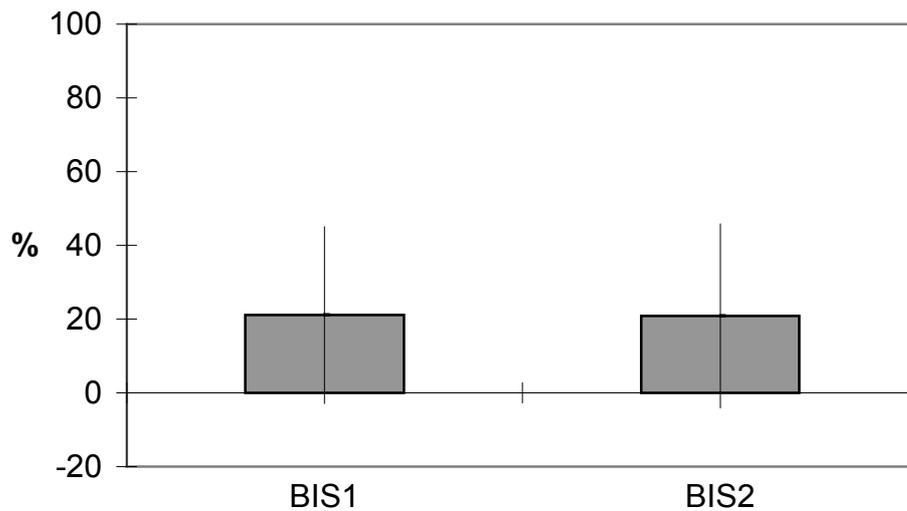
Bei elf der 40 Patienten (27,5 %) kam es in keiner Ableitung zu parallelen Artefakten, bei fünf Patienten (12,5 %) in einer und bei den restlichen 24 Patienten (60,0 %) in beiden Ableitungen zu Artefakten.

Außerdem wurde untersucht, welchen prozentualen Anteil kombinierte BIS-PSI-Artefakte an Phasen haben, in denen der jeweilige BIS-Kanal ausfiel (Abbildung 7). Während der Artefaktphasen des BIS-Kanals 1 gab es in  $52,94 \pm 39,99$  % einen zeitgleichen Ausfall des PSI. Bei Artefaktphasen des BIS-Kanals 2 war dies in  $58,95 \pm 39,46$  % der Fall.

In gleicher Art und Weise wurden die PSI-Artefakte untersucht (Abbildung 8): Hierbei wurde festgestellt, dass bei  $21,09 \pm 23,97$  % der PSI-Artefakte auch ein Ausfall des BIS-Kanals 1 vorlag. Bei Kanal 2 war dies zu  $20,86 \pm 24,92$  % der Fall.



**Abbildung 7:** Mittlerer prozentualer Anteil kombinierter BIS-PSI-Artefakte an den Artefaktphasen des jeweiligen BIS-Kanals



**Abbildung 8:** Mittlerer prozentualer Anteil kombinierter PSI-BIS-Artefakte an Artefaktphasen des PSI

### **3.3.3. Artefaktanteile an der Anästhesie-Gesamtdauer**

Im Mittel zeigte das Gerät zur PSI-Messung während  $3,70 \pm 2,61$  % der Anästhesiedauer von der ersten Opiat-Gabe bis zur Extubation Artefakte an. Die Bandbreite schwankte zwischen 0,0 % und 9,89 %.

Bei der BIS-Erhebung wurde in Kanal 1 im Mittel während  $2,56 \pm 3,68$  % der Anästhesiedauer Artefakte registriert, in Kanal 2 während  $2,21 \pm 3,51$  %. Die Bandbreite lag hierbei zwischen 0,0 % und 18,16 % in Kanal 1 und 0,0 % und 18,90 % in Kanal 2.

Kombinierte Artefakte von PSI und BIS-Kanal 1 traten im Mittel in  $1,07 \pm 1,68$  % der Zeit auf (Bandbreite 0,0 % bis 7,73 %), von PSI und BIS-Kanal 2 in  $1,10 \pm 1,69$  % der Zeit (Bandbreite ebenfalls 0,0 % bis 7,73 %).

## **4. Diskussion**

### **4.1. Korrelation von BIS und PSI**

Sowohl BIS als auch PSI beanspruchen für sich, die hypnotische Komponente der Anästhesie anzuzeigen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen jedoch, dass nur eine geringe Korrelation zwischen den beiden Parametern besteht.

Nachfolgend wird diskutiert, ob und wie die unterschiedliche EEG-Ableitung und -Prozessierung, die unterschiedliche Skalierung der Parameter, die Häufung von Messwerten an augenscheinlichen Schwellenwerten, die Interferenz zwischen beiden Geräten sowie die Tatsache, dass der Anästhesist BIS und PSI jederzeit einsehen konnte, ihre Korrelation negativ beeinflusst.

#### **4.1.1. Unterschiede in der EEG-Ableitung und -Prozessierung**

Eine mögliche Ursache für die schwache Korrelation von BIS und PSI stellen die unterschiedlichen Verfahren der EEG-Ableitung und -Prozessierung und daraus möglicherweise resultierende Verzerrungen dar.

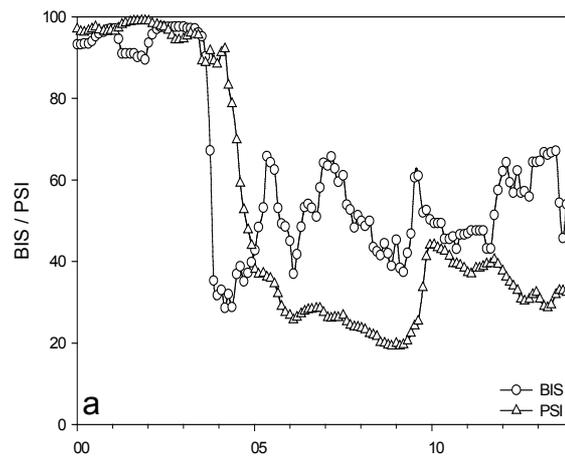
Wie bereits in Kapitel 2.4. dargestellt, erfolgt die Platzierung der Ableitungselektroden auf dem Kopf des Patienten nach verschiedenen Verfahren: Während der PSI aus einem Vier-Kanal-EEG abgeleitet wird, erfolgt die Berechnung des BIS aus einem einzelnen EEG-Kanal. Des Weiteren erfolgt die Prozessierung der im EEG erhobenen Informationen bei jedem Gerät nach einem von beiden Herstellern individuell entwickelten System. Die BIS-Berechnung erfolgt mittels spektraler und bispektraler EEG-Analyse, burst suppression ratio und „Quazi-Suppression“ (siehe Kapitel 1.3.). Der PSI wird anhand eines Algorithmus errechnet, der sich vor allem auf quantitative EEG-Analyse, d.h. Spektralanalyse und ihre fronto-okzipitale Relation stützt (siehe Kapitel 1.4.).

Überdies reagieren die beiden Geräte bei der Erfassung und Verarbeitung der EEG-Parameter unterschiedlich schnell, so dass ein Gerät das Eintreten einer Veränderung des Narkoseniveaus schneller registriert und anzeigt als das andere. Hieraus entstehende Differenzen haben unmittelbar Anteil an einer Verschlechterung der Korrelation von BIS und PSI. Die Schnelligkeit der Reaktion unterliegt jedoch keinem konstanten Muster, vielmehr war zu verzeichnen dass bei manchen Patienten der BIS schneller reagierte (Abbildung 9), bei anderen Patienten wiederum erfolgte die Reaktion des PSI schneller (Abbildung 10).

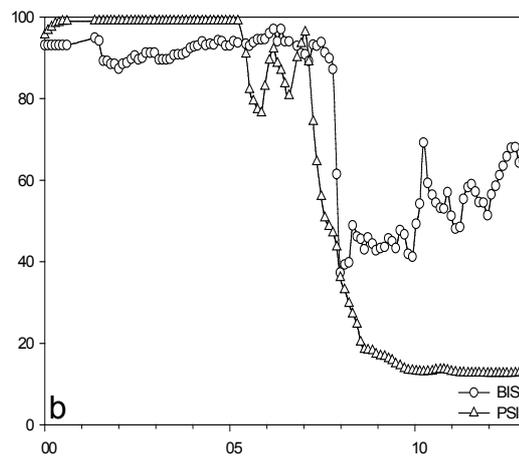
Außerdem fielen Phasen auf, in denen ein Parameter längerfristig konstant war während der andere Variationen zeigte. Auch dieses Phänomen folgte keinem einheitlichen Schema:

Es traten sowohl bei konstanten PSI- schwankende BIS-Werte (Abbildung 11) auf als auch umgekehrt (Abbildung 12).

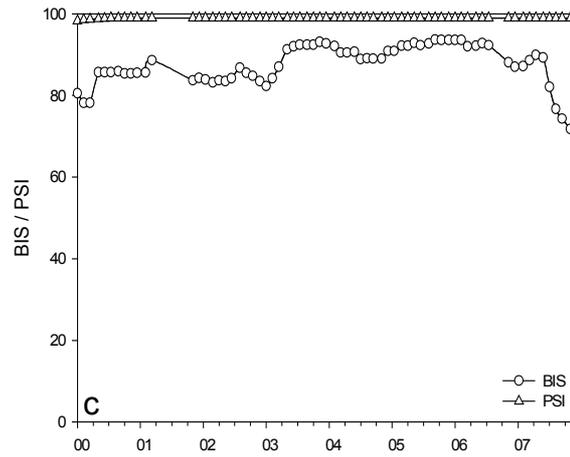
Darüber hinaus war auffällig, dass bei einigen Patienten über längere Zeiträume hinweg der BIS höher lag als der PSI (Abbildung 13), während bei anderen das Gegenteil der Fall war (Abbildung 14).



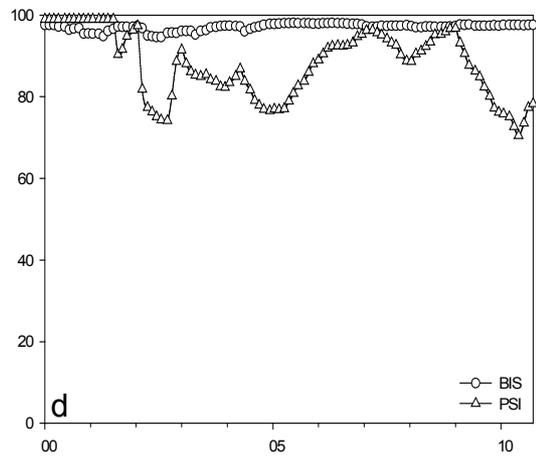
**Abbildung 9:** Schnellere Reaktion des BIS bei der Narkoseeinleitung



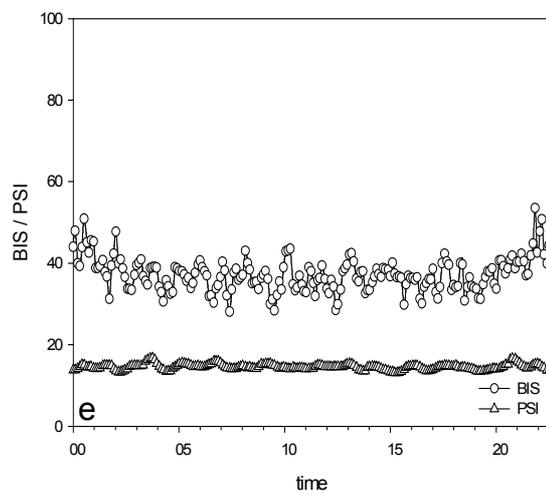
**Abbildung 10:** Schnellere Reaktion des PSI bei der Narkoseeinleitung



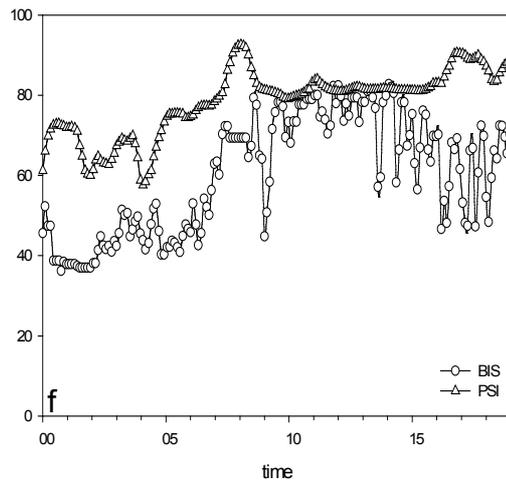
**Abbildung 11:** Konstanter PSI bei schwankendem BIS



**Abbildung 12:** Konstanter BIS bei schwankendem PSI



**Abbildung 13:** Höherer BIS im Vergleich zum PSI



**Abbildung 14:** Höherer PSI im Vergleich zum BIS

#### 4.1.2. Unterschiedliche Skalierung

Ein weiterer für die schlechte BIS-PSI-Korrelation ursächlicher Faktor ist die unterschiedliche Skalierung der beiden Parameter. Die Spannweite der Messwerte rangiert zwar sowohl beim BIS als auch beim PSI zwischen 0 und 100, jedoch zeigen beispielsweise PSI-Werte zwischen 25 und 50 eine adäquate Narkosetiefe bei Allgemeinanästhesie an, während diese beim BIS in einem Bereich von 45 bis 60 liegt (siehe auch Kapitel 1.3 und 1.4). Hierdurch werden zu tiefe bzw. zu oberflächliche Narkosezustände ebenso von einem jeweils unterschiedlichen Wertebereich repräsentiert wie der Bereich adäquater Narkosetiefe. So liegen im optimalen PSI-Bereich von 25 - 50 nur rund 40,7 % der BIS-Werte im Bereich von 45 - 60. Nur 51,7 % der Werte im BIS-Bereich von 45 - 60 liegen im PSI-Bereich von 25 - 50 (siehe auch Kapitel 3.2.).

#### 4.1.3. Existenz von Schwellenwerten in Abhängigkeit vom Anästhesieverfahren

Ein weiteres Phänomen, das zur mäßigen Korrelation von BIS und PSI beiträgt, ist die bereits visuell auffällige Existenz von Schwellenwerten (siehe Abbildungen 1 - 4). Diese erscheinen an Stellen, an denen in eng begrenzten PSI-Bereichen eine starke Streuung des BIS auftritt und umgekehrt. Außerdem finden sich in diesen Bereichen Häufungen von Messwerten. Hierbei fällt auf, dass je nach Anästhesieverfahren unterschiedliche Schwellenwerte in Erscheinung treten. Es traten sowohl bei konstanten PSI- schwankende BIS-Werte (Abbildung 11) auf als auch umgekehrt (Abbildung 12).

In Abbildung 2 (siehe Kapitel 3.2.; Patienten aus München, Medikamentenkombination Remifentanyl/Sevofluran) fällt vor allem bei BIS-Werten um 60 eine Ansammlung von sehr weit gestreuten PSI-Werten auf. BIS-Werte im Bereich von 58 bis 62 streuen über einen PSI-Bereich von 13,1 bis 99. Weiterhin ist zu erkennen, dass praktisch keine PSI-Werte unter 12,5 liegen, in diesem Fall nur einer von 20101. Im Bereich von 12,5 bis 15,0 dagegen liegen 1117 Werte (entspricht 5,56 %).

Abbildung 3 (siehe Kapitel 3.2., Patienten aus München, Medikamentenkombination Remifentanyl/Propofol) zeigt ebenfalls im PSI-Bereich von 12,5 eine deutliche Schwelle, hier liegen 99,89 % (18188 von 18392 Werten) aller PSI-Werte über 12,5. Eine weitere Häufung und gleichzeitig weite Streuung von Messwerten ist bei PSI-Werten um 75 auffällig. Beispielsweise weist der BIS im PSI-Bereich von 73 bis 77 eine Spannweite von 30,1 bis 98,1 auf.

Auch die graphische Darstellung der Berliner Messdaten (Abbildung 4) zeigt den PSI-Schwellenwert bei 12,5, der nur von 5,09 % (2399 von 47133) der PSI-Werte unterschritten wird. Im Gegensatz zu den Patienten aus München treten keine weiteren markanten Häufungen in Erscheinung.

Als Grund für das Auftreten dieser charakteristischen Schwellenwerte muss unter anderem der Einfluss des Anästhesieverfahrens diskutiert werden. Es ist durchaus denkbar, dass das gehäufte Auftreten oben genannter Messwerte als für das jeweilige Anästhesieverfahren häufige Zustandsform des Patienten anzusehen ist. Insbesondere die oben aufgeführten Unterschiede zwischen den Medikamentenkombinationen Remifentanyl/Sevofluran und Remifentanyl/Propofol deuten hierauf hin. Bei der Kombination von Sufentanyl und Isofluran dagegen ist nur der bei allen Messungen konstant auftretende PSI-Schwellenwert bei 12,5 erkennbar. Dies kann bedeuten, dass häufige Zustandsformen des Patienten hier nur in diesem Bereich bestehen. Jedoch muss hierbei berücksichtigt werden, dass die Patienten aus Berlin im Gegensatz zu den Münchner Patienten postoperativ intubiert und beatmet auf die Intensivstation verlegt wurden und durch die Aufrechterhaltung der Narkose Stadien mit höheren BIS- und PSI-Werten nur bei der Narkoseeinleitung, nicht jedoch bei der –ausleitung durchlaufen wurden.

Eine weitere mögliche Ursache besteht in der Eigenschaft der Geräte, in bestimmten Bereichen Messwerte zu runden. Insbesondere bei der konstant auftretenden sehr deutlich ausgeprägten Schwelle von 12,5 beim PSI liegt diese Vermutung nahe. Da die

Berechnungsalgorithmen sowohl von BIS als auch von PSI der Öffentlichkeit nicht zugänglich sind, ist dies jedoch nur eine Vermutung.

Des Weiteren trägt möglicherweise die Tatsache, dass es sich bei BIS und PSI um aus mehreren Komponenten zusammengesetzte Algorithmen handelt, zur schlechten Korrelation bei. Messwerthäufungen könnten somit Schnittstellen zwischen den einzelnen Komponenten darstellen.

Nicht zuletzt muss die Existenz von Schwellenwerten aufgrund einer unterschiedlichen Empfindlichkeit bzw. eines anders gearteten Ansprechens auf abgeleitete Signale des jeweiligen Geräts in Betracht gezogen werden.

#### **4.1.4. Weitere mögliche Störfaktoren**

Als möglicher Störfaktor muss die Interferenz zwischen den beiden Geräten diskutiert werden. Diese ist jedoch insofern sehr unwahrscheinlich, als dass beide Monitore ausschließlich zur Ableitung eingesetzt wurden und keinerlei Stimulation durch eines der Geräte erfolgte. Lediglich die Impedanzmessung, die beide Geräte regelmäßig durchführen, stellt eine Quelle möglicher Interferenzen dar. Jedoch wurden diese Zeiträume in der Studie aus diesem Grund nicht berücksichtigt.

Eine weitere Einschränkung stellt die Tatsache dar, dass der Anästhesist beide Monitore jederzeit einsehen konnte. Es war ihm jedoch nicht gestattet, BIS- und PSI-Werte zur Narkoseführung zu Rate zu ziehen. Sollte dies trotzdem geschehen sein, hätte es lediglich zu einer Häufung von Messwerten innerhalb des optimalen Narkoseniveaus geführt. Es ist jedoch höchst unwahrscheinlich, dass diese Verschiebung von Messwerten auch einen Einfluss auf die Korrelation gehabt hätte.

#### **4.2. Artefaktphasen von BIS und PSI**

Das Auftreten von Artefaktphasen limitiert die Nutzbarkeit von BIS und PSI zur Steuerung der Narkose. Daher ist insbesondere in sensiblen Phasen wie der Ein- und Ausleitung der Narkose ein Gerät gefragt, das trotz der erschwerten Bedingungen wie beispielsweise Eigenbewegungen des Patienten, Bewegung des Patienten bei der Intubation, bei der

Lagerung und beim Saaleintritt verlässliche Werte liefert. Da beim BIS genau in diesen Phasen gehäuft Artefakte auftreten, könnte der Patient State Analyzer Vorteile bieten, da er eine Reduktion der Dauer von Artefaktphasen für sich beansprucht. Jedoch offenbarte die Studie einen genau entgegengesetzten Trend: Abbildung 5 (Kapitel 3.3.) zeigt deutlich, dass die mittlere Artefaktdauer des PSI mit  $222,40 \pm 145,10$  s signifikant größer ist als die der BIS-Kanäle 1 ( $132,25 \pm 166,53$  s) und 2 ( $108,85 \pm 141,86$  s).

Eine mögliche Lösung, um trotz solcher Artefaktphasen Aussagen über die Narkosetiefe des Patienten zu erhalten, wäre eine Integration der Methoden von BIS und PSI. Jedoch kam es auch zum gleichzeitigen Ausfall beider Parameter (PSI + BIS-Kanal 1:  $61,30 \pm 99,47$  s; PSI + BIS-Kanal 2:  $62,88 \pm 99,13$  s). Somit könnte auch durch den Einsatz von zwei Geräten nicht sichergestellt werden, dass bei den betreffenden Patienten zu jeder Zeit Messwerte zur Verfügung stehen. Auffällig war hierbei, dass bei einem Ausfall von BIS-Kanal 1 bzw. 2 in jeweils über 50 % (Kanal 1:  $52,94 \pm 39,99$  % ; Kanal 2:  $58,95 \pm 39,46$  %) der Fälle auch ein Ausfall des PSI zu verzeichnen war. Jedoch waren beim BIS in nur  $21,09 \pm 23,97$  % (Kanal 1) bzw.  $20,86 \pm 24,92$  % (Kanal 2) der PSI-Artefaktphasen ebenfalls Artefakte zu verzeichnen.

Somit stellt sich die Überlegenheit des BIS-Monitorings gegenüber der PSI-Erhebung in Bezug auf die Dauer von Artefaktphasen eindeutig dar. Lediglich die Tatsache, dass der Patient State Analyzer im Gegensatz zum BIS-Monitor auch während der Artefaktphasen einen Indexwert abschätzt, könnte einen Vorteil darstellen. Jedoch zeigt dieser in weißer Farbe angezeigte Wert dem Anästhesisten deutlich, dass er unzuverlässig im Sinne eines Artefakts ist. Somit ist zu bezweifeln, dass hierbei angezeigte angeblich zu hohe oder zu tiefe Werte Einfluss auf die Narkoseführung haben.

#### **4.3. Vor- und Nachteile des BIS-Monitorings**

Die unerwartet niedrige Korrelation von BIS und PSI macht zweifelsohne weitere Studien notwendig, um die bereits erörterten möglichen Ursachen dieses Phänomens zu untersuchen. Um die hypnotische Komponente in Allgemeinanästhesie verlässlich darstellen und zur Narkoseführung im klinischen Alltag auch verwenden zu können, bedarf es idealer Weise eines Geräts, das über jede Zweifel erhaben ist und in jeder Situation glaubwürdige Werte liefert. Hier ist der Gerätehersteller gefragt, in der Praxis aufgetretene Phänomene kritisch zu betrachten und gegebenenfalls entsprechende Verbesserungen zügig in die Algorithmen einfließen zu lassen.

Eine wirkliche Beurteilung und Bewertung wird erst möglich sein, wenn die Berechnungsalgorithmen bekannt sind und somit eine Bewertung der Ursachen unerklärbar hoher oder niedriger Werte möglich ist.

#### **4.3.1. Vorteile BIS-geführter Narkosen**

Im klinischen Alltag erwies sich das BIS-Monitoring nicht nur in Allgemeinanästhesie bei chirurgischen Eingriffen als hilfreich. So setzten beispielsweise White et al. (52) den BIS zur Vorhersage der Anfallsdauer im EEG bei der Elektrokrampftherapie (EKT) erfolgreich ein und konnte die Korrelation von BIS und Anfallsdauer im EEG sowie der Zeit bis zur Öffnung der Augen nach erfolgter Therapie nachweisen. Leslie und Kollegen (26) nutzten das BIS-Monitoring bei Koloskopien zur Kontrolle der Sedierung mit Propofol erfolgreich. Auch in der Intensivmedizin konnte es seinen Nutzen unter Beweis stellen und als möglicherweise sinnvolle Maßnahme zur Verhinderung einer Übersedierung eingesetzt werden (7).

Pavlin (35) untersuchte den Effekt BIS-geführter Narkosen in Bezug auf die Konzentration des Inhalationsanästhetikums (Sevofluran) sowie die Aufwachdauer. Unter BIS-Monitoring war die endtidale Sevofluran-Konzentration im Mittel um 13% geringer, bei Ärzten im ersten Berufsjahr sogar um 24%. Des weiteren fiel eine um 11% reduzierte Aufwachdauer bei männlichen Patienten auf. Luginbühl (30) konnte als Vorteile der BIS-geführten Narkose mehrere Punkte erkennen: Die Nutzung von Propofol wurde reduziert, gleichzeitig war ein schnelleres Wiedererwachen nach Propofol zu verzeichnen. Die Patientenzufriedenheit bei der Nutzung von Desfluran war aufgrund verringerten Auftretens postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) und inadäquater Hypnose erhöht. Auch in der Herzchirurgie (24) konnte die Narkoseführung unter Zuhilfenahme des BIS optimiert werden. Gan et al. (12) verzeichneten bei BIS-geführten Narkosen mit Propofol, Alfentanil und Lachgas eine Verringerung der benötigten Propofol-Menge, eine frühere Extubation, einen höheren Anteil an orientierten Patienten beim Eintreffen im Aufwachraum sowie kürzere Verweildauern im Aufwachraum.

Signifikant seltener auftretendes postoperatives Erbrechen, besseres Abschneiden in einem psychomotorischen Test nach Wiedererwachen sowie früher eintretende Orientierung und Fähigkeit zu trinken konnten von Nelskylä und Kollegen (34) bei BIS-geführten Narkosen mit Propofol, Sevofluran und Lachgas festgestellt werden. Yli-Hankala und Kollegen (53) registrierten bei BIS-geführten Narkosen mit Propofol bzw. Sevofluran einen geringeren Verbrauch der beiden Substanzen sowie beschleunigtes Wiedererwachen der Patienten nach Propofol-Anästhesie. Liu et al. (27) attestierten dem BIS, bei der Einschätzung der Tiefe

Propofol-induzierter Sedierung nützlich zu sein. Song und Kollegen (49) konnten bei ambulant durchgeführten Eingriffen mit Propofol und Desfluran eine Korrelation des BIS-Wertes zum Ende der Anästhesie mit der Verweildauer im Aufwachraum feststellen. Weiterhin erkannten sie, dass BIS-geführte Narkosen mit Desfluran oder Sevofluran deren Nutzungsumfang verringerte und ein schnelleres Wiedererwachen ermöglichte (48).

Die Erfahrungen mit der Narkoseführung unter Zuhilfenahme des PSI sind weitaus geringer. Jedoch konnten Chen et al. (4) sowie Drover et al. (10) in ihren Untersuchungen bereits feststellen, dass unter PSI-Monitoring die benötigte Propofol-Menge niedriger und ein früheres Erwachen ohne intraoperative Wachheit zu verzeichnen war.

#### **4.3.2. Problematiken bei BIS-geführten Narkosen**

In der Praxis konnten auch diverse Nachteile und Einschränkungen des BIS-Monitorings gefunden werden. Lehmann (24) erkannte bei den von ihm untersuchten herzchirurgischen Eingriffen, dass die Kosteneinsparungen aufgrund optimierter Narkoseführung mit Hilfe des BIS durch die hohen Kosten zunichte gemacht wurden. Wesentlicher Kostenfaktor hierfür waren vor allem die nur einmal verwendbaren BIS-Elektroden mit einem Preis zwischen 10 und 20 \$ (16, 24). Auch Yli-Hankala berichtet über gestiegene Kosten vor allem aufgrund der Kosten für die speziellen EEG-Elektroden (53). Jedoch konnten Hemmerling und Harvey (16) in ihrer Untersuchung feststellen, dass der Ersatz dieser teuren Elektroden durch EKG-Elektroden mit einem Stückpreis von 0,10 \$ gut möglich ist und die Messwerte eine akzeptable Übereinstimmung aufweisen. Diese Maßnahme steigert das Kosten-Nutzen-Verhältnis des BIS-Monitorings immens.

Ein großes Problem stellt die Tatsache dar, dass sich der Anästhesist im Alltag nicht immer auf die vom Gerät angezeigten BIS-Werte und deren Interpretation verlassen konnte. So konnten beispielsweise Schneider et al. (42) feststellen, dass bei einem BIS zwischen 50 und 60 – vom Hersteller als ausreichend zur Unterdrückung von Aufwachreaktionen bei der Intubation beschrieben – acht von 20 Patienten auf Kommando einen Händedruck ausführten. White (52) fiel auf, dass die Höhe der BIS-Werte bei Wiedererwachen nach EKT sehr variabel waren. Puri (37) beobachtete bei zwei Patienten einen paradoxen BIS-Abfall nach Beendigung der Lachgas-Applikation und nachfolgendem Wiederanstieg bei erneuter Gabe.

Ein Anstieg des BIS bei Erhöhung der endtidalen Isofluran-Konzentration bei Isofluran-Lachgas-Sufentanil-Anästhesie wurde von Detsch et al. (9) bei einigen Patienten beschrieben. Schnider und Kollegen (43) ermittelten bei einem wachen Probanden als Ausgangswert einen BIS von nur 40. Im EEG fiel hierbei lediglich eine leicht erniedrigte Amplitude auf. Eine im

Anschluss durchgeführte neurologische Untersuchung förderte als Ursache eine genetisch determinierte Niederspannung im EEG zu Tage.

Die Interferenz mit anderen Geräten im OP ist eine weitere Schwierigkeit. Hemmerling und Migneault (17) beobachteten beim Einsatz endoskopischer Fräsen bei Arthroplastiken einen plötzlichen BIS-Anstieg für die Zeitdauer des Einsatzes der oszillierenden Fräse. Guignard et al. (14) sowie Hemmerling (15) konnten die Beeinflussung des BIS durch den Einsatz intraoperativer Warmluftgebläse feststellen. Als mögliche Ursachen für die hier verzeichneten falsch-hohen Werte stehen Vibrationen der Kabel oder der Elektroden durch den Heißluftstrom zur Diskussion. Auch die Interferenz mit dem Elektrokauter ist ein häufig auftretendes Phänomen (4). Hierbei fiel jedoch auf, dass diese beim Einsatz des PSI wesentlich geringer ausgeprägt war (16% versus 65%). Des Weiteren beobachtete Gallagher (11) in der Herzchirurgie falsch-hohe BIS-Werte exakt für den Zeitraum, in dem bei einer bradykarden Patientin intraoperativ ein Herzschrittmacher zum Einsatz kam. Mychaskiw (33) dokumentierte falsch-hohe BIS-Werte bei Patienten in Hypothermie. Solche möglicherweise auch bei den kardiochirurgischen Berliner Patienten der Studie auftretenden falsch-hohen BIS-Werte stellen eine weitere mögliche Ursache für die schlechte BIS-PSI-Korrelation dar. Pousman et al. (36) berichten von einem Patienten, der nach Einsatz der BIS-Klebelektroden bei einem Eingriff in Bauchlage eine irritative Kontaktdermatitis an den Klebestellen erlitt. Slavov und Kollegen (46) stellten anhand von Fentanyl-Thiopental-Vecuronium-Narkosen mit tracheal intubierten Patienten unter Anwendung der isolierten Unterarmmethode fest, dass während der Laryngoskopie bzw. Intubation der systolische Blutdruck eine bessere Vorhersage inadäquater Anästhesie ermöglicht als das BIS-Monitoring.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurden die prozessierten EEG-Parameter Bispektral Index (BIS) und Patient State Index (PSI) hinsichtlich Ihrer Korrelation und Artefaktanfälligkeit untersucht.

Hierzu wurden mit Zustimmung der Ethikkommission 40 Patienten der TU München randomisiert in 4 Gruppen eingeteilt (Gruppe 1: Sevofluran + Remifentanyl [0,01 - 0,1 µg/kg/min], Gruppe 2: Sevofluran + Remifentanyl [0,2 - 1,0 µg/kg/min], Gruppe 3: Propofol + Remifentanyl [0,01 - 0,1 µg/kg/min], Gruppe 4: Propofol + Remifentanyl [0,2 - 1,0 µg/kg/min]. Des weiteren nahmen 23 kardiochirurgische Patienten des DHZ Berlin teil (Narkoseführung mit Propofol, Isofluran, Sufentanyl und Pancuronium). Bei allen Patienten wurden BIS und PSI von der ersten Opiat-Gabe bis zur Extubation parallel erhoben.

Es zeigte sich unter Einbeziehung der Messdaten aller 63 Patienten ein Korrelationskoeffizient von 0,644. Unter Berücksichtigung der verschiedenen angewendeten Narkoseverfahren errechneten sich folgende Korrelationskoeffizienten: 0,674 (Remifentanyl, Sevofluran), 0,653 (Remifentanyl, Propofol) und 0,628 (DHZ Berlin; Sufentanyl, Isofluran). Als mögliche Gründe für diese schlechte Korrelation sind die unterschiedlichen EEG-Ableitungs- und -Prozessierungs-Verfahren der beiden Geräte ebenso in der Diskussion wie die unterschiedliche Skalierung der angezeigten Werte. Auffällig waren außerdem unterschiedliche Schwellenwerte von BIS und PSI, an denen es zu Anhäufungen von Messwerten bzw. zur Bildung von Grenzwerten kam, die kaum unterschritten wurden. Als Ursachen stehen hier sowohl der Einfluss des Anästhesieverfahrens (im Sinne einer häufigen Zustandsform des Patienten während einer bestimmten Medikamentenkombination) in der Diskussion wie auch der Verdacht, dass die Geräte an bestimmten Schwellenwerten Rundungen durchführen. Da weder der Berechnungsalgorithmus des BIS noch des PSI der Öffentlichkeit zur Verfügung stehen, müssen diese Überlegungen vorerst ihren spekulativen Charakter beibehalten. Weitere mögliche Störfaktoren sind in einer Interferenz der beiden Geräte ebenso zu finden wie in der Tatsache, dass der Anästhesist jederzeit beide Monitore einsehen konnte.

Bezüglich der Artefakthäufigkeit fiel auf, dass die mittlere Artefaktdauer des PSI mit  $222,40 \pm 145,10$  s signifikant größer war als die der BIS-Kanäle 1 ( $132,25 \pm 166,53$  s) und 2 ( $108,85 \pm 141,86$  s). Zeitweise kam es auch zum parallelen Ausfall beider Parameter (PSI + BIS-

Kanal 1:  $61,30 \pm 99,47$  s; PSI + BIS-Kanal 2:  $62,88 \pm 99,13$  s). Der BIS-Monitor zeigte seine Überlegenheit gegenüber dem PSI-Monitor insbesondere dadurch, dass er bei Ausfällen des PSI in über 50 Prozent der Fälle (Kanal 1:  $52,94 \pm 39,99$  % ; Kanal 2:  $58,95 \pm 39,46$  %) einen Wert anzeigte, während der PSI-Monitor in Artefaktphasen des BIS nur in  $21,09 \pm 23,97$  % (Kanal 1) bzw.  $20,86 \pm 24,92$  % (Kanal 2) verlässliche Werte zur Verfügung stellen konnte.

Im Mittel zeigte das Gerät zur PSI-Messung während  $3,70 \pm 2,61$  % der Anästhesiedauer Artefakte an. Die Bandbreite schwankte zwischen 0,0 % und 9,89 %.

Bei der BIS-Erhebung wurden in Kanal 1 im Mittel während  $2,56 \pm 3,68$  % der Anästhesiedauer Artefakte registriert. Die Bandbreite lag hierbei zwischen 0,0 % und 18,16 %.

Kombinierte Artefakte von PSI und BIS-Kanal 1 traten im Mittel in  $1,07 \pm 1,68$  % der Zeit auf.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Überwachung einer adäquaten Hypnose nach wie vor unabdingbar Aufgabe des Anästhesisten ist und moderne Verfahren, wie sie BIS und PSI darstellen, nur unterstützend unter kritischer Kontrolle eingesetzt werden können. Bezüglich der schlechten Korrelation von BIS und PSI sind weitere Studien vonnöten, um mögliche Ursachen hierfür zu eruieren. Der Gerätehersteller ist bei der Weiterentwicklung seines jeweiligen Geräts gefragt, um Artefaktphasen ebenso zu minimieren wie Interferenzen mit anderen Geräten. Insbesondere ist die öffentliche Darlegung der Algorithmen zur Berechnung von BIS und PSI von großer Bedeutung, um das Verbesserungspotenzial ausschöpfen und eine sachliche Diskussion ermöglichen zu können.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektral Index
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
d.h.	das heißt
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin
DHZ	Deutsches Herzzentrum
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektrokrampftherapie
EMG	Elektromyographie
Fa.	Firma
HF	Herzfrequenz
kg	Kilogramm
M.	Musculus
MAP	Mean Arterial Pressure, mittlerer arterieller Blutdruck
min	Minute(n)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule, Einheit des Blutdrucks
MW	Mittelwert
Pdia	diastolischer Blutdruck
$p_{ET}CO_2$	endtidaler Kohlendioxid-Partialdruck
PONV	postoperating nausea and vomiting
PSA	Patient State Analyzer
PSI	Patient State Index
Psys	systolischer Blutdruck
s	Sekunde(n)
SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
TU	Technische Universität

## 7. Abbildungsverzeichnis

- **Abbildung 1:** Seite 13

Korrelation von BIS und PSI aller 63 Studienteilnehmer

- **Abbildung 2:** Seite 14

Korrelation von BIS und PSI; München; Medikamente Remifentanyl/Sevofluran

- **Abbildung 3:** Seite 15

Korrelation von BIS und PSI; München; Medikamente Remifentanyl/Propofol

- **Abbildung 4:** Seite 15

Korrelation von BIS und PSI; Berlin; Medikamente Sufentanyl/Isofluran

- **Abbildung 5:** Seite 16

Mittlere Gesamtdauer der Artefakte der BIS- und PSI-Kanäle

- **Abbildung 6:** Seite 17

Mittlere Gesamtdauer kombinierter PSI-BIS-Artefakte

- **Abbildung 7:** Seite 18

Mittlerer prozentualer Anteil kombinierter BIS-PSI-Artefakte an den Artefaktphasen des jeweiligen BIS-Kanals

- **Abbildung 8:** Seite 18

Mittlerer prozentualer Anteil kombinierter PSI-BIS-Artefakte an Artefaktphasen des PSI

- **Abbildung 9:** Seite 21

Schnellere Reaktion des BIS bei der Narkoseeinleitung

- **Abbildung 10:** Seite 21

Schnellere Reaktion des PSI bei der Narkoseeinleitung

- **Abbildung 11:** Seite 22

Konstanter PSI bei schwankendem BIS

- **Abbildung 12:** Seite 22

Konstanter BIS bei schwankendem PSI

- **Abbildung 13:** Seite 22

Höherer BIS im Vergleich zum PSI

- **Abbildung 14:** Seite 23

Höherer PSI im Vergleich zum BIS

- **Tabelle 1:** Seite 6

BIS-Score-Zuordnung zum jeweiligen Bewusstseinsstatus

- **Tabelle 2:** Seite 7

PSI-Score-Zuordnung zum jeweiligen Hypnosestatus

- **Tabelle 3:** Seite 12

Demographische Auswertung der Patienten aus München und Berlin

## 8. Literaturverzeichnis

1. Aitkenhead A.R.  
Intraoperative Wachheit  
In: Risiken und Komplikationen in der Anästhesie  
Taylor T.H., Major E. (Hrsg.), Gustav Fischer Verlag, Lübeck, Stuttgart, Jena, Ulm, 1997,  
2. überarbeitete Auflage, 1997  
S. 429 – 456
2. Berlitz P.  
Elektroenzephalographie (EEG)  
In: Basiswissen Neurologie  
Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2001  
S. 28 - 30
3. Bogetz M., Katz J.A.  
Recall of Surgery for Major Trauma  
Anesthesiology 1984; 61: 6 - 9
4. Chen X., Tang J., White P.F., Wender R.H., Ma H., Sloninsky A., Kariger R.  
A Comparison of Patient State Index and Bispectral Index Values During the Perioperative Period  
Anesth Analg 2002; 95: 1669 – 1674
5. Danner K., Madler C.  
Perioperatives Risiko und Patientenvorbereitung  
In: Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie; Bd. 1  
Kochs E. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 2001  
S. 555 - 566
6. Dauser M., Schwender D.  
Messung der Narkosetiefe, Awareness und EEG  
Anaesthesist 2001; 50: 231 – 241
7. De Deyne C., Struys M., Decruyenaere J., Creupelandt J., Hoste E., Colardyn E.  
Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients  
Intensive Care Med 1998; 24: 1294 - 1298
8. Detsch O., Kochs E.  
Intraoperative Überwachung des zentralen Nervensystems  
In: Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie; Bd. 1  
Kochs, E. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 2001  
S. 496 – 524
9. Detsch O., Schneider G., Kochs E., Hapfelmeier G., Werner, C.  
Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical increases in the EEG bispectral index in surgical patients  
Br. J. Anaesth 2000; 84(1): 33 – 37

10. Drover D.R., Lemmens H.J., Pierce E.T., Plourde G., Loyd G., Ornstein E., Prichep L.S., Chabot R.J., Gugino L.  
Patient State Index: Titration of Delivery and Recovery from Propofol, Alfentanil and Nitrous Oxide Anesthesia  
*Anesthesiology* 2002; 97: 82 - 89
11. Gallagher J. D.  
Pacer-induced Artifact in the Bispectral Index during Cardiac Surgery  
*Anesthesiology* 1999; 90: 636
12. Gan T. J., Glass P.S., Windsor A., Payne F., Rosow C., Sebel P., Manberg P.  
Bispectral Index Monitoring Allows Faster Emergence and Improved Recovery from Propofol, Alfentanil, and Nitrous Oxide Anesthesia  
*Anesthesiology* 1997; 87: 808 – 815
13. Gilron I., Solomon P., Plourde G.  
Unintentional intraoperative awareness during sufentanil anaesthesia for cardiac surgery  
*Can J Anesth* 1996; 43: 295 – 298
14. Guignard B., Chauvin M.  
Bispectral Index Increases and Decreases Are Not Always Signs of Inadequate Anesthesia  
*Anesthesiology* 2000; 92: 903
15. Hemmerling T.M., Fortier J.D.  
Falsely Increased Bispectral Index Values in a Series of Patients Undergoing Cardiac Surgery Using Forced-Air-Warming Therapy of the Head  
*Anesth Analg* 2002; 95: 322 – 323
16. Hemmerling T.M., Harvey P.  
Electrocardiographic Electrodes Provide the Same Results as Expensive Special Sensors in the Routine Monitoring of Anesthetic Depth  
*Anesth Analg* 2002; 94: 369 – 371
17. Hemmerling T., Migneault B.  
Falsely Increased Bispectral Index During Endoscopic Shoulder Surgery Attributed to Interferences with the Endoscopic Shaver Device  
*Anesth Analg* 2002; 95: 1678 – 1679
18. Johansen J.W., Sebel P.S.  
Development and Clinical Application of Electroencephalographic Bispectrum Monitoring  
*Anesthesiology* 2000; 93: 1336 – 1344
19. Jones J.G.  
Hearing and memory in anaesthetised patients  
*BMJ* 1986; 296: 1291 - 1293
20. Jones J.G.  
Perception and memory during general anaesthesia  
*Br. J. Anaesth* 1994; 73: 31 – 37

21. Keats A.S.  
The ASA Classification of Physical Status – A Recapitulation  
*Anesthesiology* 1978; 49: 233 - 236
22. Kochs E., Schneider G.  
Kann die Narkosetiefe gemessen werden?  
*Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36: 661 – 663
23. Kröll W.  
Narkosetiefe  
In: *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*  
List W.F., Metzler H., Pasch T. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin – Heidelberg, 1998  
S. 509 - 527
24. Lehmann A., Karzau J., Boldt J., Thaler E., Lang J., Isgro F.  
Bispectral Index-Guided Anesthesia in Patients Undergoing Aortocoronary Bypass Grafting  
*Anesth Analg* 2003; 96: 336 – 343
25. Lehmann A., Thaler E., Boldt J.  
Ist es sinnvoll, die Narkosetiefe zu messen? – Ein Versuch einer Marktübersicht über die kommerziell erhältlichen Geräte zur Messung der Narkosetiefe  
*Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36: 683 – 692
26. Leslie K., Absalom A., Kenny G.N.C.  
Closed loop control of sedation for colonoscopy using the Bispectral Index  
*Anaesthesia* 2002; 57: 690 – 709
27. Liu J., Singh H., White P.F.  
Electroencephalographic Bispectral Index Correlates with Intraoperative Recall and Depth of Propofol-Induced Sedation  
*Anesth Analg* 1997; 84: 185 – 189
28. Liu W.H.D., Thorp T.A.S., Graham S.G., Aitkenhead A.R.  
Incidence of awareness with recall during general anaesthesia  
*Anaesthesia* 1991; 46: 435 – 437
29. Lubke G. H., Kerssens C., Pfaf H., Sebel P.S.  
Dependence of Explicit and Implicit Memory on Hypnotic State in Trauma Patients  
*Anesthesiology* 1999; 90: 670 – 680
30. Luginbühl M., Wüthrich S., Petersen-Felix S., Zbinden A.M., Schnider T.W.  
Different benefit of bispectral index (BIS) in desflurane and propofol anesthesia  
*Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 165 – 173
31. Lyons G., Macdonald R.  
Awareness during Caesarean section  
*Anaesthesia* 1991; 46: 62 - 64

32. Münte S., Leuwer M.  
Wahrnehmung in Narkose  
In: Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie; Bd. 1  
Kochs E. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 2001  
S. 1461 – 1468
33. Mychaskiw G., Heath B.J., Eichhorn J.H.  
Falsely elevated bispectral index during deep hypothermic circulatory arrest  
Br J Anaesth 2000; 85(5): 798 - 800
34. Nelskylä K.A., Yli-Hankala A.M., Puro H., Korttila K.T.  
Sevoflurane Titration Using Bispectral Index Decreases Postoperative Vomiting in Phase II Recovery After Ambulatory Surgery  
Anesth Analg 2001; 93: 1165 – 1169
35. Pavlin D.J., Hong J.Y., Freund P.R., Koerschgen M.E., Bower J.O., Bowdle T.A.  
The Effect of Bispectral Index Monitoring on End-Tidal Gas Concentration and Recovery Duration After Outpatient Anesthesia  
Anesth Analg 2001; 93: 613 – 619
36. Pousman R.M., Eilers W.A., Johns B., Jung H.  
Irritant Contact Dermatitis After Use of Bispectral Index Sensor in Prone Position  
Anesth Analg 2002; 95: 1337 – 1338
37. Puri G. D.  
Paradoxical changes in bispectral index during nitrous oxide administration  
Br. J. Anaesth 2001; 86(1): 141 – 142
38. Rampil I.  
A Primer for EEG Signal Processing in Anesthesia  
Anesthesiology, 1998; 89: 980 - 1002
39. Ranta S.O.-V., Laurila R., Saario J., Ali-Melkkilä T., Hynynen M.  
Awareness with Recall During General Anaesthesia: Incidence and Risk Factors  
Anesth Analg 1998; 86: 1084 – 1089
40. Robitaille, M.  
Patient State Analyzer 4000  
[www.ele.uri.edu/Courses/ele382/F01/Morgann\\_1.pdf](http://www.ele.uri.edu/Courses/ele382/F01/Morgann_1.pdf)
41. Sandin R.H., Enlund G., Samuelsson P., Lennmarken C.  
Awareness during anaesthesia: a prospective case study  
Lancet 2000; 355: 672 - 674
42. Schneider G., Wagner K., Reeker W., Hänel F., Werner C., Kochs E.  
Bispectral Index (BIS) May Not Predict Awareness Reaction to Intubation in Surgical Patients  
J Neurosurg Anesth 2002; 14: 7 – 11

43. Schnider T., Luginbühl M., Petersen-Felix S., Mathis J.  
Unreasonably Low Bispectral Index Values in a Volunteer with Genetically Determined Low-voltage Electroencephalographic Signal  
*Anesthesiology* 1998; 89: 1607 – 1608
44. Schwender D., Dauderer M., Klasing S., Mulzer S., Finsterer U., Peter K.  
Monitoring intraoperativer Wachzustände  
Vegetative Zeichen, isolierte Unterarmtechnik, Elektroenzephalogramm und akustisch evozierte Potentiale  
*Anästhesist* 1996; 45: 708 – 721
45. Schwieger I. M., Hall R.I., Hug C.C. Jr.  
Assessing the adequacy of fentanyl anesthesia: plasma concentrations and lower esophageal contractility  
*Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 227 – 234
46. Slavov V., Motamed C., Massou N., Rebufat Y., Duvaldestin P.  
Systolic blood pressure, not BIS, is associated with movement during laryngoscopy and intubation  
*Can J Anesth* 2002; 49: 918 – 921
47. Sleigh J.W., Donovan J.  
Comparison of bispectral index, 95 % spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia  
*Br J Anaesth* 1999; 82: 659 - 662
48. Song D., Joshi G.P., White P.F.  
Titration of Volatile Anesthetics Using Bispectral Index Facilitates Recovery after Ambulatory Anesthesia  
*Anesthesiology* 1997; 87: 842 – 848
49. Song D., v. Vlymen J., White P.F.  
Is the Bispectral Index Useful in Predicting Fast-Track Eligibility After Ambulatory Anesthesia with Propofol and Desflurane?  
*Anesth Analg* 1998; 87: 1245 – 1248
50. Tunstall M.E.  
Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section  
*BMJ* 1977; 1: 1321
51. Tunstall M.E.  
On being aware by request – A Mother's unplanned request during the course of a Caesarean section under general anaesthesia  
*Br J Anaesth* 1980; 52: 1049 – 1051
52. White P.F., Rawal S., Recart A., Thornton L., Little M., Stool L.  
Can the Bispectral Index Be Used to Predict Seizure Time and Awakening After Electroconvulsive Therapy?  
*Anesth Analg* 2003; 96: 1636 – 1639

53. Yli-Hankala A., Vakkuri A., Annila P., Korttila K.  
EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery  
*Acta Anaesth Scand* 1999; 43: 545 – 549

## **9. Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. E. Kochs, Direktor der Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München, für die Überlassung des Themas.

Besonders herzlich danke ich meinem Betreuer Herrn Dr. med. Gerhard Schneider, Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie der TU München, für sein großes Engagement und die stets sehr freundliche und kompetente Begleitung dieser Dissertation.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Michael Ningler, Physiker in der Forschungsgruppe Neurophysiologie der Klinik für Anästhesiologie der TU München, für seine immer sehr freundliche Beratung bezüglich der Datenverarbeitung.