

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

**Unterscheidung zwischen „Wachheit“ und „Bewusstlosigkeit“  
durch die EEG-Monitore Narcotrend® und BIS® – eine EEG-Reanalyse**

Kathrin Meta Bracher geb. Schnellinger

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. G. E. Schneider
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle

Die Dissertation wurde am 20.02.2008 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.12.2008 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1. Fortschritt in der Anästhesie	6
1.1.1. Narkosemodelle	6
1.1.2. Klinische Überwachung	7
1.2. Intraoperative Wachheit	9
1.2.1. Einteilung intraoperativer Wachheit	9
1.2.2. Häufigkeit intraoperativer Wachheit	10
1.3. EEG	11
1.3.1. Narcotrend-Monitor®	13
1.3.2. Bispektral Index®	14
1.4. Fragestellung	15
<b>2. Patienten und Methode</b>	<b>16</b>
2.1. Genehmigung der Studie	16
2.2. Patientenauswahl	17
2.2.1. Einschlusskriterien	17
2.2.2. Ausschlusskriterien	17
2.3. Randomisierung	17
2.4. Medikamente	18
2.5. Tunstalls „isolierte Unterarmtechnik“ [65]	18
2.6. Vitalparameter	18
2.7. Messung der Hirnrindenaktivität	19
2.7.1. Ableitung und Aufzeichnung des EEG	19
2.7.2. Berechnung des Index	20
2.8. Versuchsablauf	20
2.8.1. Vorbereitung	20
2.8.2. Narkoseeinleitung	21
2.8.3. Operation und Narkoseausleitung	22
2.9. Statistische Auswertung der Ergebnisse	23

<b>3. Ergebnisse</b>	<b>24</b>
3.1. Untersuchung des Patientenkollektivs	24
3.2. Narcotrend- und BIS-Werte	26
3.2.1. Zeitlicher Verlauf	26
3.2.2. Fehlen von Werten	26
3.2.3. Darstellung der Narcotrend-Werte	27
3.2.3.1. Narcotrend-Werte der Gesamtgruppe	27
3.2.3.2. Narcotrend-Indices der Einzelgruppen	28
3.2.4. Darstellung der BIS-Werte	29
3.2.4.1. BIS-Werte der Gesamtgruppe	29
3.2.4.2. BIS-Werte der einzelnen Gruppen	31
3.3. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert	32
3.4. Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk	33
3.5. Logistische Regressionsanalyse	34
3.6. Vitalwerte	38
3.7. Auftreten von intraoperativer Wachheit	38
<b>4. Diskussion</b>	<b>38</b>
4.1. Interpretation der Ergebnisse	38
4.2. Die Mittelwerte und Standardabweichungen	39
4.3. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert	40
4.4. Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk	43
4.5. Logistische Regressionsanalyse	45
4.6. Methodenkritik	48
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>48</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>51</b>
<hr/>	
<b>Danksagung</b>	<b>61</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>62</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ASA	Klassifikation der American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektral-Index
cm	Zentimeter
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	American Food and Drug Administration
Hz	Herz
kg	Kilogramm
kΩ	Kiloohm
LOC	Loss of consciousness, Verlust des Bewusstseins
mg	Milligramm
min	Minute
µg	10 <sup>-6</sup> Gramm
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NCT	Narcotrend
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
p	Signifikanzniveau
Pk	Vorhersagewahrscheinlichkeit
ROC	Return of consciousness, Wiedererlangen des Bewusstseins
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
sec	Sekunde
TIVA	Total intravenöse Anästhesie

## **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1: Einteilung intraoperativer Wachheit modifiziert nach Jones [23]
- Abbildung 2: Potentialentstehung durch neuronale Erregung
- Abbildung 3: Studienablauf
- Abbildung 4: Fragebogen nach Brice [6]
- Abbildung 5: Narcotrend-Werte der Gruppen I und II (gesamt)
- Abbildung 6: Narcotrend-Werte der Einzelgruppen
- Abbildung 7: BIS-Werte der Gruppen I und II (gesamt)
- Abbildung 8: BIS-Werte der Einzelgruppen
- Abbildung 9: Logistische Regressionanalyse für Narcotrend
- Abbildung 10: Logistische Regressionanalyse für BIS
- Abbildung 11: Logistische Regressionsanalyse eines hypothetischen, idealen Narkosetiefenmonitors

## **Tabellenverzeichnis**

- Tabelle 1: EEG-Frequenzbereiche [39]
- Tabelle 2: Narcotrend-Klassifikation und entsprechende Indexbereiche [58]
- Tabelle 3: BIS-Klassifikation und Indexbereiche [3]
- Tabelle 4: Medikamtenregime nach Gruppenzugehörigkeit
- Tabelle 5: Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs
- Tabelle 6: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert
- Tabelle 7: Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk und Standardfehler [1]
- Tabelle 8: Regressionskoeffizienten, Odds Ratio mit Wald-Test (Narcotrend)
- Tabelle 9: Regressionskoeffizienten, Odds Ratio mit Wald-Test (BIS)

## **1. Einleitung**

### **1.1. Fortschritt der Anästhesie**

Das Zeitalter der modernen Anästhesiologie begann 1846 durch W.T.G. Morton mit der ersten erfolgreichen Durchführung einer Äthernarkose [22]. Seither sind mehr als 150 Jahre vergangen und die Anzahl der Möglichkeiten und Methoden eine Allgemeinanästhesie durchzuführen und zu überwachen haben sich deutlich verfeinert. Dennoch gibt es bis heute keine etablierte Methode, die Tiefe einer Allgemeinnarkose exakt festzustellen.

Eine adäquate Messmethode für „Narkosetiefe“ zu finden ist Gegenstand zahlreicher Forschungen. Eine derartige Analyseverfahren würde durch bessere Einschätzung der Sedierungstiefe zu einer erheblichen Optimierung von Allgemeinanästhesien führen. Mit solch einer Entwicklung erhöhte sich u. a. die Patientensicherheit, da die Medikamentenapplikation gezielter durchgeführt und das Auftreten von Komplikationen verringert werden könnte.

Zu geringe Sedierungstiefe einerseits führt möglicherweise dazu, dass ein Patient intraoperative Wachheit erlebt, was bei einem Betroffenen nachfolgend zu gravierenden psychischen Problemen führen kann. Zu tiefe Narkose andererseits birgt erhöhte Risiken, wenn Anästhetika unnötig zu hoch dosiert werden und Patienten den erwünschten und unerwünschten Wirkungen der Medikamente ausgesetzt sind, wie z. B. Kreislaufsupprimierung mit nachfolgender Minderdurchblutung wichtiger Organe.

Wenn durch eine exakte Bestimmung der Sedierungstiefe zu tiefe Narkosen vermieden werden, könnte sich auch die Möglichkeit bieten Kosten einzusparen, z. B. reduzierte Personalkosten durch Verkürzung der Überleitungszeiten und minimierte Materialkosten durch geringeren Verbrauch von Medikamenten.

#### **1.1.1. Narkosemodelle**

Es existieren einige verschiedene theoretische Modelle über den Verlauf einer Narkose.

Bekannt ist die Einteilung der klassischen Äthernarkose nach Guedel im Jahr 1920 [20]. Die Klassifizierung erfolgt in vier Stadien: Analgesie und Amnesie, Exzitation,

chirurgische Toleranz und Asphyxie. Hierbei kommt es bei stärker werdendem Sedierungsgrad zu typischen Reaktionen und Verlust von körperlichen Fähigkeiten. Aus dem Jahr 1957 stammt das Schema von Woodbridge. Er zerlegt eine Narkose in vier Komponenten: sensorische Blockade, motorische Blockade, vegetative Reflexdämpfung und Bewusstseinsausschaltung [69]. Woodbridge legte damit den Grundstein für das Verständnis, dass eine Narkose aus der Summe verschiedener Komponenten resultiert.

Es gibt auch ein Modell, nach dem es keine Abstufung oder Variation in der Tiefe einer Allgemeinanästhesie gibt. Pry-Roberts postulierte 1987 ein „Alles-oder-Nichts“-Prinzip. Nach dem Überschreiten der Schwelle, an der Bewusstseinsverlust auftritt, herrscht kontinuierliche Narkose und Reflexantworten des Patienten werden unterdrückt, ebenso fehlt jede Erinnerung über den Zeitraum der Narkose [45].

Plomley definierte schon im Jahre 1847 den Begriff der „Narkosetiefe“ [63].

Seither wurden verschiedene Methoden geprüft, um den Grad einer Sedierung bestimmbar machen zu können. Dazu gehören unter anderem die Messung des Ösophagus-Verschluss-Drucks [64] und die Bestimmung der Herzfrequenz-Variabilität [61]. Allerdings war keiner dieser Parameter so zuverlässig, dass er im klinischen Alltag seinen Platz gefunden hätte.

Es wurden auch einige Score-Systeme entwickelt, mit denen versucht wird, die Sedierungstiefe zu quantifizieren. Einer davon ist der PTRS-Score (Pressure, Rate, Sweating, Tears) nach Evans [14]. Bei der Beurteilung von Sedierung mittels „Observer’s Assessment of Alertness/Sedation – Score“ (OAA/S) nach Chernik et al. werden motorische und verbale Reaktion, Gesichtszüge und Stellung der Lider beurteilt [8]. Dabei werden verschiedene klinische Parameter zusammengefasst, um mögliche Fehler bei der Betrachtung nur eines Parameters zu minimieren.

### **1.1.2. Klinische Überwachung**

Die heute übliche klinische Methode, um eine Allgemeinanästhesie individuell zu steuern, beruht auf der Überwachung des Verhaltens von Atmung, Blutdruck, Herzfrequenz, Herzrhythmus, Pupillenreaktion und Augenbewegungen, Schweiß- oder Tränensekretion oder Reflexverhalten (z. B. Kornealreflex).

Weitere Möglichkeiten um den Grad einer Narkose zu bestimmen, sind Bewegungsreaktionen auf einen Stimulus (z. B. Hautschnitt), das Befolgen einer Aufforderung (z. B. Händedruck durchzuführen) oder die retrospektive Befragung über postoperative Erinnerung.

Allerdings ist eine Quantifizierung der Narkosesituation durch diese unspezifischen Parameter nur eingeschränkt möglich und führt lediglich zu einer groben Einschätzung der hypnotischen Komponente [15,28,34,59,68].

Heutiger Standard ist die Anwendung von Kombinationsnarkosen mit einer Vielzahl von verschiedenen Substanzen. Viele der verwendeten Medikamente verändern allerdings durch ihr Wirkprofil spezifisch diejenigen Parameter, die zur klinischen Überwachung herangezogen werden könnten. Zum Beispiel verhindern kardiovaskulär wirksame Medikamente Kreislaufreaktionen (Betablocker), Muskelrelaxantien schränken die motorischen Funktionen ein, oder es wird Einfluss auf das vegetative Nervensystem eines Patienten genommen (Atropin).

Die Beurteilung der Sedierungstiefe wird also durch die Verwendung von verschiedenen Medikamenten, die zur Narkoseführung angewendet werden, erschwert.

Die individuellen und allgemeinen Körperreaktionen auf eine Allgemeinanästhesie, die damit verbundene Medikamentenverabreichung und die operative Manipulation, sind komplex. Die Beurteilung der Sedierungstiefe anhand der üblichen klinischen Parameter ist zum Teil nur schwer möglich oder führt zu Fehleinschätzungen.

Die Lösung wäre ein möglichst unabhängiger und exakter Parameter, der die Tiefe einer Narkose direkt und zeitnah bestimmen könnte.

Wegweisend erscheint die Beobachtung der Hirnfunktion [28,35,46], da das ZNS das vorwiegende Zielorgan vieler in der Anästhesie verwendeten Medikamente darstellt. Die Gehirnfunktion ist mit den zentralen Komponenten einer Allgemeinanästhesie (Hypnose, Analgesie und vegetative Funktionen) eng assoziiert.

## **1.2. Intraoperative Wachheit**

Der Begriff „Wachheit während Narkose“ beschreibt einen Grad von Bewusstsein, das in einer Periode auftritt, von der angenommen wird, der Patient befinde sich in Narkose [17,12].

Assoziiert mit intraoperativem Wachsein ist ein funktionierendes Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis. In diesem Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis sind die momentanen Wahrnehmungen einer Person umfassend enthalten [54].

Im Gegensatz dazu ist das Langzeitgedächtnis mit Erinnerung verknüpft. Intraoperative Wachheit kann also auch durchlebt werden, ohne dass sich der Betroffene später daran erinnert.

Der Zustand „Wachheit“ kann definiert werden als Wahrnehmen von Umwelt oder dem Befolgen von Aufforderungen [54]. Oft wird die einfache Aufforderung „Herr/Frau ..., bitte drücken Sie meine Hand“ verwendet. Befolgt der Patient die Aufforderung und drückt die Hand des Untersuchers, liegt Wachheit vor.

### **1.2.1. Einteilung intraoperativer Wachheit**

Ausreichend tiefe Narkose sollte jeden unvollständigen Bewusstseinsverlust ausschließen. Jones beschreibt verschiedene Stufen intraoperativer Wachheit [23].

Explizite Wahrnehmung in der Stufe 4 bedeutet, dass ein Patient, postoperativ befragt, bewusste Gedächtnisinhalte über Zeitpunkte während der Narkose besitzt und sich an diese spontan erinnern kann.

In der Stufe 3 hingegen wird implizite Erinnerung beschrieben. Der Patient besitzt zwar Gedächtnisinhalte aus der Zeit der Narkose, kann diese jedoch nicht spontan abrufen. Diese Form der Erinnerung ist unbewusst.

In der Stufe 2 wird Wachheit ohne Erinnerung beschrieben, das heißt, der Patient erlebt eine Episode intraoperativer Wachheit, es bleibt allerdings keinerlei Erinnerung (bewusst oder unbewusst) zurück.

In der Stufe 1 findet keine Wachheit statt, dieses Stadium ist das eigentliche Ziel einer Narkose.

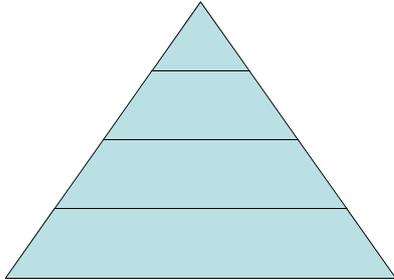
Stufe 4	Wachheit mit expliziter Erinnerung	<p>oberflächliche Narkose</p>  <p>tiefe Narkose</p>
Stufe 3	Wachheit mit impliziter Erinnerung	
Stufe 2	Wachheit ohne Erinnerung	
Stufe 1	keine Wachheit	

Abbildung 1: Einteilung intraoperativer Wachheit modifiziert nach Jones [23]

Sowohl explizite (bewusste) als auch implizite (unbewusste) intraoperative Wachheit können für einen Betroffenen nachhaltige Folgen haben. Aus der Untersuchung und Befragung von Patienten, die derartige Gedächtnisinhalte haben, ist bekannt, dass negative Folgen Schlafstörungen, (Alp)träume, Ängstlichkeit und Flashbacks (plötzliches Wiedererleben der Situation) sein können [9,48,54], die zum Teil als sehr unangenehm geschildert werden.

### 1.2.2. Häufigkeit intraoperativer Wachheit

Zur Häufigkeit für das Auftreten intraoperativer Wachheit gibt es eine große multizentrisch durchgeführte Studie von Sandin et al. im Jahr 2000 [50].

Darin wurden insgesamt 11785 Patienten nach einem Eingriff unter Allgemeinanästhesie nach Erinnerung an intraoperative Wachheit standardisiert befragt. Die Befragung wurde unmittelbar nach dem Verlassen des Aufwachraumes

nach der Operation, ein bis drei Tage nach dem Eingriff und sieben bis vierzehn Tage nach der Operation durchgeführt.

0,18% der Patienten, denen ein Muskelrelaxans verabreicht wurde, erinnerten sich an intraoperative Wachheit. Patienten, die kein Muskelrelaxans bekamen zeigten zu 0,10% Erinnerung an intraoperative Wachheit. Bei Verwendung von Muskelrelaxantien ist das Risiko postoperativer Erinnerung an Wachheit demzufolge höher als bei nicht relaxierten Patienten [50].

### 1.3. EEG

Die Elektroenzephalographie ist eine diagnostische Methode, bei der die Neuronenaktivität, vorwiegend der Hirnrinde, erfasst wird. Es werden Summenaktionspotentiale von Neuronenverbänden als Potentialschwankungen des Gehirns erfasst und verstärkt. Die Ableitung erfolgt hierbei über Kopfhautelektroden, die an definierten Positionen angebracht werden.

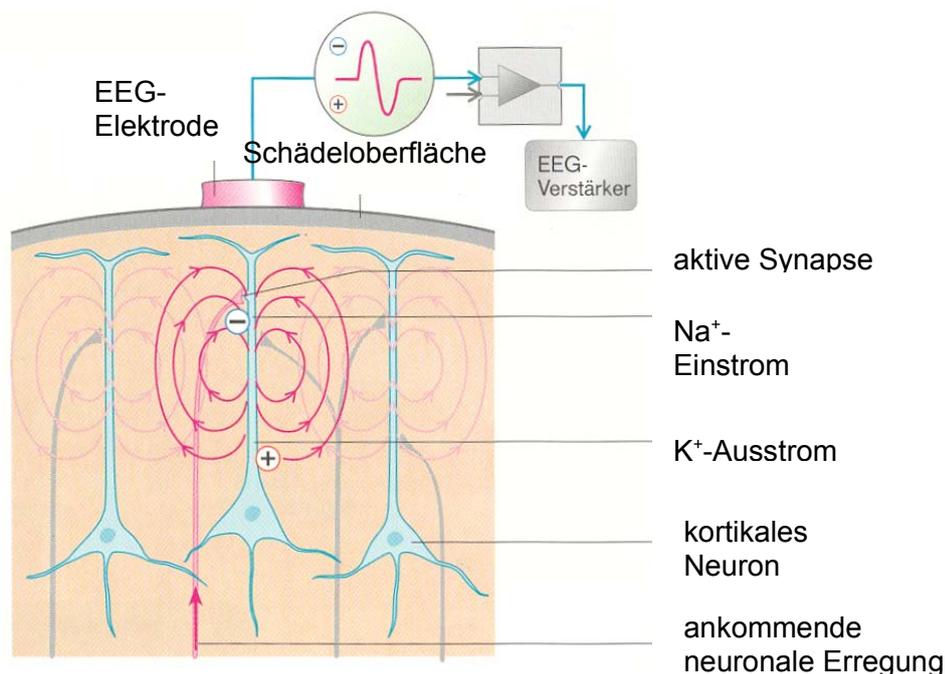


Abbildung 2: Potentialentstehung durch neuronale Erregung modifiziert nach Pape [43]

Das Gehirn besitzt eine spontane elektrische Aktivität, die anhand von Frequenz und Amplitudengröße charakterisiert werden kann.

Alpha-Wellen	8 – 12 Hz
Beta-Wellen	13 – 30 Hz
Theta-Wellen	4 – 7 Hz
Delta-Wellen	0,5 – 3 Hz

Tabelle 1: EEG-Frequenzbereiche [33]

Im Schlaf findet man eher niedrig frequente Schwingungsmuster, während bei Aufmerksamkeit und geistiger Aktivität tendenziell höhere Frequenzen gefunden werden.

Dass Narkose die Gehirnaktivität beeinflusst, beschrieb Berger [5] im Jahr 1931. Gibbs zeigte 1937, dass ebenso verschiedene Medikamente Einfluss auf das EEG nehmen [18].

Die Beurteilung eines Nativ-EEG ist wegen seiner Komplexität allerdings sehr schwer durchführbar und damit zur Routinebestimmung der Narkosetiefe nicht verwendbar [34]. Erst nachdem ein Nativ-EEG verschiedenen mathematischen Verfahren unterzogen ist, wird das komplexe Muster auf wenige Parameter reduziert und somit für den Klinikalltag verwendbar.

Hauptbestandteil der mathematischen Berechnung ist die Fourieranalyse, genauer die Fast-Fourier-Transformation FFT, welche einen schnelleren Algorithmus zur Berechnung beinhaltet. Es liegt die Theorie zugrunde, dass jede periodische Funktion als (unendliche) Summe von Kosinus- und Sinusfunktionen mit verschiedener Frequenz und Amplitude dargestellt werden kann.

Da diese Forderung auch für nicht-periodische, endliche Signale gilt, kann die Fourieranalyse auch für EEG-Ableitungen angewendet werden: Jedes EEG setzt sich aus einer Vielzahl von statistisch unabhängigen Komponenten von Sinuswellen zusammen [46].

Ein EEG Power-Spektrum wird erzeugt, indem man ein EEG in einzelne Sinuswellen unterschiedlicher Frequenzbereiche aufteilt und deren relative Anteile am Gesamtspektrum berechnet [35].

Kenngrößen dieses Verfahrens sind die Mediane Power Frequenz MPF (diejenige Frequenz, unterhalb der 50 % der Gesamtleistung liegen) und die Spektrale Eckfrequenz (Frequenz, die 90 bzw. 95 % der Gesamtleistung umfasst).

Es existieren weitere Möglichkeiten, mit EEG-Parametern die Narkosetiefe zu überwachen. Dies sind beispielsweise die Bestimmung von Akustisch Evozierten Potentialen (AEP). Dabei wird die kortikale Reizverarbeitung im Temporallappen zu einem definierten Zeitpunkt nach einem akustischen Signal registriert [30]. Möglich ist auch die Bestimmung der Entropie, die ein Maß für die Regelmäßigkeit eines Signals darstellt. Auf das EEG angewendet, scheint sie dazu geeignet, den Narkoseverlauf zu beschreiben [7].

### **1.3.1. Narcotrend®**

Der Narcotrend (Version 4.0; MT Monitor Technik, Bad Bramstedt) erhielt im September 2004 die Zulassung zur Messung der Narkosetiefe der FDA (American Food and Drug Administration) [66]. Der Monitor leitet per Oberflächenelektroden ein Nativ-EEG vom Patienten ab. Das Gerät führt eine automatische Interpretation der Daten durch. Die Grundlagen dieses Verfahrens stammen laut Hersteller aus der Schlafklassifikation. Zunächst werden die abgeleiteten Schwingungen mittels Fourieranalyse in seine zugrunde liegenden Einzelschwingungen zerlegt. Anschließend ist die Darstellung als Leistungs- oder Powerspektrum möglich [58]. Der genaue Berechnungsalgorithmus ist urheberrechtlich geschützt und nicht veröffentlicht. Der Narcotrend-Monitor errechnet online das momentan vorliegende Narkosestadium und liefert einen speziellen, ganzzahligen Index-Wert, der einem bestimmten Stadium zugeordnet werden kann. Die Interpretation des Narcotrend-Index ist in der nachfolgenden Tabelle erläutert.

	<b>Narcotrend- Stadium</b>	<b>Narcotrend-Index</b>
<b>Wachheit</b>	A	100-95
<b>Müdigkeit/Sedierung</b>	B <sub>0</sub>	94-80
	B <sub>1</sub>	
	B <sub>2</sub>	
<b>Oberflächliche Anästhesie</b>	C <sub>0</sub>	79-65
	C <sub>1</sub>	
	C <sub>2</sub>	
<b>Allgemeinanästhesie</b>	D <sub>0</sub>	64-37
	D <sub>1</sub>	
	D <sub>2</sub>	
<b>Tiefe Allgemeinanästhesie</b>	E <sub>0</sub>	36-13
	E <sub>1</sub>	
	E <sub>2</sub>	
<b>Burst-Suppression-EEG bis Nulllinie</b>	F <sub>0</sub>	12-0
	F <sub>1</sub>	

Tabelle 2: Narcotrend-Klassifikation und entsprechende Indexbereiche [58]

Eine ausreichende Narkosetiefe für Allgemeinanästhesie soll demzufolge ab einem Index von 64 und kleiner erreicht sein.

### 1.3.2. Bispektral Index®

Der BIS (Bispektral Index) ist ein multifaktorieller EEG-Parameter. Der BIS-Wert ist eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100. Ein wacher Patient hat einen BIS zwischen 90 und 100, um einen BIS von 0 zu erhalten, muss vollständige kortikale Suppression vorliegen. Für eine klinisch ausreichend tiefe Narkose wird der Bereich von 60 bis 40 empfohlen [3].

<b>Stadium</b>	<b>Bispektral-Index</b>
<b>Wachheit</b>	
<i>Reaktion auf Ansprechen in normaler Lautstärke</i>	100-80
<i>Reaktion auf Ansprechen mit lauter Stimme oder Berührung bzw. leichtem Anstoßen der Schulter</i>	80-60
<b>Allgemeinanästhesie</b>	60-40
<b>Tiefe Allgemeinanästhesie</b>	40-20
<i>„Burst suppression“</i>	20-0
<b>Isoelektrische Linie im EEG</b>	

Tabelle 3: BIS-Klassifikation und Indexbereiche übersetzt nach [3]

Berechnet wird der BIS in dieser Studie durch den Aspect-Monitor A 2000 (Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA), der im Oktober 1996 als erstes Verfahren zur Messung der Narkosetiefe die Zulassung der FDA (American Food and Drug Administration) bekam [67]. Der Index wird ebenso online berechnet mit Hilfe konventioneller EEG-Analysemethoden (Fast-Fourier-Analyse (FFT), Spektralanalyse, Burst-Suppression-Verhältnis), kombiniert mit Bispektral-Parametern.

Dabei sind allerdings der genaue Algorithmus der Berechnung patentrechtlich geschützt und von der Firma Aspect Medical nicht komplett veröffentlicht. Bekannt sind lediglich Subkomponenten der Berechnung [46].

#### 1.4. Fragestellung

Eine Korrelation zwischen der hypnotischen Komponente einer Narkose und dem BIS konnte durch zahlreiche Studien belegt werden [15, 19, 60, 70].

Dabei scheint der BIS einigen Untersuchungen zufolge auch anderen EEG-Parametern in der Messung der Narkosetiefe überlegen zu sein [11, 19].

Bei einer Untersuchung zu intraoperativer Wachheit konnte gezeigt werden, dass bei einem BIS unter 60 das Risiko einer intraoperativen Wachheit äußerst gering ist [38].

Jedoch existieren ebenso Studien, in denen Wachheit auch bei einem BIS unter 60 vorkommt. In einer Untersuchung von Schneider et al. trat in neun von 80 Fällen intraoperative Wachheit bei einem BIS kleiner als 60 auf [55]. Ebenso beschreibt Myles et al. das Auftreten von intraoperativer Wachheit mit Erinnerung trotz eines adäquaten BIS [42].

Auch für den Narcotrend existieren etliche Studien, die die Validität des Gerätes zeigen sollen. Der Narcotrend ist für verschiedene Medikamentenkombinationen getestet [32, 58]. Es wurde dargestellt, dass mit Hilfe des Narcotrend Aufwachzeiten reduziert und Medikamente eingespart werden konnten [31]. Allerdings überwiegen darunter Studien, in denen nicht mit klinischen Endpunkten gearbeitet wird. Kreuer et al. untersucht beispielsweise Narcotrend-Werte zu Zeitpunkten mit definierten endexpiratorischen Konzentrationen von Narkosegas [32].

Mit der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, inwieweit der Narcotrend mit der hypnotischen Komponente einer Allgemeinanästhesie am Übergang zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit korreliert. Hierzu wird die Fähigkeit des Index betrachtet, zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit eines Patienten zu unterscheiden. Dies soll im direkten Vergleich zum BIS stattfinden.

Beiden Monitoren (Narcotrend 4.0 und Aspect 2000) wird dazu der gleiche EEG-Datensatz zur Analyse vorgespielt.

## **2. Patienten und Methode**

### **2.1. Genehmigung der Studie**

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München stimmte der Durchführung der Studie zu.

Es werden 40 erwachsene Patienten in die Studie aufgenommen. Alle Personen geben nach ausführlicher Aufklärung über die Messungen ihre schriftliche Einverständnis zur Teilnahme.

## 2.2. Patientenauswahl

### 2.2.1. Einschlusskriterien

Die Studienteilnehmer sind Patienten, die sich am Klinikum rechts der Isar einem elektiven chirurgischen Eingriff unterzogen haben. Der Eingriff schließt die Indikation zu einer Allgemeinanästhesie mit endotrachealer Intubation mit ein. Die Patienten sollen über 18 Jahre alt und deren körperlicher Allgemeinzustand nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) [2, 27] mit 1 bis 3 einzustufen sein.

### 2.2.2. Ausschlusskriterien

Patienten, die unter Behandlung mit zentral wirksamen Medikamenten stehen, werden nicht aufgenommen. Zusätzlich ist eine bestehende Schwangerschaft ein Ausschlusskriterium, genauso wie neurologische oder psychiatrische Erkrankungen. Ebenfalls ausgeschlossen werden Patienten, bei denen eine Ileuseinleitung indiziert ist. Eine bekannte Unverträglichkeit oder eine bestehende Kontraindikation gegen eines der verwendeten Medikamente führt zum Ausschluss aus der Studie.

## 2.3. Randomisierung

Die Patienten werden in zwei Gruppen randomisiert. Jede Gruppe besteht aus jeweils 20 Patienten. Die Zugehörigkeit in eine solche Gruppe bestimmt das Medikamentenregime. In der Gruppe 1 erfolgt die Anästhesie mit Sevofluran und Remifentanil, der Gruppe 2 wird Propofol und Remifentanil verabreicht.

Gruppe I (n=20)	Sevofluran + Remifentanil
Gruppe II (n=20)	Propofol + Remifentanil

Tabelle 4: Medikamentenregime nach Gruppenzugehörigkeit

## 2.4. Medikamente

Es werden die Anästhetika Sevofluran (Sevorane<sup>®</sup>, Abott) und Propofol (Disoprivan<sup>®</sup>, Fresenius) je nach Gruppenzugehörigkeit verwendet.

Die Dosierung des Opioids Remifentanil (Ultiva<sup>®</sup>, GlaxoWellcome) beträgt bei allen Patienten mindestens  $0,2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ . Zur Intubation wird allen Patienten das Muskelrelaxans Succinylcholin (Lysthenon<sup>®</sup>, Nycomed)  $1,0 \text{ mg kg}^{-1}$  verabreicht.

## 2.5. Tunstalls „isolierte Unterarmtechnik“ [65]

Tunstalls Methode ist ein klinisches Verfahren zur Erfassung intraoperativer Wachheit. Mithilfe einer Blutdruckmanschette wird am Unterarm eines Patienten eine Blutsperre angelegt. Damit ist der distale Teil der Extremität von der Blutzirkulation des restlichen Körpers abgeschnitten.

Die intravenöse Applikation der Anästhetika und des Muskelrelaxans finden vorzugsweise an der kontralateralen Extremität oder proximal der stauenden Manschette statt. Nachdem in der Manschette ein Druck erzeugt wird, der größer ist als der systolische Blutdruck des Patienten, wird das Muskelrelaxans verabreicht. Die Blutsperre verhindert das Eindringen des Medikaments in den Unterarm-Hand-Bereich. Somit behält der Patient für gewisse Zeit trotz Muskelrelaxierung des restlichen Körpers die Fähigkeit seine Hand zu bewegen.

## 2.6. Vitalparameter

Das Monitoring beinhaltet eine Standardüberwachung, bestehend aus automatischer nicht-invasiver Blutdruckmessung, 3-Kanal-EKG und Pulsoxymetrie.

Mittels Kapnometrie wird der endexpiratorische  $\text{CO}_2$ -Partialdruck gemessen. Weitere überwachte Parameter sind Atemfrequenz, Atemzugvolumen, Atemminutenvolumen, Beatmungsdrücke sowie die inspiratorischen und expiratorischen  $\text{O}_2$ -,  $\text{CO}_2$ - und in der Gruppe 1 die Sevoflurankonzentrationen.

Die Vitalparameter werden mit einem AS/3<sup>®</sup>-Monitor (Datex Ohmeda, Helsinki, Finnland) gemessen und parallel zur EEG-Registrierung auf einen Datenerfassungsrechner übertragen.

## 2.7. Messung der Hirnrindenaktivität

### 2.7.1. Ableitung und Aufzeichnung des EEG

Die Ableitung der Hirnrindenaktivität erfolgt mit einem Zwei-Kanal-EEG.

Die Elektrode AT1 wird an der linken Schläfenregion positioniert, zwischen dem Oberrand des linken Ohres und dem linken äußeren Augenwinkel auf dem Os zygomaticum.

Für die Elektrode M2 wird die Region des rechten Processus mastoideus gewählt. Fpz ist der Ableitungsort der Referenzelektrode und über F7 erfolgt die Erdung. Beide Elektroden werden dem internationalen „Ten-Twenty-System“ [41] entsprechend positioniert.

Die Haut an den gewählten Arealen wird mit Wundbenzin entfettet. Anschließend werden die mit Elektrodengel versehenen ZipPrep<sup>®</sup>-Klebelektroden (Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA ) mit Ag/AgCl-Sensoren angebracht.

Die Impedanzen für alle angelegten Ableitungselektroden werden unter 5 k $\Omega$  gehalten.

Zunächst erfolgt die Aufzeichnung der abgeleiteten Daten mit einem speziellen EEG/AEP-Monitor [25]. Das EEG wird hiermit kontinuierlich digitalisiert und mit einer Frequenz von 1000 Hz auf dem Datenerfassungsrechner gespeichert.

Auch demographische Angaben und weitere, diskontinuierlich erhobene Daten oder Zusatzinformationen, beispielsweise die Verabreichung zusätzlicher Medikamente, Beobachtungen, Reaktionen des Patienten oder zusätzliche Manipulationen usw., werden in standardisierter Form in den Rechner manuell eingegeben und dort zeitlich synchronisiert mit den erhobenen Messwerten gespeichert.

Solche manuelle Eingaben erfolgen auch wenn der Bewusstseinsstatus eines Patienten sich ändert.

Festgestellt werden Bewusstseinsänderungen durch die Reaktion des Patienten auf die Aufforderung die Hand des Untersuchers zu drücken. Wenn der Patient diese Reaktion beim Einleiten der Narkose erstmals nicht mehr zeigt, wird „LOC“ (loss of consciousness) also der Verlust des Bewusstseins notiert. „ROC“ (return of

consciousness) wird erreicht, wenn der Patient das Bewusstsein wiedererlangt und der Aufforderung die Hand zu drücken wieder nachkommt.

### **2.7.2. Berechnung des Index**

In einem zweiten Schritt werten die Monitore Narcotrend 4.0 (MT Monitor Technik, Bad Bramstedt) und Aspect 2000 (Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA) das Zwei-Kanal-EEG aus und errechnen Narcotrend- und BIS-Index.

Hierzu werden die zunächst digital gespeicherten EEG-Daten in analoge Signale konvertiert und diese dem jeweiligen Monitor vorgespielt. Dieser kann somit Indexwerte eines Roh-EEG berechnen, so wie er es auch während der direkten Anwendung am Patienten tun würde [33].

Es findet zudem eine Filterung des Frequenzbereichs statt, mit einem Tiefpass von 400 Hz und einem Hochpass von 0,5 Hz.

## **2.8. Versuchsablauf**

### **2.8.1. Vorbereitung**

Die Patienten erhalten keine Prämedikation vor dem Eingriff. Im Narkoseeinleitungsraum werden die üblichen Maßnahmen zur Vorbereitung einer Allgemeinanästhesie getroffen. EKG, Pulsoxymeter und Blutdruckmanschette werden angebracht. Die Patienten bekommen einen peripher-venösen Zugang gelegt und es wird die Infusion mit Ringer-Lactat begonnen.

Es werden EEG-Elektroden an den entsprechenden, bereits beschriebenen Stellen angebracht.

## 2.8.2. Narkoseeinleitung

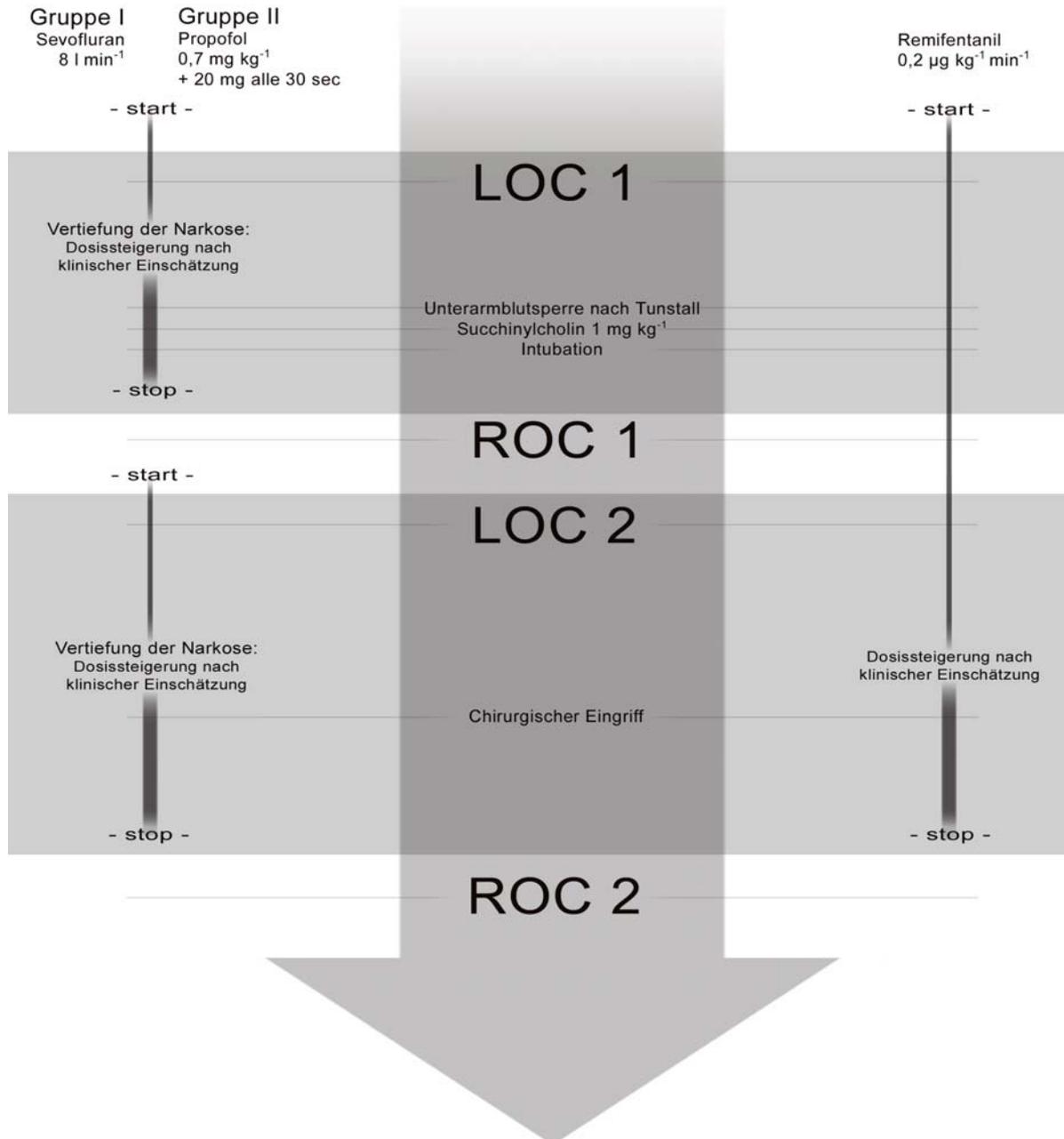


Abbildung 3: Studienablauf

Mit der intravenösen Verabreichung von Remifentanil in der Dosierung  $0,2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$  über einen Perfusor beginnt die Narkoseeinleitung. Die Patienten werden mit

100% Sauerstoff präoxygeniert und nach Aussetzen der Spontanatmung mit Maske beatmet.

Alle 30 Sekunden werden die Patienten aufgefordert, die Hand des Untersuchers zu drücken. Um das Antwortverhalten zu bestätigen, wird die Bitte unmittelbar noch einmal wiederholt.

In der Gruppe 1 wird das Anästhetikum Sevofluran per inhalationem in reinem Sauerstoff über eine Beatmungsmaske mit einem Frischgasfluss von 8 l/min verabreicht und in der Gruppe 2 wird Propofol initial mit  $0,7 \text{ mg kg}^{-1}$  appliziert und anschließend alle 30 Sekunden weitere 20 mg intravenös gegeben.

Wenn der Patient das Handdrücken erstmals nicht mehr ausführt ist Bewußtseinsverlust 1 (loss of consciousness 1, LOC1) erreicht. An diesem Punkt wird die Narkose mit zusätzlicher Gabe von Propofol oder Sevofluran vertieft und die Patienten mit Maske beatmet.

Am rechten Unterarm wird nun mit Hilfe einer Blutdruckmanschette, die über den systolischen Blutdruck aufgepumpt wird, eine Blutsperre angelegt, um Tunstalls isolierte Unterarmtechnik [65] anzuwenden. Es wird in Vorbereitung auf die Intubation, Succinylcholin in der Dosierung  $1,0 \text{ mg kg}^{-1}$  verabreicht und der Patient anschließend intubiert und beatmet.

Die Verabreichung von Remifentanil wird fortgeführt, jedoch die Gabe der Anästhetika Propofol und Sevofluran unterbrochen. Die Narkosetiefe wird somit reduziert und die Reaktion des Patienten auf die Aufforderung die Hand zu drücken, erwartet. Beim Reagieren des Patienten wird das Wiedererlangen der Wachheit des Patienten als Zeitpunkt ROC 1 (return of consciousness 1) notiert.

Die Anästhetikaverabreichung wird fortgeführt und beim erneuten Verlust der Reaktion LOC 2 (loss of consciousness 2) festgehalten.

### **2.8.3. Operation und Narkoseausleitung**

Nun erfolgt der chirurgische Eingriff. Die Opioidgabe wird hierzu fortgesetzt. Die Narkose läuft als total intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol oder als balanzierte Form mit Sevofluran weiter. Die Dosierung wird dem klinischen Bedarf angepasst.

Nach Beendigung der chirurgischen Arbeit beginnt die Ausleitungsphase. Die Medikamentenzufuhr wird gestoppt und der Patient wiederum alle 30 Sekunden aufgefordert die Hand des Untersuchers zu drücken. Als die Reaktion des Patienten erfolgt, ist ROC 2 (return of consciousness 2) erreicht. Nach dem vollständigen Erwachen ist die Untersuchung hiermit beendet. Der Patient wird in einem Aufwachraum weiter regelgerecht überwacht.

Postoperativ werden mit Hilfe eines strukturierten Interviews nach Brice und Kollegen [6] die Patienten zu intraoperativer Wachheit befragt (Abbildung 4). Nach 48 Stunden wird dieses Interview nochmals wiederholt.

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 der Operation?
5. Was war das Unangenehmste im Zusammenhang mit Ihrer Operation?

Abbildung 4: Fragebogen nach Brice [6]

## 2.9. Statistische Auswertung der Ergebnisse

Für den Vergleich der Gruppen werden je nach Indikation t-Tests für verbundene bzw. unverbundene Stichproben angewendet. Das zweiseitige Signifikanzniveau beträgt 0,05. Es kommen auch der Chi-Quadrat-Test, der exakte Test nach Fisher [26] und der Wald-Test für die Logistische Regressionsanalyse zur Anwendung. Je nach Indikation und Fragestellung erfolgte eine Bonferroni-Adjustierung des Signifikanzniveaus.

Stetige Merkmale werden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt [1].

Zu den von den Herstellern angegebenen Schwellenwerten werden Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver und negativ prädiktiver Vorhersagewert berechnet.

Die Datenerhebung und deskriptive Statistik wird mit Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA) ausgeführt. Statistische Tests werden mit Hilfe von SPSS (SPSS INC, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_k$  wird für jeden der Monitore bestimmt, um die Validität der Indexsysteme bewerten und um beide Monitore untereinander vergleichen zu können [62]. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_k$  wird zusammen mit dem Standardfehler angegeben. Die Berechnung der  $P_k$ -Werte geschieht mit einem ExcelMakro (PDKMACRO), das von Warren D. Smith zur Verfügung gestellt wird [62].

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Untersuchung des Patientenkollektivs**

Insgesamt werden 40 Patienten, die sich einem chirurgischen Wahleingriff in Allgemeinanästhesie unterziehen, in die Studie aufgenommen. Das Patientenkollektiv wird auf zwei Gruppen mit unterschiedlichem Medikamentenregime verteilt. Beide Gruppen bestehen aus jeweils 20 Teilnehmern.

43 Jahre beträgt das mittlere Lebensalter aller Teilnehmer, die Standardabweichung 14 Jahre. In der Gruppe I ist das mittlere Lebensalter  $45 \pm 15$  Jahre (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung), in der Gruppe II  $42 \pm 14$  Jahre. Ein t-Test für unabhängige Stichproben zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p=0,575$ ).

Der Mittelwert der gemessenen Körpergrößen beläuft sich auf 173 cm mit einer Standardabweichung von 9 cm. Im Einzelnen ist die mittlere Größe der Gruppe I  $172 \text{ cm} \pm 7 \text{ cm}$ , in der Gruppe II  $173 \text{ cm}$  mit einer Standardabweichung von 11 cm. Ein t-Test für unabhängige Stichproben ergibt bei einem  $p$ -Wert von 0,879 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Das mittlere Körpergewicht beträgt 75 kg, die Standardabweichung hierbei ist 13 kg. In den beiden Gruppen zeigt sich folgende Verteilung: Gruppe I: 77 kg  $\pm$  14 kg, Gruppe II: 74 kg  $\pm$  13 kg. Dies bedeutet gemäß eines t-Tests für unabhängige Stichproben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p=0,490$ ).

	<b>Gruppe I</b> Sevofluran (n=20)	<b>Gruppe II</b> Propofol (n=20)	<b>Gesamt</b> (n=40)
<b>Alter</b> (MW $\pm$ SD) [a]	45 $\pm$ 15	42 $\pm$ 14	43 $\pm$ 14
<i>t-Test</i>	$p=0,575$		
<b>Körpergröße</b> (MW $\pm$ SD) [cm]	172 $\pm$ 7	173 $\pm$ 11	173 $\pm$ 9
<i>t-Test</i>	$p=0,879$		
<b>Körpergewicht</b> (MW $\pm$ SD) [kg]	77 $\pm$ 14	74 $\pm$ 13	75 $\pm$ 13
<i>t-Test</i>	$p=0,490$		
<b>Geschlecht</b> (weiblich/männlich)	8/12	9/11	17/23
<i>Chi-Quadrat Test n. Pearson</i>	$p=1,0$		
<b>ASA</b> (1/2)	14/6	12/8	26/14
<i>Exakter Test nach Fisher</i>	$p=0,741$		

Unterschied signifikant\*:  $p<0,05$

Unterschied nicht signifikant:  $p>0,05$

Tabelle 5: Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs

Insgesamt nehmen mehr Männer als Frauen an der Studie teil, die Gesamtzahl der Frauen ist 17 und die der Männer 23. Der Gruppe I sind 8 Frauen und 12 Männer zugeteilt, der Gruppe II 9 Frauen und 11 Männer. Der Gruppenvergleich findet hier mit einem Chi-Quadrat-Test nach Pearson statt, er zeigt keine signifikanten Unterschiede.

Bezüglich der ASA-Klassifikation [2, 27] verteilen sich die Patienten folgendermaßen: In der Gruppe I finden sich 14 Patienten, die nach ASA 1 eingruppiert werden und 6 Patienten nach ASA 2. In der Gruppe II sind es 12 Patienten nach ASA 1 und 8 Patienten, die nach ASA 2 klassifiziert werden. Für das komplette Kollektiv zeigt sich eine Verteilung von 26 ASA 1-Patienten und 14 ASA 2-Patienten. Der exakte Test nach Fisher ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

### **3.2. Narcotrend®- und BIS®-Werte**

#### **3.2.1. Zeitlicher Verlauf**

Zur Auswertung der Studie werden Indexwerte herangezogen, die nicht exakt am Wechsel des Bewusstseinsstatus erhoben, sondern 30 sec nach dem Verlust bzw. Wiedererlangen des Bewusstseins festgestellt werden. Diese Werte kombiniert man für die Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_k$  und der logistischen Regressionsanalyse mit den Indexwerten, die jeweils vor der Änderung des Bewusstseinsstatus erhoben werden.

Durch die um 30 sec verzögerte Erhebung der Indexwerte soll ein Ausgleich für mögliche längere Berechnungszeiträume der Indexwerte erfolgen.

#### **3.2.2. Fehlen von Werten**

Zu manchen Zeitpunkten zeigen der Narcotrend 4.0 bzw. Aspect 2000 statt den berechneten Indexwerten nur die Angabe „Artefakt“ an. In diesen Fällen wird jeweils der erste Messwert verwendet, der nach einem Intervall nicht erfolgter Messung erhoben werden kann.

Beim Narcotrend beträgt dieser Ausfall 36 von insgesamt 160 Indexwerten. Dies bedeutet eine Ausfallquote von 22,5 %. Davon können 29 Werte ersetzt werden. In 7 Fällen allerdings ist die Zeitdauer der fehlenden Indexberechnung so lang ( $\geq 10$  min), dass kein Indexwert in die Bewertung mit einbezogen wird.

Die Ausfallquote beim Aspect 2000 für die Erhebung des Bispektral Index beläuft sich auf 2 von 160 Messwerten, dies entspricht einem Anteil von 1,25 %.

### 3.2.3. Darstellung der Narcotrend®-Werte

#### 3.2.3.1. Narcotrend-Werte der Gesamtgruppe

Die Graphik stellt NCT-Werte zu denjenigen Zeitpunkten dar, an denen ein Wechsel des Bewusstseinszustands stattfindet. Die Darstellung entspricht der zeitlichen Abfolge im Studienprotokoll: Verlust des Bewusstseins (LOC 1), Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC 1), anschließend die erneute Vertiefung der Narkose mit wiederholtem Bewusstseinsverlust (LOC 2) und das endgültige Erwachen (ROC 2). Alle Werte sind um 30 sec zeitkorrigiert und es werden jeweils die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) dargestellt.

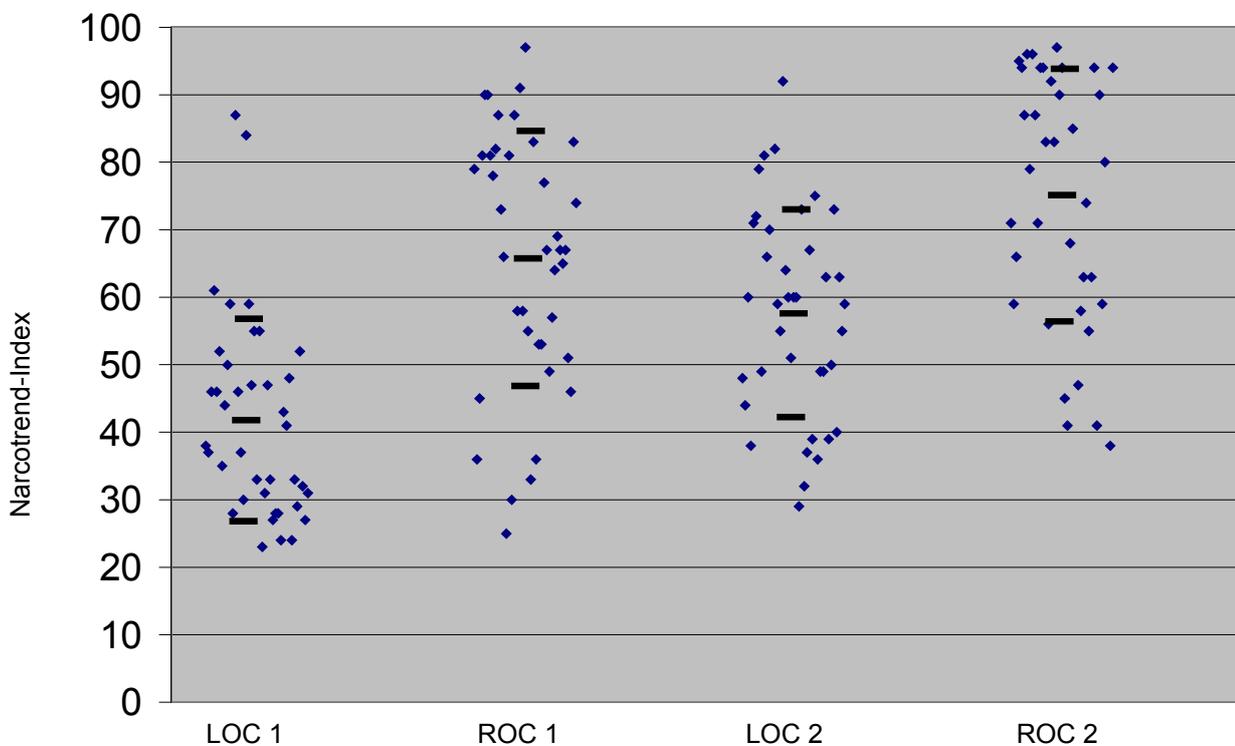
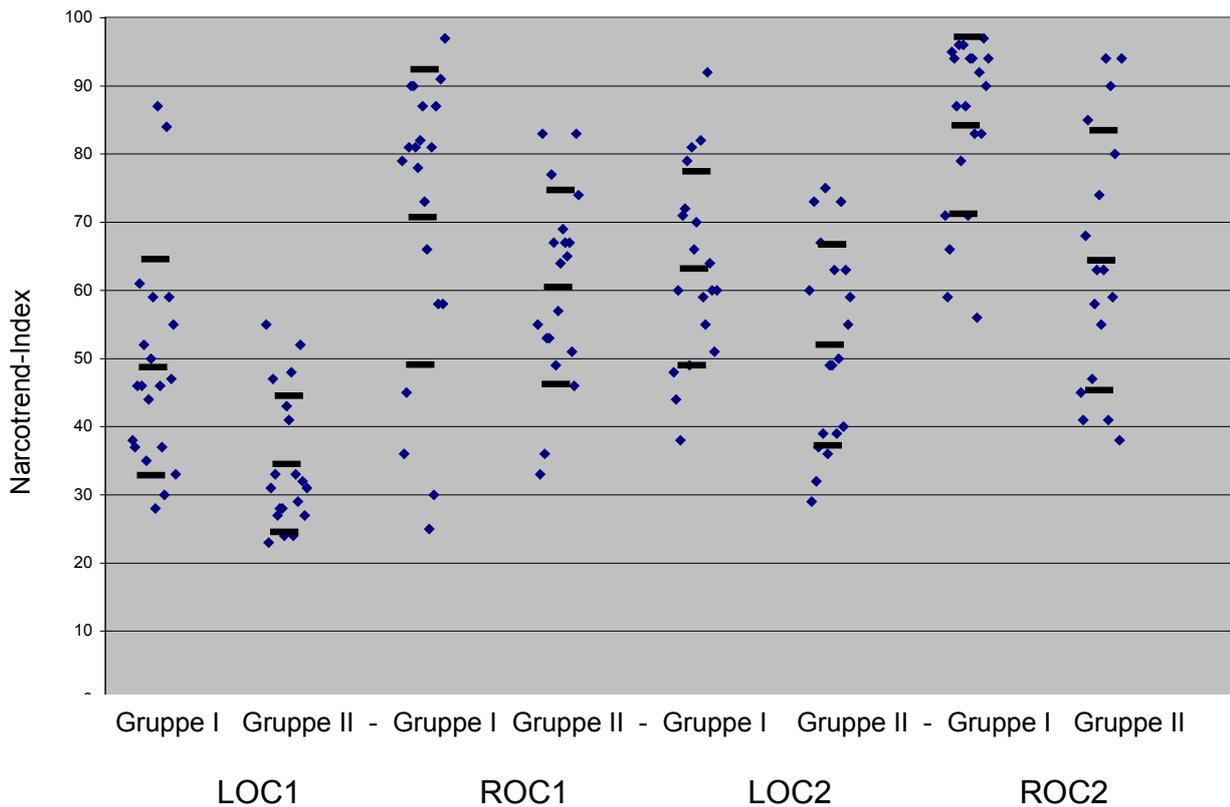


Abbildung 5: Narcotrend-Werte der Gruppen I und II (gesamt)

Am ersten Bewusstseinsverlust LOC 1 zeigt der Narcotrend-Monitor  $42 \pm 15$  (MW  $\pm$  SD). Beim Wiedererwachen wird in der Gesamtgruppe als Mittelwert 66 festgestellt und die Standardabweichung beträgt 19. Beim Messpunkt LOC 2 ergibt die Berechnung  $58 \pm 15$  und am Punkt ROC 2  $75 \pm 19$ .

Hierbei zeigt ein t-Test für abhängige Stichproben einen signifikanten Unterschied zwischen Narcotrend-Werten zum Zeitpunkt LOC 1 im Vergleich zu LOC 2 ( $p < 0,001$ ), sowie bei ROC 1 im Vergleich zu ROC 2 ( $p = 0,020$ ). Bei der Betrachtung der gesamten Indexwerte bei Bewusstseinsverlust (LOC) gegenüber Indexwerten bei Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC) wird ebenfalls ein signifikanter Unterschied festgestellt ( $p < 0,001$ ).

### 3.2.3.2. Narcotrend-Indices der Einzelgruppen



Gruppe I: Sevofluran+Remifentanil

Gruppe II: Propofol + Remifentanil

Abbildung 6: Narcotrend-Werte der Einzelgruppen

49 ± 16 (MW ± SD) ergibt die Narcotrend-Messung an LOC 1 in der Gruppe I. In der Gruppe II liegen die Werte bei 35 ± 10. Beim ersten Wiedererwachen bei ROC 1 wird in der Gruppe I ein Mittelwert von 71 ± 22 gemessen und in der Gruppe II von 60 ± 14. Zum Zeitpunkt LOC 2 beträgt der Narcotrend-Index in der Gruppe I als Mittelwert 63 ± 14. In der Gruppe II ergibt sich 52 ± 15. Beim zweiten Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC 2) wird in der Gruppe ein Mittelwert von 84 ± 13 und in der Gruppe II von 64 ± 19 berechnet.

Beim Test auf signifikante Unterschiede zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Gruppen I und II wird der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Derartige Unterschiede zwischen den Gruppen I und II existieren für Indexwerte zum Zeitpunkt LOC 1 (p=0,002), LOC 2 (p=0,022) und ROC 2 (p=0,001). Kein signifikanter Unterschied findet sich zwischen Gruppe I und Gruppe II zum Zeitpunkt ROC 1, hier beträgt p=0,090.

### **3.2.4. Darstellung der BIS<sup>®</sup>-Werte**

#### **3.2.4.1. BIS-Werte der Gesamtgruppe**

Auch hier erfolgt die Darstellung der BIS-Werte über den zeitlichen Ablauf des Versuchsprotokolls.

Die Graphik stellt BIS-Werte zu denjenigen Zeitpunkten dar, an denen ein Bewusstseinsübergang stattfindet, der zeitlichen Abfolge entsprechend an LOC 1, ROC 1, LOC 2 und ROC 2. Alle Werte sind zeitkorrigiert, d. h. man verwendet Indexwerte nicht exakt vom Bewusstseinsübergang sondern Indices die 30 sec. nach Verlust bzw. Wiedererlangen des Bewusstseins festgestellt werden. Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD).

Beim ersten Bewusstseinsverlust LOC 1 ergibt die Messung für BIS in der Gesamtgruppe 55 ± 21 (MW ± SD). Für das Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC 1) wird 84 ± 11 angezeigt. 66 ± 16 beträgt der BIS bei LOC 2 und 83 ± 13 beim endgültigen Erwachen (ROC 2).

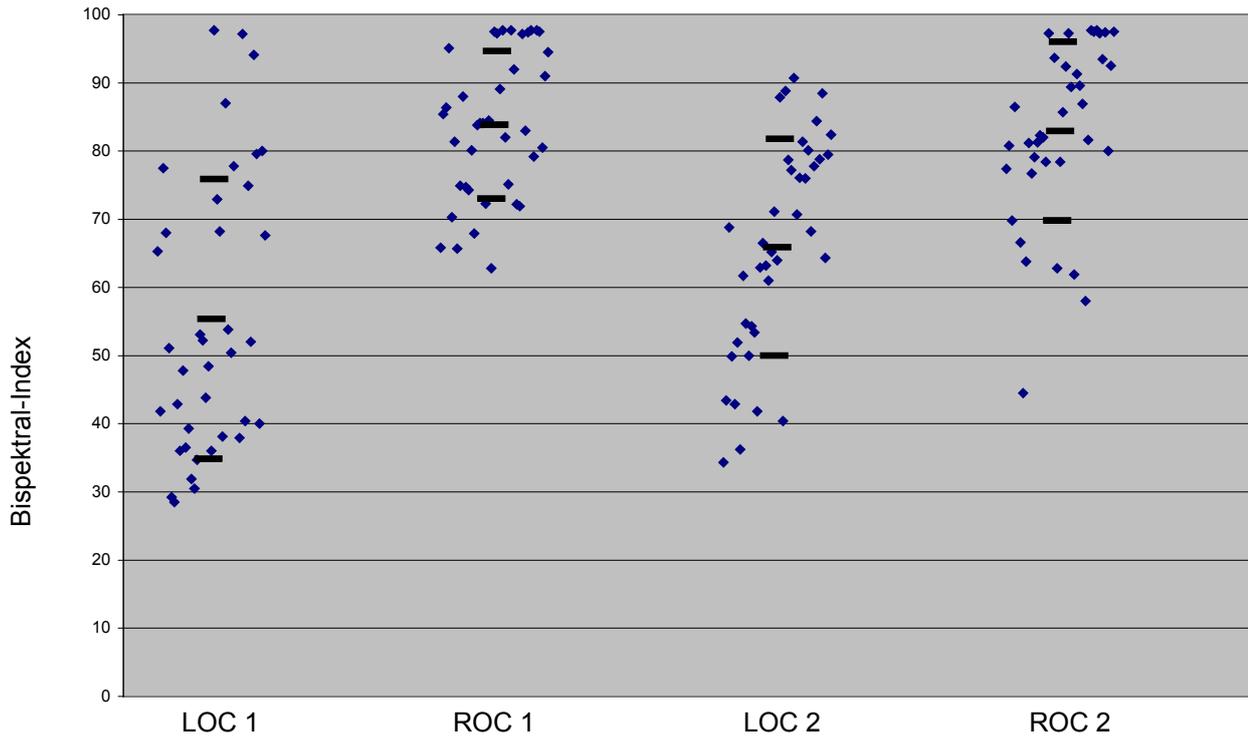
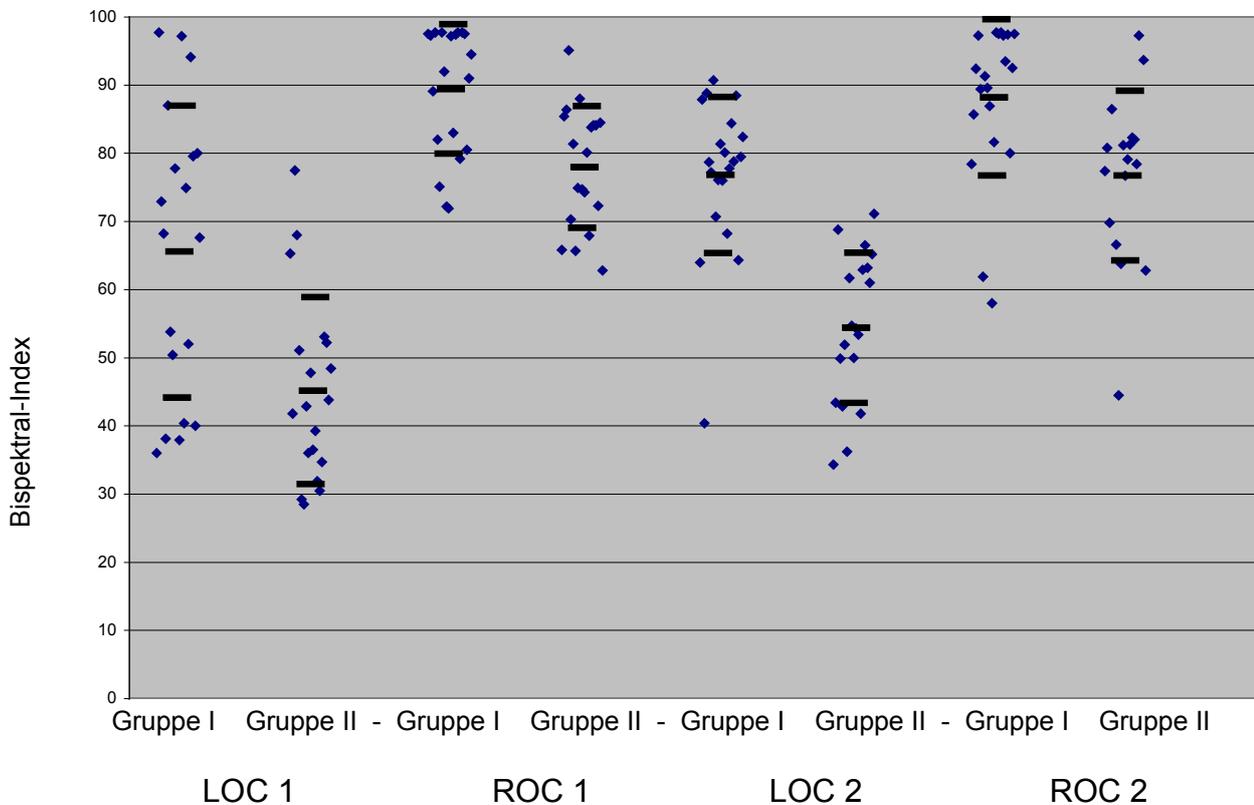


Abbildung 7: BIS-Werte der Gruppen I und II (gesamt)

Ein t-Test für abhängige Stichproben liefert folgende Ergebnisse: Zwischen BIS-Werten, die beim Verlust des Bewusstseins angezeigt werden (LOC) und Werten, die beim Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC) auftreten, wird ein p-Wert von  $< 0,001$  errechnet. Damit ist der Unterschied zwischen beiden Gruppen signifikant. Die BIS-Werte bei LOC 1 unterscheiden sich signifikant ( $p=0,002$ ) von den BIS-Werten bei LOC 2. Kein signifikanter Unterschied besteht zwischen den BIS-Werten zum Zeitpunkt ROC 1 und ROC 2 ( $p=0,348$ ).

### 3.2.4.2. BIS-Werte der einzelnen Gruppen



Gruppe I: Sevofluran + Remifentanil

Gruppe II: Propofol + Remifentanil

Abbildung 8: BIS-Werte der Einzelgruppen

Zum Zeitpunkt LOC 1 beträgt der Mittelwert und die Standardabweichung in der Gruppe I  $66 \pm 21$ , in der Gruppe II dagegen  $45 \pm 14$ . Beim Wiedererlangen des Bewusstseins an ROC 1 liegt der Mittelwert der BIS- Werte der Gruppe I mit  $89 \pm 10$  (MW  $\pm$  SD) im Vergleich zur Gruppe II mit  $78 \pm 9$  wiederum höher. Auch an LOC 2 zeigt sich dieses Verhalten: In der Gruppe liegen die Werte bei  $78 \pm 11$  und bei  $54 \pm 11$  in der Gruppe II. Die BIS-Werte an ROC 2 betragen in der Gruppe I als Mittelwert und Standardabweichung  $88 \pm 11$ . In der Gruppe II ergibt sich  $77 \pm 12$ .

Mit einem t-Test für unabhängige Stichproben werden die Unterschiede zwischen den Gruppenergebnissen dargestellt. Im Vergleich der beiden Gruppen I und II

untereinander an den jeweils vier Zeitpunkten können signifikante Unterschiede festgestellt werden (LOC 1:  $p=0,001$ , ROC 1:  $p<0,001$ , LOC 2:  $p<0,001$  und ROC 2:  $p=0,006$ ).

### 3.3. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert

Zur Berechnung der Wahrscheinlichkeiten wird der jeweils vom Hersteller angegebene Grenzwert für den Beginn einer ausreichenden Narkosetiefe herangezogen. Für den Narcotrend beschreibt Schultz et al. den Grenzwert für Allgemeinanästhesie mit 64 [58] oder kleiner (64 – 37).

Beim BIS wird dieser gemäß des Handbuchs mit 60 angesetzt, das komplette Intervall reicht von 60 bis 40 [3].

Für den Narcotrend beträgt die Sensitivität der Gesamtgruppe 0,519. Betrachtet man die Einzelgruppen, so erhält man für die Gruppe I 0,663 und für die Gruppe II 0,365. Die Spezifität liegt bei 0,752, dabei errechnet sich für die Gruppe I 0,671 und für die Gruppe II 0,838.

0,678 beträgt der positiv prädiktive Wert, für die Einzelgruppen können in der Gruppe I ist 0,671 und für die Gruppe II 0,692 ermittelt werden.

Der negativ prädiktive Wert liegt bei 0,608, im Einzelnen beträgt die Wahrscheinlichkeit für die Gruppe I 0,663 und für die Gruppe II 0,569.

	Narcotrend		
	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II
Sensitivität	0,519	0,663	0,365
Spezifität	0,752	0,671	0,838
positiv prädiktive Wahrscheinlichkeit	0,678	0,671	0,692
negativ prädiktive Wahrscheinlichkeit	0,608	0,663	0,569

	<b>BIS</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>Gruppe I</b>	<b>Gruppe II</b>
<b>Sensitivität</b>	0,961	0,988	0,932
<b>Spezifität</b>	0,327	0,165	0,500
<b>positiv prädiktive Wahrscheinlichkeit</b>	0,590	0,545	0,651
<b>negativ prädiktive Wahrscheinlichkeit</b>	0,893	0,929	0,881

Tabelle 6: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert

Für den BIS beträgt die Sensitivität der Gesamtgruppe 0,961, für die Gruppe I 0,988 und für die Gruppe II 0,962.

Die Spezifität des BIS errechnet sich auf 0,327 in der Gesamtgruppe, in den Einzelgruppen auf 0,165 (Gruppe I) und auf 0,500 (Gruppe II).

Die Berechnung des positiv prädiktiven Werts ergibt 0,590 für die Gesamtgruppe, 0,545 für die Gruppe I und 0,651 für die Gruppe II.

0,893 beträgt das Ergebnis für den negativ prädiktiven Wert in der Gesamtgruppe, im Einzelnen erhält man 0,929 in der Gruppe I und 0,881 in der Gruppe II.

### 3.4. Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk

Für die Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit werden die erhobenen Indexwerte mit dem jeweils vorliegenden Bewusstseinszustand des Patienten verglichen. Es werden Indexwerte vor Bewusstseinsänderung sowie Indices 30 sec nach Wechsel des Bewusstseinsstatus zur Auswertung verwendet. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk ist ein von Smith und Dutton [62] entwickeltes Assoziationsmaß und trifft eine Aussage darüber, wie gut ein Index zwischen den unterschiedlichen Zuständen Wachheit und Allgemeinanästhesie unterscheiden kann.

	<b>Narcotrend</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>Gruppe I</b>	<b>Gruppe II</b>
<b>Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk</b>	0,664	0,701	0,647
<b>± Standardfehler</b>	± 0,031	± 0,044	± 0,045

	<b>BIS</b>		
	<b>Gesamt</b>	<b>Gruppe I</b>	<b>Gruppe II</b>
<b>Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk</b>	0,828	0,880	0,876
<b>± Standardfehler</b>	± 0,040	± 0,028	± 0,028

Gruppe I: Sevofluran + Remifentanil

Gruppe II: Propofol + Remifentanil

Tabelle 7: Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk und Standardfehler SE [1]

Als Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk für die gesamte Gruppe errechnet sich für den Narcotrend 0,664, bei einem Standardfehler von ± 0,031. Nach dem Medikamentenregime unterteilt, beträgt der Pk in der Gruppe I 0,701 (± 0,044). In der Gruppe II ist 0,647 der Wert für die Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk, mit einem Standardfehler von ± 0,045.

Die Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk für den BIS ergibt für die Gesamtgruppe 0,828 mit einem Standardfehler von ± 0,040. Die Auswertung in der Gruppe I alleine liefert Ergebnisse, die ein Pk von 0,880 (± 0,028) ergeben. 0,876 beträgt die Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk in der Gruppe II, bei einem Standardfehler von ± 0,028.

### 3.5. Logistische Regressionsanalyse

Mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse wird die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Wachheit am jeweiligen Indexwert abgeschätzt. Zur Berechnung werden Indexwerte vor Bewusstseinsänderung sowie Indices 30 sec nach Wechsel des Bewusstseinsstatus verwendet. Schwarze Punkte in der Graphik beschreiben das Vorkommen von Wachheit, weiße Punkte das Auftreten von Ereignissen, bei denen sich der Patient in Narkose befindet.

Der Verlauf des NCT-Graphen zeigt einen relativ flachen Anstieg. Es kommen Indexwerte von 20 bis 98 vor. Dabei ist beim kleinsten gemessenen Indexwert von 20 die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Wachheit bei 0,23. Beim größten ermittelten Indexwert von 98 beträgt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Wachheit 0,78. Am vom Hersteller empfohlenen Diskriminierungspunkt für Narcotrend-Indices bei 64 liegt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Wachheit bei 0,54.

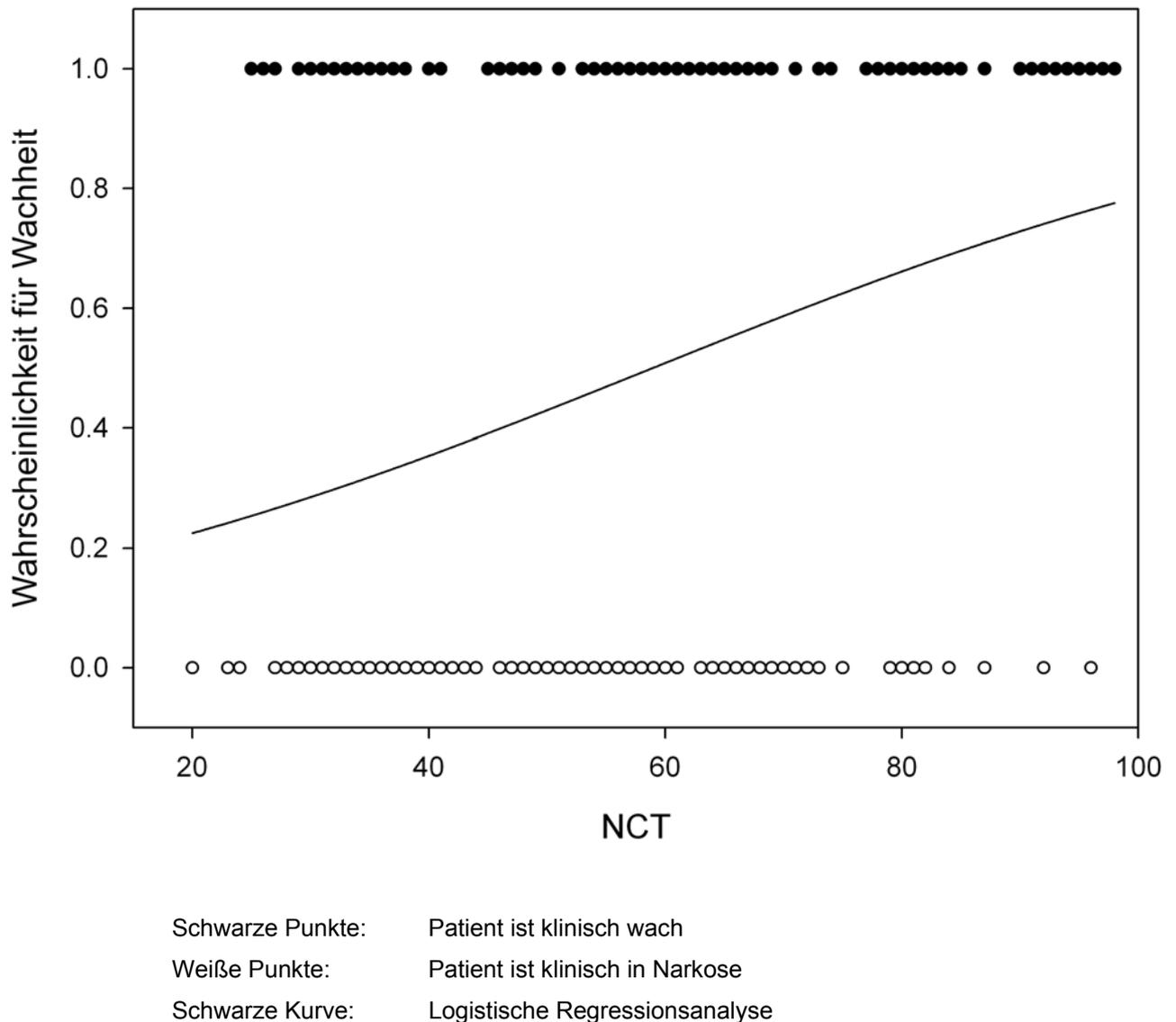


Abb. 9: Logistische Regressionsanalyse für Narcotrend

Die logistische Regressionskurve für den BIS zeigt eine größere Steigung, wodurch der Übergang Wachheit/Bewusstlosigkeit besser angezeigt wird. Im Bereich von niedrigen Indexwerten kommt es nicht (Indexbereich von 29 bis 44) oder nur wenig (sechs Mal im Indexbereich von 29 bis 59) zum Auftreten von Wachheitsereignissen. Dementsprechend niedrig ist auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Wachheit in diesem Bereich. Bei dem BIS-Wert von 44 beträgt diese 0,05 und bei einem BIS-Wert von 59 erhält man 0,18. Am Diskriminierungspunkt von 60 beträgt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten Wachheit 0,20.

Am kleinsten gemessenen Indexwert von 29 liegt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Wachheit bei 0,01. Beim größten ermittelten Indexwert von 98 ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Wachheit 0,90.

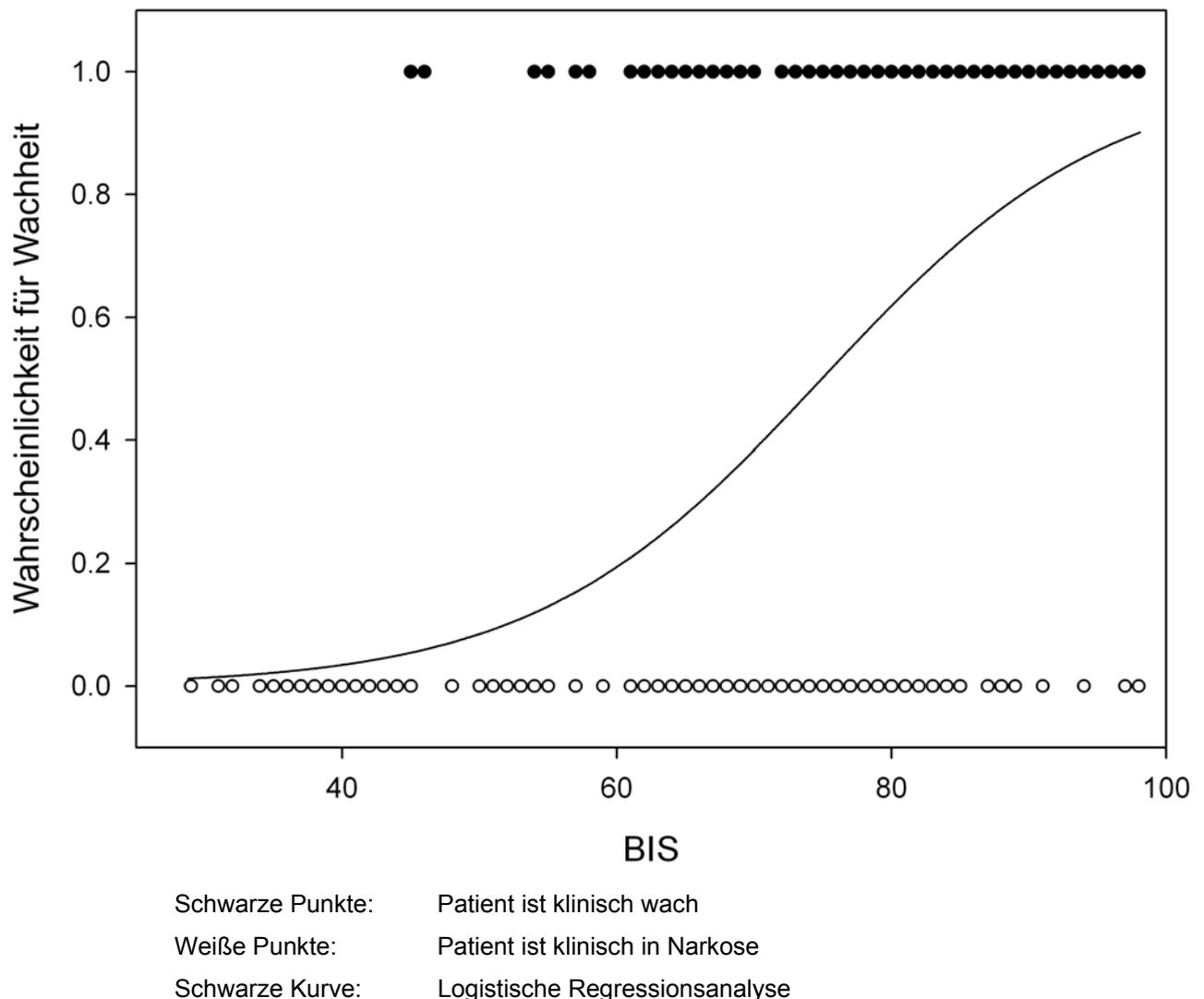


Abb. 10: Logistische Regressionanalyse für BIS

Zur genaueren Beurteilung der Regressionskurven werden die Regressionskoeffizienten A (Konstante) und B der logistischen Regression und die Odds Ratio  $\text{Exp}(B)$  [4] verwendet, wofür folgender Zusammenhang dargestellt werden kann:

$$\text{Odds} = p/(1-p) = \text{Exp} (A + B \cdot \text{Indexwert})$$

$$(\text{dies entspricht: } \log [p/(1-p)] = A + B \cdot \text{Indexwert} )$$

Odds Ratio gibt an, welches der Zuwachs (als Faktor) der Wahrscheinlichkeit für die Anzeige von Wachheit ist, wenn der Index um 1 zunimmt. Dieser sollte über 1 liegen. Mit einem Wald-Test wird das Ergebnis auf Signifikanz untersucht. Auf diese Weise lässt sich prüfen, ob die Indexwerte vom Bewusstseinszustand beeinflusst werden. Sowohl für den Narcotrend, als auch für den BIS-Monitor gilt, dass sich Odds Ratio signifikant von eins unterscheidet. Für Narcotrend errechnet sich 1,032 und für BIS 1,100.

Regressionskoeffizient B (Koeffizient A(Konstante))	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für Exp(B)	
		Unterer Wert	Oberer Wert
0,032 (-1,872)	1,032	1,020	1,045

Tab. 8: Regressionskoeffizienten, Odds Ratio mit Wald-Test (Narcotrend)

Regressionskoeffizient B (Koeffizient A(Konstante))	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für Exp(B)	
		Unterer Wert	Oberer Wert
0,095 (-7,153)	1,100	1,076	1,125

Tab. 9: Regressionskoeffizienten, Odds Ratio mit Wald-Test (BIS)

### **3.6. Vitalwerte**

Zu den Zeitpunkten, an denen Indexwerte erhoben werden, sind auch Vitalparameter der Patienten aufgezeichnet. Es handelt sich um systolischen und diastolischen Blutdruck, sowie den Mitteldruck und die Herzfrequenz. Im Vergleich der Gruppen I und II ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (t-Test für unabhängige Stichproben) in den einzelnen Parametern zu den verschiedenen Zeitpunkten.

### **3.7. Auftreten intraoperativer Wachheit**

Bei der Auswertung der Fragebögen nach Brice [6] gibt keiner der Patienten ein Erleben von intraoperativer Wachheit an.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Interpretation der Ergebnisse**

In dieser Studie wird geprüft, inwieweit der Narcotrend -Index die Narkosetiefe am Bewusstseinsübergang messen kann, bzw. ob der Narcotrend 4.0 zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit bei Patienten unterscheiden kann. Das gleiche Versuchprotokoll wird auf den Aspect 2000 - Monitor angewendet und die Validität des BIS überprüft. Als Bezugsgröße für beide Monitore dient der jeweilige klinische Zustand des Patienten.

Dazu wird bei Patienten während einer Narkose eine EEG-Ableitung durchgeführt und aufgezeichnet. Es erfolgt eine Aufteilung der Patienten in zwei Gruppen, die sich durch die Verabreichung von unterschiedlichen Anästhetika (Gruppe I: Sevofluran und Remifentanil, Gruppe II: Propofol und Remifentanil) unterscheiden. Der Bewusstseinszustand der Patienten während der Narkose wird kontrolliert, indem man die Patienten auffordert, die Hand des Untersuchers zu drücken. Die Narkose wird bis zum Bewusstseinsverlust eingeleitet, dann werden die Anästhetika reduziert bis die Patienten wieder Aufforderungen befolgen. Anschließend vertieft man die Narkose wiederum, um einen operativen Eingriff vornehmen zu können.

Das dabei kontinuierlich aufgezeichnete EEG wird anschließend den Narkosemonitoren Aspect 2000 und Narcotrend 4.0 vorgespielt. Diese werten die abgeleiteten Daten aus und berechnen die Indices für die Sedierungstiefe.

Diese Methode ermöglicht den direkten Vergleich beider Narkosemonitore miteinander, da in beiden Fällen derselbe EEG-Datensatz verwendet wird.

Als Hauptzielgrößen werden die Indexwerte an den Bewusstseinsübergängen geprüft. Als Nebenkriterium soll die Auswirkung des Narkoseregimes auf die Indices beobachtet werden.

Da mehrfach gezeigt wurde, dass weder die Beurteilung von Vitalwerten noch die Beobachtung klinischer Parameter sich dazu eignen, intraoperative Wachheit zu detektieren [15, 52, 59, 68] und in diesem Studienaufbau beide Indices von jeweils gleichen Patienten getestet werden, wird auf die weitere Auswertung der erhobenen Vitalparameter verzichtet, da hiervon keine weiteren Erkenntnisse zu erwarten sind.

#### **4.2. Die Mittelwerte und Standardabweichungen**

Ein Problem, das die Abbildungen 5 und 7 zeigen, ist die große Streubreite der Indexwerte an den Bewusstseinsübergängen. Beispielsweise beträgt die Standardabweichung zum Zeitpunkt LOC 2 bei Narcotrend 15,4 und bei BIS 15,9. Derart hohe Streubreiten (> 30 Indexpunkte) sprechen für große individuelle Unterschiede in der Anzeige ausreichender Sedierungstiefe.

In der klinischen Anwendung von Monitoren wie Narcotrend und BIS werden allerdings vom Hersteller empfohlene, absolute Schwellenwerte verwendet, die für jeden Patienten zu jedem Bewusstseinsübergang als gleich angenommen werden.

Damit stellt sich das Problem, ab welchem Indexwert man von einer ausreichend tiefen Sedierung sprechen kann.

Wird der Zielbereich für die Indexwerte zu tief gewählt, um alle Patienten sicher in Narkose zu halten, bekommen einige der Patienten mehr Anästhetika verabreicht, als sie benötigen würden. Sie sind damit unerwünschten Nebenwirkungen der Medikamente in unnötig hohem Maß ausgesetzt.

Allerdings sind bei einem zu hoch gewählten Grenzwert für „nicht wach“ einige Patienten zu wenig sediert und es besteht die Gefahr der intraoperativen Wachheit.

Der Studienaufbau beinhaltet die Möglichkeit, jeweils zwei Mal „Bewusstseinsverlust“ (LOC1 und LOC 2) und entsprechend zwei „Erwachen aus Allgemeinanästhesie“ (ROC1 und ROC2) zu beurteilen.

Der Vergleich zwischen LOC 1 und LOC 2 ergibt signifikante Unterschiede, sowohl bei Narcotrend ( $p=0,002$ ) als auch bei BIS ( $p=0,001$ ), obwohl das klinisch angewandte Kriterium für Wachheit gleiche Bedingungen für LOC 1 und LOC 2 zusichert. Zwischen den Zeitpunkten des Bewusstseinsverlusts (LOC) liegt lediglich ein Erwachen aus der Narkose, die Art und Menge der Medikamentenverabreichung bei erneuter Narkosevertiefung ist in beiden Fällen jedoch völlig konstant. Zum Zeitpunkt LOC 2 ist der Indexwert jeweils höher als zum Zeitpunkt LOC 1.

Im Fall des Wiedererwachens aus der Narkose (ROC) zeigt sich beim BIS kein signifikanter Unterschied zwischen ROC 1 und ROC 2 ( $p=0,348$ ), obwohl ROC 1 unter laufender Remifentanil-Infusion stattfindet, während vor ROC 2 der Remifentanil-Perfusor gestoppt wurde. Dies entspricht einigen Studien, in denen Opiode letztlich keinen messbaren Einfluß auf das EEG-Monitoring zu haben scheinen [10, 21, 24, 37, 52, 53]. Beispielsweise weist Schmidt et al. [53] nach, dass nach dem Abbrechen einer Remifentanil-Infusion weder BIS noch Narcotrend sich ändern.

Allerdings findet man einen signifikanten Unterschied ( $p=0,001$ ) zwischen ROC 1 und ROC 2 beim Narcotrend. Die Indexwerte des Narcotrend bei ROC 2 sind höher als bei ROC 1.

An beiden Zeitpunkten des Wiedererwachens aus der Allgemeinanästhesie (ROC 1 und ROC 2) ist der Patient bestimmten Reizen ausgesetzt. Dies sind der Tubus, die Aufforderung die Hand zu drücken und die abnehmende Anästhetikakonzentration. Zusätzlich kommen an ROC 2 die abnehmende Opioidkonzentration und die stattgehabte Operation mit Schmerzreiz dazu.

Möglicherweise reagiert der Narcotrend auf diese zusätzlich an ROC 2 hinzukommenden Faktoren, so dass der Narcotrend zwar durch diesen „Aktivierungszustand“ bereits höhere Indexwerte anzeigt, die für das klinisch erhobene Sedierungsstadium des Patienten allerdings zu hoch sind.

Beim eigentlichen Erwachen des Patienten, und genau dies passiert an ROC 2, könnten aus diesem Grund die signifikant höheren Indexwerte auftreten, als zum Zeitpunkt ROC 1.

Ein deutliches Ergebnis zeigt der Vergleich der beiden Gruppen I und II untereinander. Patienten, die mit Propofol narkotisiert werden, haben zu jedem einzelnen Bewusstseinsübergang durchwegs niedrigere Indexwerte, als in der Vergleichsgruppe, denen Sevofluran verabreicht wurde. Diese Beobachtung stellt sich sowohl für Narcotrend- als auch für BIS-Werte dar und stimmt mit Studien von Kodaka et al. [29] und Litvan et al. [36] überein. Beide zeigen für Anästhesien mit Sevofluran im Vergleich zu Propofol einen Trend hin zu höheren Indexwerten.

Dies bedeutet, dass Patienten, die Sevofluran als Anästhetikum bekommen, bereits bei höheren Indexwerten keine Aufforderungen mehr befolgen. Im Gegensatz dazu findet der Übergang in die Narkose unter Propofolverabreichung bei niedrigeren Indexwerten statt. Beim Ausleiten einer Allgemeinanästhesie gilt entsprechendes: Der Übergang von Narkose bis hin zum Befolgen von Aufforderungen findet unter Sevofluran bei höheren Indexwerten statt, als bei Patienten, bei denen Propofol angewendet wird.

#### **4.3. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert**

Die Sensitivität trifft eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient, der bei Bewusstsein ist, auch als „wach“ erkannt wird. Die Spezifität beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient, der nicht bei Bewusstsein ist, als „nicht wach“ klassifiziert wird.

Als Berechnungsgrundlage der Größen dient der jeweils vom Hersteller angegebene Grenzwert für den Beginn einer ausreichenden Narkosetiefe. Beim Narcotrend beträgt dieser 64 [58], bei BIS wird als Grenzwert für „Allgemeinanästhesie“ gemäß des Herstellers 60 [3] gewählt.

Die Sensitivität des Narcotrend für die Gesamtgruppe beträgt 0,519 bei einer Spezifität von 0,752. Der BIS dagegen detektiert mit höherer Sensitivität von 0,961 auf Kosten einer geringeren Spezifität von 0,327.

Der gewählte Grenzwert zwischen „wach“ und „nicht wach“ beeinflusst die errechneten Wahrscheinlichkeiten der Diskriminierungsfähigkeit. Gajraj et al. [16] beschreiben das Verhalten von Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom gewählten Unterscheidungspunkt.

Wird dieser höher gewählt, sinkt die Sensitivität auf Kosten der Spezifität.

Wird der Diskriminierungspunkt niedriger angesetzt, so steigt die Sensitivität und die Spezifität sinkt ab.

Das Ergebnis für den positiv prädiktiven Wert ist für den Narcotrend höher als für BIS: Dass ein Patient bei Vorliegen einer positiven Indexwertes für Wachheit tatsächlich wach ist, erkennt der Narcotrend mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,678 und BIS lediglich mit 0,590.

In der Beurteilung des negativ prädiktiven Werts der beiden Monitore ergibt sich folgendes Bild: Die Wahrscheinlichkeit dass sich ein Patient, bei dem der Indexwert „nicht wach“ anzeigt, tatsächlich in Allgemeinnarkose befindet, ist beim BIS mit 0,893 höher als beim Narcotrend mit 0,608.

Es gibt in dieser Studie Fälle, in denen der Index aussagt, der Patient sei „nicht wach“. Gleichzeitig aber kommt der Patient der Aufforderung nach, die Hand des Untersuchers zu drücken. Gemäß der Studienkriterien ist der Patient in einem solchen Fall als „wach“ einzustufen. Bei Narcotrend kommt dieser Fall 74 Mal vor, davon 47 Mal unter Propofol, 27 Mal bei Sevofluran.

Bei BIS findet man diese Konstellation 6 Mal, davon 5 Mal bei Propofol und 1 Mal bei Sevofluran. In einer Studie von Schneider et al. [55] wird ebenfalls intraoperative Wachheit beschrieben. Bei BIS-Werten unter 60 werden dort in neun von 80 Fällen verbale Aufforderungen befolgt.

Ebenso wie Schneider et al. [57] beschreibt auch Russell et al. [49] das Auftreten intraoperativer Wachheit, während der Narcotrend-Index  $D_0$  oder ein tieferes Narkosestadium anzeigt.

Es stellt sich die Frage, ob eine Verlängerung der Zeitdauer, vom Feststellen der Bewusstseinsänderung bis zur Erhebung des Indexwertes auf mehr als 30 sec,

möglicherweise die Ergebnisse optimiert hätte. Eine neuere Studie von Pilge et al. [44] beschreibt Zeitverzögerungen für BIS und Narcotrend von 30 bis 65 sec, bis auch der Index eine Änderung des Bewusstseinsstatus beschreibt.

#### **4.4. Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk**

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk ist ein von Smith und Dutton [62] entwickeltes Assoziationsmaß. Sie sagt aus wie gut ein Index zwischen den unterschiedlichen Zuständen „Wachheit“ und „Allgemeinanästhesie“ unterscheiden kann. Pk ist eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 1. 0 bedeutet alle Vorhersagen sind falsch und 1 bedeutet alle Vorhersagen sind völlig korrekt. Ein Pk von 0,5 entspricht der reinen Zufallswahrscheinlichkeit, wie z. B. dem Werfen einer Münze.

Für die Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit werden die Indexwerte mit dem jeweiligen Bewusstseinszustand des Patienten verglichen. Die Auswertung geschieht unabhängig von einem vorher festgelegten Grenzwert für das Sedierungsstadium.

Kreuer et al. [30] gibt die Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk für die Unterscheidung verschiedener Stadien einer Allgemeinanästhesie bei Propofolnarkosen mit  $Pk > 0,95$  sowohl für BIS als auch für Narcotrend an. Diese Ergebnisse lassen sich mit dieser Studie nicht bestätigen. In der vorliegenden Studie ist die Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk für den Narcotrend insgesamt 0,664 und für BIS 0,828 ebenfalls bezogen auf die Gesamtgruppe.

Als Ursache für den Unterschied kann man die Versuchsanordnung sehen: Kreuer et al. [30] verwendet Messwerte die im Bereich tiefer Narkose beginnen, über den einmaligen Bewusstseinswechsel hinweg, bis hin zu vollkommenen Wachsein.

Die Werte der vorliegenden Studie entstammen dem „kritischen“ Bereich vom Bewusstseinswechsel, also „Pat. befolgt Aufforderung gerade noch“ und „Pat. befolgt Aufforderung gerade nicht mehr“.

Schneider et al. [57] untersucht in einer Studie die Unterscheidungsfähigkeit des Narcotrend zwischen Narkose und dem Befolgen einer verbalen Aufforderung während der Ausleitung einer Allgemeinanästhesie. Dabei errechnet sich die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_k$  für den Narcotrend auf 0,501. Dies entspricht in etwa der reinen Zufallswahrscheinlichkeit. In dieser Studie bekommen die Hälfte der Patienten Remifentanyl in einer niedrigeren Dosierung ( $\leq 0,1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ).

Etwas besser scheint dem Narcotrend die Diskriminierung zwischen „wach“ und „nicht wach“ in der vorliegenden Studie zu gelingen, hier errechnet sich die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_k$  auf 0,664.

Möglicherweise hängen höhere Werte für  $P_k$  mit einer höherdosierten Opioidverabreichung zusammen, die Patienten bekommen hierbei Remifentanyl in höherer Dosierung ( $0,2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ).

Gleiche Testbedingungen für den Bispektral-Index ergeben in der vorliegenden Studie als Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_k = 0,828$ .

Das Ergebnis für den BIS entspricht in etwa den Ergebnissen von Schneider et al. 2005, dort beträgt  $P_k$  für die Unterscheidungsfähigkeit zwischen „wach“ und „nicht-wach“ 0,737 [56].

Ursachen für die Differenz des  $P_k$ -Wertes für BIS (0,828 bzw. 0,737) sind möglicherweise im Datensatz begründet. Durch die Verwendung von benachbarten Indexwerten wenn der Monitor nur „Artefakt“ anzeigt, ist der Patient entweder schon tiefer in Narkose bei LOC-Werten oder der Grad an Wachheit bereits höher bei ROC-Werten, wenn erstmals wieder ein Index vom Monitor abgelesen werden kann.

Des Weiteren wird in der Studie von Schneider et al. 2005 [56] eine ältere Version des BIS benutzt, es ist die Version Aspect 1000. Es wäre anzunehmen, dass eine Verbesserung des Berechnungsmodus stattgefunden hat, und der Sedierungsgrad des Patienten mit dem Aspect 2000 häufiger korrekt angegeben werden kann.

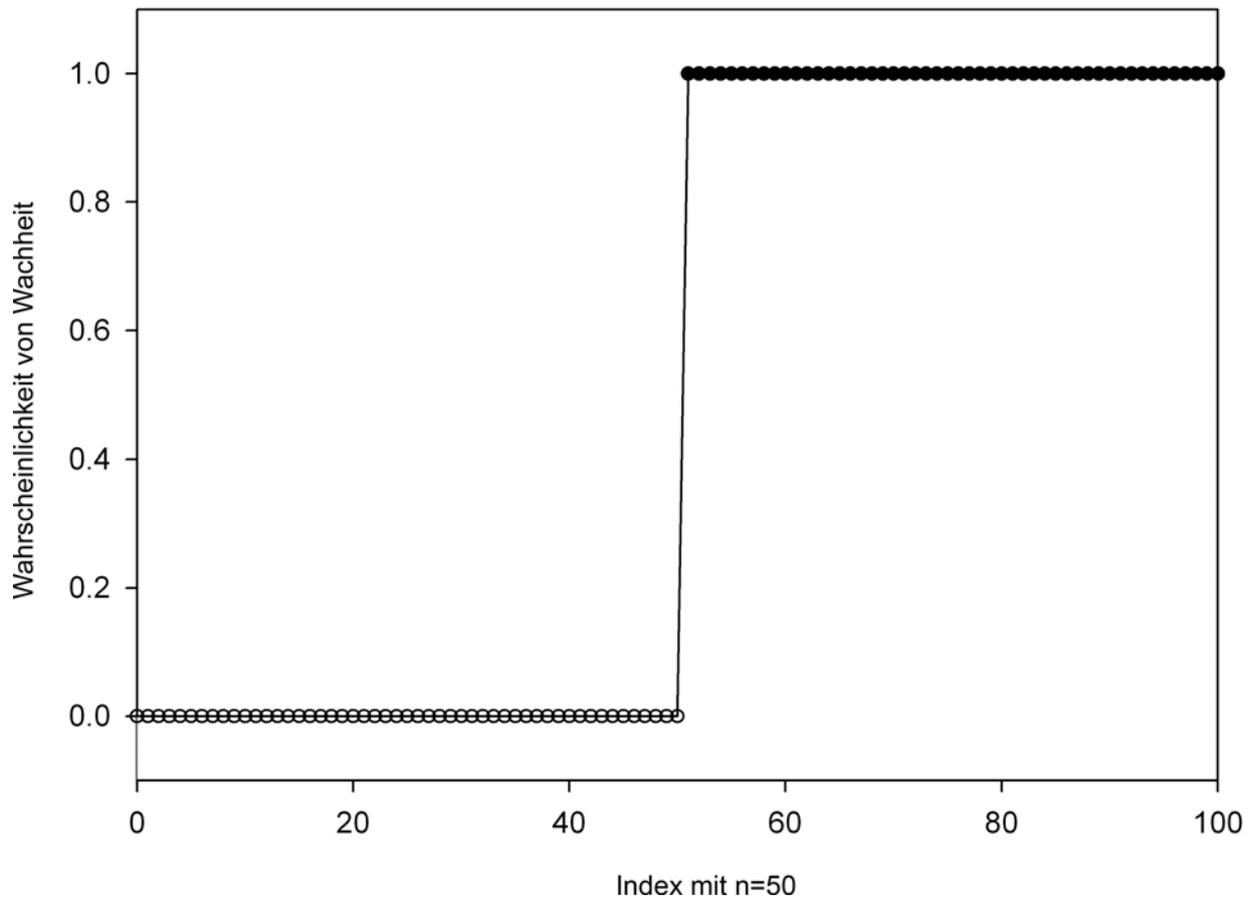
Mit  $p < 0,05$  ist die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_k$  signifikant höher für BIS-Werte als für Narcotrend-Werte. Diese Beobachtung gilt sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die Einzelgruppen. Der Narcotrend ist demzufolge dem BIS-Monitoring in der Diskriminierung zwischen „wach“ und „nicht wach“ in dieser Studie unterlegen.

Die höchsten Pk-Werte erreichen beide Monitore in der Gruppe I mit 0,880 für BIS und 0,701 für Narcotrend, in der Gruppe II beträgt der Pk für BIS 0,876 und Pk für Narcotrend 0,647. Allerdings ist diese Differenz der Pk-Werte im Bezug auf die unterschiedlichen Narkoseregime nicht signifikant. Es kann also keine Aussage getroffen werden, ob die Vorhersagewahrscheinlichkeit für Sevofluran korrekter oder weniger gut wäre als für die Narkoseführung mit Propofol.

#### **4.5. Logistische Regressionsanalyse**

Dargestellt wird der Zusammenhang zwischen Indexwerten der Monitore und der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Wachheit der Patienten, über den Verlauf der erhobenen Indexbereiche.

Der Graph, der den Bewusstseinszustand in Funktion der Indexwerte eines hypothetischen, idealen Narkosetiefenmonitors angibt, ist in der Abbildung 11 dargestellt und könnte folgendermaßen beschrieben werden: Bei niedrigen Indexwerten bis zu einer Schwelle  $n$  liegt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Wachheit bei 0, bei hohen Indexwerten  $> n$  werden alle Patienten als sicher wach erkannt, d. h. die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Wachheit wäre 1. Die zugehörige logistische Regression „verfolgt“ den beschriebenen Graph, d. h. beide Abschnitte oberhalb und unterhalb  $n$  verlaufen parallel zur Abszisse, verbunden mit einer „beliebig“ steilen Verbindung beider Abschnitte. Die Wahrscheinlichkeit für die Anzeige von Wachheit ändert sich abrupt. In der Abbildung 11 wird  $n = 50$  als Diskriminierungspunkt angenommen. Ein idealer Monitor würde alle Patienten korrekt klassifizieren und der Unterscheidungspunkt wäre genau jener Punkt, an dem die Wahrscheinlichkeit für Wachheit von 0 auf 1 ansteigt.



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

Abbildung 11: Logistische Regressionsanalyse eines hypothetischen, idealen Narkosetiefenmonitors

Die Graphen der logistischen Regression der beiden Monitore BIS und Narcotrend allerdings weichen von dieser Idealkurve ab: Der Verlauf der zugehörigen logistischen Regression ist nicht horizontal, sondern verläuft monoton wachsend mit einer beschränkten Steilheit. Der Diskriminierungspunkt, unterhalb jenem alle Patienten verlässlich „in Narkose“ klassifiziert werden sollten und oberhalb dieses Punktes alle Patienten als wach beurteilt werden sollten, wird beim Narcotrend und BIS vom Hersteller vorgegeben. Beim Narcotrend beträgt dieser Wert unterhalb dessen alle Patienten als „nicht wach“ beurteilt werden sollten 64. Der Diskriminierungspunkt des BIS ist 60.

Dieser Diskriminierungspunkt sollte idealerweise in der graphischen Darstellung anhand einer großen Steigung des Graphen in diesem Punkt ersichtlich sein. Dies ist in den Regressionskurven von Narcotrend bzw. BIS nicht der Fall, der Graph zeigt zwar einen steigenden Verlauf, der jedoch von begrenzter Steigung ist und sich in beiden Fällen über den gesamten Kurvenverlauf erstreckt.

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Wachheit am jeweiligen Diskriminierungspunkt beträgt für den Narcotrend 0,54 und für den BIS nur 0,20. Johansen und Sebel [24] empfehlen als Intervall für „Allgemeinanästhesie“ Indexwerte von 64 bis 40, dies entspricht einem höheren Unterscheidungspunkt für BIS von 64, statt 60 wie vom Hersteller empfohlen [3], und in dieser Studie verwendet. Würde das Intervall der Indexwerte für „Allgemeinanästhesie“ derart verändert werden, stiege die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Wachheit für BIS am Diskriminierungspunkt. Allerdings führt diese alleinige Verschiebung der definierten Grenzen der Indexwerte nicht zu einer besseren Unterscheidungsfähigkeit eines Narkosemonitors. Das Erhöhen des Diskriminierungspunktes für Wachheit von 60 auf z. B. 64 würde dazu führen, dass mehr Patienten fälschlicherweise als „bewusstlos“ klassifiziert werden würden. Dies sind diejenigen problematischen Fälle in denen Patienten die klinisch wach sind, vom Narkosemonitor als „bewusstlos“ bezeichnet werden. Das Auftreten dieser Konstellation sollte vermieden werden.

Zur genaueren Beurteilung der Regressionskurven werden die Regressionskoeffizienten A (Konstante) und B der logistischen Regression und die Odds Ratio  $\text{Exp}(B)$  [4] verwendet. Odds Ratio gibt an, welches der Zuwachs (als Faktor) der Wahrscheinlichkeit für die Anzeige von Wachheit ist, wenn der Index um 1 zunimmt. Dieser sollte über 1 liegen. Mit der Hilfe eines Wald-Testes und eines Konfidenzintervalls (95,0 %) wird geprüft, ob Odds Ratio tatsächlich signifikant über dem Wert 1 liegt, und ob demzufolge ein Einfluss des jeweiligen Bewusstseinsstatus auf die Indexwerte zu erwarten ist. Sowohl für den Narcotrend, als auch für den BIS-Monitor gilt, dass sich  $\text{Exp}(B)$  signifikant von 1 unterscheidet. Für Narcotrend errechnet sich 1,032 und für BIS 1,100. Die Zahlenwerte zeigen, dass die Zustände „wach“ und „nicht wach“ einen Einfluss auf die Indices ausüben. Allerdings beim Narcotrend nur sehr gering, da  $\text{Exp}(B)$  ungefähr 1 beträgt, d. h. nimmt der Index um

1 zu, wird die Chance nur um den Faktor 1,032 erhöht, dass der Narcotrend-Monitor Wachheit anzeigt.

Odds Ratio ist beim BIS (1,100) höher als beim Narcotrend (1,032), und deutet auf eine bessere Unterscheidung der beiden Zustände durch den BIS-Monitor hin.

#### **4.6. Methodenkritik**

Der Bewusstseinsstatus wird überprüft indem der Patient aufgefordert wird, die Hand des Untersuchers zu drücken. Dieses Ansprechen sollte idealerweise kontinuierlich und möglichst standardisiert sein. Jedoch könnte in der praktischen Umsetzung eine Einschätzung des Untersuchers stattfinden, ob man sich einer kritischen Phase nähert und der Patient dann angesprochen werden soll. Stimme, Lautstärke und Tonfall des Untersuchers beeinflussen die Reaktion des Patienten, da jeder Patient über individuelle Erfahrungen und Assoziationen verfügt. Ein Tonband allerdings, das kontinuierlich die Aufforderung spricht, könnte zu einer gewissen „Abstumpfung“ beim Patienten führen. Somit kann man mit dieser Methode den Zeitpunkt des Bewusstseinsübergangs sicherlich gut eingrenzen, doch liegt in ihr ein gewisser Spielraum.

Die Geräte Narcotrend und BIS werden hergestellt, um online direkt vom Patienten ihre Daten zu erheben. In dieser Studie kommt jedoch ein Aufzeichnungsgerät zum Einsatz um die direkte Vergleichbarkeit der beiden Apparate zu gewährleisten. Es stellt sich die Frage, ob die Aufzeichnungs- und Abspielrate möglicherweise doch zu einer gering erhöhten Fehlerrate beitragen, obwohl der verwendete PC-basierte Aufbau für Aufzeichnung und Abspielen von EEG-Daten getestet und für valide [33] befunden wurde.

### **5. Zusammenfassung**

Der Narcotrend ist ein Narkosemonitor, der durch Verarbeitung eines EEG auf den Sedierungszustand einer Patienten schließen lassen soll. In dieser Studie wird seine Validität geprüft, zwischen Patienten zu diskriminieren die entweder wach sind und verbale Aufforderungen befolgen können oder sich in Allgemeinnarkose befinden und verbale Aufforderungen nicht mehr befolgen.

Dies erfolgt im direkten Vergleich zum Bispektral Index.

Dazu werden, 30 sec nach erfolgter Änderung des Bewusstseinsstatus eines Patienten, Indexwerte von beiden Monitoren erhoben und miteinander verglichen.

Die Erhebung, 30 sec nach festgestellter Bewusstseinsänderung, ist ein relativ hartes Kriterium, da die bewerteten Stadien „der Patient ist noch wach“ und „der Patient ist in Allgemeinanästhesie“ zeitlich sehr nahe beieinander liegen. Andere Studien testen z. B. die Unterscheidungsfähigkeit zwischen kontinuierlicher Allgemeinanästhesie und erster Aufwachreaktion [51].

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_k$  für den Narcotrend ist signifikant niedriger als die Vorhersagewahrscheinlichkeit für den Bispektral Index. Damit kann der Narcotrend den Bewusstseinsstatus eines Patienten genau am Übergang vom Wachzustand in die Narkose schlechter beurteilen als der BIS.

Die Ergebnisse der logistischen Regressionanalyse zeigen, dass der Bewusstseinsstatus („wach“ oder „in Allgemeinanästhesie“) bei beiden getesteten Monitoren einen signifikanten Einfluss auf die Indexwerte ausübt. Dieser Einfluss ist bei Anwendung des BIS größer als bei Berechnung durch den Narcotrend-Monitor. Die graphische Darstellung der logistischen Regressionsanalyse für beide Monitore offenbart einen deutlichen Unterschied zu einem hypothetischen, idealen Narkosemonitor, der im Bereich seines Diskriminierungspunktes eine wesentlich größere Steigung aufzeigen würde.

Es gibt sogar Fälle, in denen der Monitor „Patient ist in Allgemeinnarkose“ bewertet, der Patient aber zeitgleich in der Lage ist, nach Aufforderung die Hand des Untersuchers zu drücken. Beim Narcotrend wurde diese Situation 74 Mal festgestellt, beim BIS 6 Mal.

Hierin liegt eine große Gefahr. Ärzte könnten sich durch den Monitor in falscher Sicherheit wiegen und für klinische Zeichen für intraoperative Wachheit weniger sensitiv sein.

Es gibt Hinweise [44], dass Narcotrend und BIS eine Veränderung des Bewusstseinsstatus erst mit einer Zeitverzögerung von 30 bis 65 sec berechnen.

Jedoch ist bis zu einer Minute Zeitverzug eine verhältnismäßig lange Zeitspanne, um zu bemerken, dass der Patient evtl. zu wenig sediert ist, und möglicherweise intraoperatives Wachsein erlebt.

Die Ergebnisse für Indexwerte am Bewusstseinsübergang zeigen große Streubreiten. Es stellt sich die Frage, ob es überhaupt einen generellen Schwellenwert für den Übergang in Allgemeinanästhesie gibt oder ob man hierbei nicht mit interindividuellen Unterschieden rechnen muss?

Beide Monitore, sowohl der Aspect [67] als auch der Narcotrend [66] besitzen seit Oktober 1996 bzw. September 2004 die Zulassung der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA).

Als Folgerung aus den Ergebnissen dieser und anderer Studien muss man allerdings den Schluss ziehen, dass Narcotrend und BIS den Bewusstseinsstatus bzw. die Sedierungstiefe nicht immer fehlerfrei darstellen.

Beim Gebrauch von Narkosemonitoren auf EEG-Basis sollte man sich dessen bewusst sein und die Geräte als Hilfestellung und nicht als alleinige Sicherheit verwenden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Altman DG, Bland JM  
Standard deviations and standard errors  
Br Med J 2005; 331: 903
2. American Society of Anesthesiologists  
<http://www.asaq.org/clinical/physicalstatus.htm>  
Stand: 05.12.2006
3. Aspect Medical Systems, <http://www.biseducation.com>  
BIS Handbook, Kelley SD  
Monitoring Level of Consciousness during Anesthesia and Sedation  
Stand: 08.12.2006
4. Bender R, Ziegler A, Lange St  
Logistische Regression  
Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: T11-T13
5. Berger H  
Electroencephalogram of man  
Archiv für Psychiatrie 1931; 94: 16-60
6. Brice DD, Hetherington RR, Utting JE  
A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia  
Br J Anaesth 1970; 42: 535-542
7. Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Hoefft 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

8. Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL  
Validity and reliability of the observer's assessment of alertness/sedation scale: study with intravenous midazolam  
J Clin Psychopharmacol 1990; 10: 244-251
9. Cobcroft MD, Forsdick C  
Awareness under anaesthesia: a patients point of view  
Anaesth Intens Care 1993; 21: 837-843
10. Dahaba A  
Different Conditions that could result in the Bispectral Index indicating an incorrect hypnotic state  
Anesth Analg 2005; 101(3): 765-773
11. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN  
Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysical variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index  
Br J Anaesth 1997; 78: 180-184
12. Dowd NP, Cheng DC, Karski JM, Wong DT, Munro JA, Carroll RN, Sandler A  
Intraoperative awareness in fast-track cardiac anaesthesia  
Anesthesiology 1998; 89(5): 1068-1073
13. Duncan D, Kelly P, Andrews PJD  
A comparison of bispectral index and entropy monitoring in patients undergoing embolization of cerebral artery aneurysms after subarachnoidal haemorrhage  
Br J Anaesth 2006; 96(5): 590-596

14. Evans IM, Davies WL  
Monitoring anesthesia  
Clin Anaesthesiol 1984 2(1): 243-262
15. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel P  
Recovery of consciousness after thiopental or propofol: bispectral index and the isolated forearm technique  
Anesthesiology 1997; 86(3): 613-619
16. Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GNC  
Analysis of EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness  
Br J Anaesth 1998; 80: 46-52
17. Ghonheim MM, Block RI  
Learning and consciousness during general anesthesia  
Anesthesiology 1992; 76: 279-305
18. Gibbs FA, Fibbs EL, Lennox WG  
Effect of the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity  
Arch Intern Med 1937; 60: 154-166
19. Glass PS, Bloom M, Kearse 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
20. Guedel AE,  
Third stage of anesthesia: a sub-classification regarding the significance of the position and movements of the eyeball  
Am J Surg (Anesth Suppl) 1920; 34: 53-57

21. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M  
The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic response after orotracheal intubation  
Anesth Analg 2000; 90(1): 161-167
22. Heynick F  
William T. G. Morton and "the great moment"  
J Hist Dent 2003; 51(1): 27-35
23. Jones JG, Konieczko K  
Hearing and memory in anaesthetised patients  
Br J Anaesth 1986; 292: 1291-1293
24. Johansen J, Sebel P  
Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring  
Anesthesiology 2000; 93: 1336-1344
25. 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: 77-79
26. Katz MH  
"bivariate statistics" in study design and statistical analysis  
Cambridge, New York, 2006, S. 66-77
27. Keats AS  
The ASA Classification of Physical Status – A Recapitulation  
Anesthesiology 1978; 49(4): 233-236
28. Kochs E, Schneider G  
Kann die Narkosetiefe gemessen werden?  
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2001; 36: 661-663

29. Kodaka M, Johansen JW, Sebel PS  
The influence of Gender on Loss of consciousness with Sevoflurane or Propofol  
Anesth Analg 2005;101: 377-381
30. Kreuer L, Bruhn J, Larsen R, Hoepstein M, Wilhem W  
Comparison of Alaris AEP index and bispectral index during propofol-remifentani anaesthesia  
Br J Anaesth 2003; 91: 336-340
31. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W  
Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentani anesthesia  
Anesthesiology 2003; 99(1): 34-41
32. Kreuer S, Molter G, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Wilhelm W  
Narcotrend-Stadien und endexpiratorische Desflurankonzentrationen: eine Untersuchung bei Ausleitung von Desfluran-Remifentani-Anästhesien  
Anästhesist 2002; 51: 800-804
33. Kreuzer M, Kochs EF, Pilge S, Stockmanns G, Schneider G  
Construction of the EEG player – a device to present EEG data to EEG-based anaesthesia monitors  
Anesth Analg 2007; 104: 135-139
34. Lehmann A, Thaler E, Boldt J  
Ist es sinnvoll Narkosetiefe zu messen?  
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2001; 36: 683-692
35. Levy WJ, Shapiro HM, Maruchak G, Meathe E  
Automated EEG processing for intraoperative monitoring: a comparison of techniques  
Anesthesiology 1980; 53: 223-236

36. 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
37. 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: 523-527
38. Manberg PJ, Zratek D, Kovitch L, Christman L  
Awareness during anesthesia with BIS monitoring  
Anesthesiology, ASA annual meeting Oct 14-18, 2000 San Francisco A1371, 2000
39. Masuhr KF, Neumann M  
Neurologie  
5. Auflage; Thieme 2005
40. Mathews DM, Rahman SS, Cirullo PM, Malik RJ  
Increases in bispectral index lead to interventions that prevent possible intraoperative awareness  
Br J Anaesth 2005; 95(2): 193-196
41. Mumenthaler M, Mattle H  
Neurologie  
Thieme Verlag, Stuttgart, 2002, 11. Auflage, S. 497-502
42. Myles PS, McNeil J, Forbes A, Chan MT  
Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial  
Lancet 2004; 363: 1757-1763

43. Pape HC  
Rhythmen des Gehirns: Elektroenzephalographie und neuronale Korrelate des Verhaltens. In: „Physiologie“, Klinke R, Pape HC, Silbernagel S, Thieme Verlag, Stuttgart, 2003, 5. Auflage, S.835-848
44. 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(3): 488-494
45. Pry-Roberts C  
Anesthesia: A practical or impractical construct?  
Br J Anaesth 1987; 59: 1341-1345
46. Rampil IJ  
A primer for EEG signal processing in anaesthesia  
Anesthesiology 1998; 89 (4): 980-1002
47. Ranta SO, Laurila R, Saaria J, Ali-Melkkilä T, Hynynen M  
Awareness with recall during general anesthesia: incidence and risk factors  
Anesth Analg 1998; 86: 1084-1089
48. Rowan KJ  
Awareness under TIVA: a doctor's personal experience  
Anaesth Intens Care 2002; 30: 505-506
49. Russell IF  
The Narcotrend "depth of anaesthesia" monitor cannot reliably detect consciousness during general anaesthesia: an investigation using the isolated forearm technique  
Br J Anaesth 2006; 96(3): 346-352

50. Sandin R, Enund G, Samuelsson P, Lennmarken C  
Awareness during anaesthesia: a prospective case study  
Lancet 2000; 355: 707-711
51. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Jensen K, Voigt M, Schulte Esch J  
Narcotrend and Bispectral Index Monitor Are Superior to classic  
Encephalographic Parameters for the Assessment of Anesthetic States  
during Propofol-Remifentanyl Anesthesia  
Anesthesiology 2003; 99: 1072-1077
52. Schmidt G, Bischoff P, Standl T, Lankeau G, Hilbert M, Schulte Esch J  
Comparative Evaluation of Narcotrend, Bispectral Index, and Classical  
Electroencephalographic Variables During Induction, Maintenance, and  
Emergence of a Propofol/Remifentanyl Anesthesia  
Anesth Analg 2004; 98: 1346-1353
53. Schmidt G, Bischoff P, Standl T, Voigt M, Papavero L, Schulte Esch J  
Narcotrend, Bispectral Index, and Classical Electroencephalogram Variables  
during Emergence from Propofol/Remifentanyl Anesthesia  
Anesth Analg 2002; 95(5): 1324-1330
54. Schneider G  
Intraoperative Wachheit  
Aesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2003; 38: 75-84
55. Schneider G, Gelb AW, Schmeller B, Tschakert R, Kochs EF  
Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices –  
bispectral index and patient state index  
Br J Anaesth 2003; 91(3): 329-335
56. Schneider G, Hollweck R, Ningler M, Stockmanns G, Kochs EF  
Detection of Consciousness by Electroencephalogram and Auditory Evoked  
Potentials  
Anesthesiology 2005; 103(5): 934-943

57. Schneider G, Kochs EF, Horn B, Kreuzer M, Ningler M  
Narcotrend Does not Adequately Detect the Transition between Awareness and Unconsciousness in Surgical Patients  
Anesthesiology 2004; 101(5): 1105-1111
58. Schultz B, Kreuer S, Wilhelm W, Grouven U, Schultz A  
Der Narcotrend-Monitor – Entwicklung und Interpretationsalgorithmus  
Anaesthesist 2003; 52: 1143-1148
59. Schwender D, Dauderer M, Klasing S, Mulzer S, Finsterer U, Peter K  
Monitoring intraoperativer Wachzustände  
Anaesthesist 1996; 45: 708-721
60. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PS, Manberg P  
A multicenter study of bispectral encephalogram analysis for monitoring anaesthetic effect  
Anesth Analg 1997; 84: 891-899
61. 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
62. Smith WD, Dutton RC, Smith N  
Measuring the Performance of Anesthetic Depth Indicators  
Anesthesiology 1996; 84(1): 38-51
63. Stanski RD  
Monitoring Depth of Anesthesia  
in Miller RD, Anesthesia, 5<sup>th</sup> edition, 2000 Churchill Livingstone

64. 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
65. Tunstall ME  
Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section  
Br Med J 1977; 1:1321
66. U. S. Food and Drug Administration  
[www.fda.gov/cdrh/pdf3/k033543.pdf](http://www.fda.gov/cdrh/pdf3/k033543.pdf)  
Stand: 05.12.2006
67. U. S. Food and Drug Administration  
[www.fda.gov/cdrh/pdf4/k040183.pdf](http://www.fda.gov/cdrh/pdf4/k040183.pdf)  
Stand: 05. 12.2006
68. Weber F, Hollnberger H, Gruber M, Frank B, Taeger K  
The correlation of the Narcotrend Index with endtidal sevoflurane concentrations and hemodynamic parameters in children  
Pediatric Anesthesia 2005; 15: 727-732
69. Woodbridge PD  
Changing concepts concerning depth of anaesthesia  
Anesthesiology 1957; 18: 536-550
70. Wrobel M, Kreuer S, Wilhelm W  
Bispektralindex und Desflurankonzentration unter 1 MAC  
Anaesthesist 2004; 53: 36-40

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt

**Herrn PD Dr. Gerhard Schneider**

für die Überlassung des Themas

und

seiner sehr freundlichen und wertvollen Unterstützung

und

seinem Team, das mir bereitwillig durch den "Datenschwengel" half.

Bei **Herrn Prof. Dr. Kochs** möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, an seiner

Klinik zu promovieren.

Ich bedanke mich

bei meinen Eltern **Barbara** und **Bernhard Schnellinger**,

die mir meine Ausbildung ermöglicht haben

und

bei meinem Mann **Josef Bracher**

der mir während meines Studiums stets liebevoll zur Seite stand.

## Lebenslauf

---

### Persönliche Daten

#### Kathrin Meta Bracher

geb. am 14. Oktober 1977 in Landshut

verheiratet seit Oktober 2004 mit Josef Bracher  
eine Tochter Magdalena

Dekan Weich Straße 7, 84079 Bruckberg

---

### Schulbildung

1984-1988      Grundschule in Ergoldsbach

1988-1997      Burkhardt-Gymnasium in Mallersdorf-Pfaffenberg

---

### Berufsausbildung

1997-2000      Berufsfachschule für Krankenpflege Maria Regina der Barmherzigen  
Schwestern in München  
Abschluss: Examen der Krankenpflege

1998-1999      Ausbildung zum Rettungssanitäter beim BRK im Kreisverband München

---

### Studium

2000-2002      Studium der Medizin an der LMU in München

2002-2006      Studium der Medizin an der TU in München

---

### Beruf

Seit Januar 2007 Assistenzärztin der Anästhesiologie im Krankenhaus Landshut - Achdorf

---