

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

## **Der Cerebral State Index (CSI) als Indikator der Narkosetiefe - Detektion von Wachheit**

Tobias Nepomuk Kiel

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

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

Prüfer der Dissertation:

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

Die Dissertation wurde am 29.07.2009 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.04.2010 angenommen.

*für Sina und Seraphin*

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>Seite</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>05</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>06</b>
1.1. Gründe für ein Monitoring der Narkosetiefe	06
1.1.1. Intraoperative Wachheit	06
1.1.2. Kreislaufstabilität	08
1.1.3. Weitere Gründe für ein Narkosetiefenmonitoring	09
1.2. Die klinische Einteilung der Narkosetiefe	09
1.3. Die Darstellung der Narkosetiefe durch EEG-basierte Parameter	10
1.3.1. Grundlagen des Elektroenzephalogramms (EEG)	10
1.3.2. EEG-Veränderungen durch Allgemeinanästhesie	11
1.3.3. Der EEG-basierte Parameter Bispektral Index BIS	11
1.3.4. Der EEG-basierte Parameter Cerebral State Index (CSI)	12
<b>2. Fragestellung</b>	<b>13</b>
<b>3. Patienten, Material und Methoden</b>	<b>14</b>
3.1. Beschreibung der Studie	14
3.2. Die Studienteilnehmer	15
3.2.1. Einschlusskriterien	15
3.2.2. Ausschlusskriterien	15
3.3. Das verwendete Material	16
3.3.1. Verwendete Medikamente	16
3.3.2. Der Cerebral State Monitor (CSM)	16
3.3.3. Der Cerebral State Index (CSI)	18
3.3.4. Überwachung und Speicherung von Daten	20
3.3.4.1. Vitalparameter und weitere Daten	20
3.3.4.2. CSM-Daten	21
3.4. Die angewendeten Untersuchungsmethoden	22
3.4.1. Tunstalls isolierte Unterarmtechnik	22
3.4.2. Der Studienablauf	22
3.4.3. Das strukturierte Interview nach Brice	24
3.4.4. Die Verfahren der statistische Auswertung	24
3.4.4.1. Auswertung der biometrischen Daten	24
3.4.4.2. Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit	25
3.4.4.3. Untersuchung der Narkosephasen	26
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>27</b>
4.1. Beschreibung des Patientenkollektivs	27
4.1.1. Alter, Gewicht und Körpergröße	27
4.1.2. ASA-Einstufung und Geschlechterverteilung	28
4.2. Die Analyse des CSI bei Bewußtseinsübergängen	29
4.2.1. Die zugrunde liegenden CSI-Daten	29
4.2.2. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit $P_K$	32

4.2.3. Der Vergleich der $P_K$ -Werte	34
4.2.4. Zusätzliche explorative Analyse	34
4.3. Die Analyse des CSI bei Vertiefung und Verflachung der Narkose	35
4.4. Aufgetretene Wachheit und weitere Beobachtungen	37
4.4.1. Die durch das Interview erfasste Information	37
4.4.2. Beobachtung: Wachheit bei Narkoseeinleitung	38
4.4.3. Beobachtung: Beeinflussung des CSI durch das EMG	39
4.4.4. Beobachtung: Absinken des CSI nach Relaxierung	40
<b>5. Diskussion</b>	<b>41</b>
5.1. Das untersuchte Patientenkollektiv	41
5.2. Die Fähigkeit des CSI zur Unterscheidung zwischen wach und bewußtlos	42
5.2.1. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit $P_K$ in dieser Studie	42
5.2.2. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit in der Literatur	45
5.3. Die Korrelation des CSI mit der Narkosetiefe	47
5.3.1. Der Korrelationskoeffizient $\rho$ in der vorliegenden Studie	47
5.3.2. Der Zusammenhang zwischen CSI und Narkosetiefe in der Literatur	50
5.4. Die Diskussion des Interviews und der weiteren Beobachtungen	53
5.4.1. Das Interview zum Nachweis expliziter Erinnerung	53
5.4.2. Das Verhalten des CSI bei Wachheit und Bewegung	53
5.4.3. Die Beeinflussung des CSI durch das EMG	55
5.5. Konsequenzen für die klinische Anwendung und Ausblick	57
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>60</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>62</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>63</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>64</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>70</b>
<b>Danksagung</b>	<b>71</b>

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AAI	A-Line ARX Index
Abb.	Abbildung
ANFIS	Adaptive Neuro Fuzzy Inference System
ASA	American Society Of Anesthesiologists, Klassifizierungssystem
BMI	Body Mass Index
BIS	Bispectral Index Scale
CI	Konfidenzintervall
CSI	Cerebral State Index
CSM	Cerebral State Monitor
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
i.v.	intravenös
LOC	loss of consciousness, Bewußtseinsverlust
MAP	mittlerer arterieller Druck
OAAS	Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale
$P_k$	prediction probability, Vorhersagewahrscheinlichkeit
PTSD	post traumatic stress disorder, posttraumatische Belastungsstörung
$\rho$	Korrelationskoeffizient nach Spearman
ROC	return of consciousness, Wiederkehr des Bewußtseins
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
Tab.	Tabelle
TCI	target controlled infusion
TIVA	total intravenöse Anästhesie

## 1. Einleitung

### 1.1. Gründe für ein Monitoring der Narkosetiefe

Die Beurteilung der Narkosetiefe ist seit der Durchführung von Allgemeinanästhesien ein wichtiger Aspekt für die Sicherheit und den Komfort des Patienten, denn die Narkose soll einerseits, um Wachheitsreaktionen mit zum Teil schwerwiegenden Folgen zu verhindern, ausreichend tief geführt werden. Wird die Narkose andererseits zu sehr "vertieft", treten Nebenwirkungen wie Blutdruck- bzw. Herzfrequenzinstabilität in den Vordergrund und gefährden somit den Patienten. Ausserdem wird die Ausleitungsphase sowie der Nachbeobachtungszeitraum deutlich verlängert. Einige der Gründe, die für ein Monitoring der Narkosetiefe sprechen, sollen hier zunächst dargestellt werden.

#### 1.1.1. Intraoperative Wachheit

Intraoperative Wachheit (engl.: Awareness) liegt vor, wenn ein Patient während vermeintlicher Allgemeinanästhesie seine Umwelt teilweise oder vollständig wahrnimmt, bzw. einfache Aufforderungen befolgt [67]. Dabei zeigt der Patient, bedingt durch die in diesem Moment unzureichende Narkosetiefe, Zeichen der Wahrnehmung.

Es kann hierbei durch schmerzbedingte Abwehrbewegungen zu Verletzungen im OP-Gebiet kommen. Auch die durch Muskelrelaxierung verursachte Bewegungsunfähigkeit kann, über damit verbundene Gefühle der Hilflosigkeit oder des Ausgeliefertseins, zu starken Angst- und Panikzuständen führen. Die intraoperative Wachheit wurde erstmals 1986 von Jones und Konieczko systematisch eingeteilt [39]:

- 0 Keine Wachheit
- I Intraoperative Wachheit ohne Erinnerung
- II Intraoperative Wachheit mit impliziter (unbewusster) Erinnerung
- III Intraoperative Wachheit mit expliziter (bewusster) Erinnerung

Dabei kommt es in den Stadien I,II und III, einhergehend mit zumindest vorübergehend intaktem Kurzzeitgedächtnis, zu intraoperativer Wachheit und Wahrnehmung, wobei auch einfache Aufforderungen befolgt werden können.

Im Stadium I der Wachheit geht das Erlebte nicht in das Langzeitgedächtnis über und es findet sich keinerlei Erinnerung an das Ereignis.

Dagegen kommt es im Stadium III aufgrund der Aufnahme in das Langzeitgedächtnis zu bewusster Erinnerung an die zuvor aufgetretene Wachheitsphase, d.h. bestimmte Ereignisse, Schmerzen oder Gespräche des OP-Personals können willentlich, bewusst und zum Teil detailliert in Erinnerung gerufen werden [62].

Im Stadium II kommt es genau wie bei Stadium III zunächst zur Speicherung des Erlebten im Langzeitgedächtnis, jedoch besteht ein Unterschied im Erinnerungsvermögen. Das implizite Gedächtnis wird als eigenständige Form des Gedächtnisses angesehen [64], wobei die darin gespeicherten Inhalte nicht willentlich oder bewusst abgerufen werden können. Stattdessen ist dieses Gedächtnis eher impliziter, unbewusster Art. Und trotzdem können darin enthaltene Informationen die Emotionen, das Erleben und Assoziationen beeinflussen. Schwender et al. beschrieben, dass Patienten, denen intraoperativ in flacher Narkose die Geschichte von Robinson Crusoe auf Band präsentiert wurde, bei postoperativen Interviews häufiger als die Kontrollgruppe bei dem Wort Freitag an diese Geschichte dachten [70]. Weitere Effekte durch suggestive Inhalte im impliziten Gedächtnis, z.B. auf den postoperativen Verbrauch von Analgetika oder die Aufenthaltsdauer in der Klinik, sind in der Literatur beschrieben [14, 47].

Durch intraoperative Awareness kann es zu negativ behafteten Erfahrungen kommen, wie sie etwa durch Schmerzen, "Ausgeliefertsein" oder auch der Unfähigkeit, sich zu bewegen, entstehen können. Dementsprechend wird bei den Konsequenzen unterschieden in Schmerz, emotionale Reaktion und späten psychischen Symptomen [60].

Eine spezielle Form von späten psychischen Symptomen ist die posttraumatische Belastungsstörung (PTSD), deren Ausprägung seit längerer Zeit als mögliche Folge einer intraoperativen Wachheit diskutiert wird [38, 67]. Darunter versteht man eine, durch eine starke psychisch-emotionale Belastung ausgelöste Störung. Diese ist durch wiederholtes emotionales Durchleben der ursächlichen Situation, ausgeprägtes Vermeidungsverhalten, sowie psychomotorischer Überaktivierung gekennzeichnet.

Eine Studie aus dem Jahr 2000 an insgesamt 11785 Teilnehmern deckte 19 Fälle von Awareness mit expliziter Erinnerung auf, wobei bei 9 dieser Patienten Symptome einer Belastungsstörung festgestellt wurden [61]. Zwei Jahre später konnten in einer Folgeuntersuchung nur noch 9 der betroffenen Patienten interviewt werden [43]. 4 Patienten litten nach wie vor an einer PTSD, 2 davon befanden sich in psychiatrischer Behandlung. Dies zeigt natürlich nicht die generelle Inzidenz der PTSD nach Erleben von Awareness,

jedoch lässt sich hier das Ausmaß und vor allem die Dauer dieser Störung, die es dringend zu verhindern gilt, erahnen.

Die Inzidenz der intraoperativen Wachheit betrug im Jahr 1991 0,2% [45], scheint aber während der darauf folgenden Zeit weiter in einen Bereich zwischen 0,1% und 0,2% gesunken zu sein. Die Tabelle 1.1 zeigt eine Übersicht ausgewählter Studien der letzten Jahre bezüglich der Häufigkeit der Awareness.

Bei Kindern dagegen liegt eine Wachheit während der Narkose offenbar um ein Vielfaches häufiger vor [6, 46].

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Inzidenz</b>
<b>Liu [45]</b>	1991	1.000	0,2%
<b>Sandin [61]</b>	2000	11.785	0,15%
<b>Sebel [72]</b>	2003	19.576	0,13%
<b>Pollard [52]</b>	2002 - 2004	87.361	0,0068%

Tab. 1.1: Die Inzidenz der intraoperativen Wachheit im Vergleich

### 1.1.2. Kreislaufstabilität

Ein vorrangiges Ziel während der Allgemeinanästhesie ist die Aufrechterhaltung von stabilen Kreislaufverhältnissen. Seit langem bekannt ist jedoch die Tatsache, dass unter den Inhalationsanästhetika insbesondere Isofluran über eine Reduktion der Myokardkontraktilität zu vermindertem Auswurfvolumen und dosisabhängiger Reduktion des arteriellen Blutdrucks führt [50]. Auch von Propofol weiß man, dass mit zunehmender Plasmakonzentration der systolisch-diastolische Blutdruck abfällt [78]. Ein wichtiger Faktor bei der Beeinträchtigung der Kreislaufverhältnisse scheint eine verminderte Sensitivität des Barorezeptor-Reflexes zu sein [49, 63], was zu einer verminderten Effektivität dieses Reflexbogens im Sinne einer abgeschwächten sympatho-adrenergen Gegenregulation bei Blutdruckabfall führt. Vor allem ältere Patienten sind, wegen der bereits im Wachzustand eingeschränkten Reflexintensität, besonders gefährdet [41].

Aufgrund dieser Aspekte erscheint es sinnvoll, bei der Narkoseführung möglichst wenig Anästhetikum zu verwenden, um die kardiovaskulären Regulationsmechanismen, die vor allem bei Lagewechsel und Blutverlust an Bedeutung gewinnen, weitestgehend zu erhalten.

### **1.1.3. Weitere Gründe für ein Narkosetiefenmonitoring**

In Zeiten mit zunehmendem Kostendruck im gesamten Gesundheitswesen muss auch in der klinischen Anästhesiologie auf effiziente und kostenoptimierte Arbeitsabläufe geachtet werden. Es gilt deshalb, eine über den jeweiligen Bedarf hinaus gehende Verabreichung von Anästhetika zu vermeiden, um neben der Substanzeinsparung die Ausleitungs- sowie Nachbeobachtungszeiten nicht unnötig zu verlängern [59].

## **1.2. Die klinische Abschätzung der Narkosetiefe**

Die Abschätzung der Narkosetiefe anhand klinischer Zeichen per standardisiertem Schema wurde zunächst Anfang des 20. Jahrhunderts von Guedel vorgenommen [29]. Diese Einteilung, bei der Kriterien wie Atmung, Pupillengröße und Augenbewegungen bewertet werden, gilt jedoch streng genommen nur für eine Monoanästhesie mit Diethylether. Mit der Verwendung von Muskelrelaxantien und zur Miosis führenden Opioiden, im Rahmen von balancierten Anästhesien, verlor das Guedel-Schema an Bedeutung.

Ein anderes Konzept beruht auf der Beurteilung sogenannter Surrogatparameter wie der Herzfrequenz und dem Blutdruck. Evans et al. entwarfen auf dieser Basis den PRST-Score, der neben diesen beiden Parametern die Schweißsekretion und den Tränenfluss mit Punkten bewertet [26]. Es konnte gezeigt werden, dass dieser PRST-Score mit der, durch die Unterarmtechnik (siehe S. 22, 3.4.1.) detektierten, Awareness nur sehr schlecht korreliert [58], und somit keinen zuverlässigen Indikator der Narkosetiefe darstellt. Die Erfahrung zeigt auch, dass die klinische Beobachtung des Verlaufes von Blutdruck und Herzfrequenz sowie der Tränensekretion zwar regelmäßig in der Praxis eine individuelle Abschätzung der Anästhesie- bzw. Analgesietiefe ermöglicht, für eine akkurate Steuerung der Narkosetiefe jedoch weitgehend ungeeignet ist. Dies wird auch durch die Tatsache verdeutlicht, dass sowohl einige Begleiterkrankungen wie z.B. Herzinsuffizienz und autonome Neuropathie, als auch Begleitmedikation, vor allem Betablocker und ACE-Hemmer, eine Reaktion der vegetativen Parameter unterdrücken können [7].

Eine weitere Möglichkeit, die unterschiedlichen Abstufungen bei zunehmender Sedierung ohne technische Hilfsmittel abzuschätzen, ist die modifizierte Observer's Assessment of Alertness/ Sedation Skala (OAAS) [15]. Diese Skala von 5 bis 0 wird häufig bei der Evaluation EEG-basierter Narkosetiefenindices wie dem Cerebral State Index (S. 12, 1.3.4.) verwendet [1, 31, 82]. Ein Problem stellt jedoch die gemischte Beurteilung von Analgesie und

Bewußtlosigkeit dar, weil bei der Durchführung (siehe Tab. 1.2) teilweise ein schmerzhafter Stimulus zur Anwendung kommt.

<b>OAS</b>	<b>Antwort des Patienten</b>
5	Prompte Antwort auf Ansprache mit Namen in normaler Lautstärke
4	Lethargische Antwort auf Ansprache mit Namen in normaler Lautstärke
3	Antwort nur auf wiederholtes/ lautes Rufen beim Namen
2	Antwort nur auf leichtes Anstossen/ Schütteln
1	Antwort nur auf schmerzhaftes Kneifen
0	Keine Reaktion auf schmerzhaftes Kneifen

Tab. 1.2: Die modifizierte Observer's Assessment of Alertness/ Sedation (OAS) Skala [1, 15]

### **1.3. Die Darstellung der Narkosetiefe durch EEG-basierte Parameter**

#### **1.3.1. Grundlagen des Elektroenzephalogramms (EEG)**

Eine Methode um die Narkosetiefe darzustellen, ist die Messung direkt am Gehirn als Zielorgan der Anästhetika durch die Ableitung des Elektroenzephalogramms (EEG).

Das EEG erfasst über, auf der Kopfhaut angebrachte, Elektroden die Summe der Feldpotentiale, die nach Aktivierung der Neuronen und nachfolgender Ionenverschiebung vornehmlich an den Pyramidenzellen des Kortex in Form von Dipolen anliegen [9, 55]. Die erkennbaren physiologischen Potentialschwankungen einer bestimmten Frequenz werden von subkortikalen Hirnregionen, wie dem Thalamus und der Formatio reticularis, moduliert und nach einer willkürlichen Einteilung in Grundrhythmen, wie auf der folgenden Seite in Tab. 1.3 dargestellt, kategorisiert [9, 27]. Entscheidend für die Einteilung der Grundrhythmen ist die EEG-Frequenz über der okzipitalen bis parietalen Region. Die Höhe der Amplitude beträgt dabei meist zwischen 10 und 50, selten bis zu 100  $\mu\text{V}$  [27].

Der EEG-Grundrhythmus kann durch das Alter der Person maßgeblich beeinflusst werden. So können  $\theta$ - und  $\delta$ -Aktivitäten bei Kindern im Wachzustand vorkommen [9], aber auch ältere Menschen scheinen, topographisch begrenzt, eine erhöhte  $\delta$ -Aktivität bei Wachheit zu besitzen [12]. Dagegen führen neurologisch-psychiatrische Erkrankungen wie Alzheimer und Depression zu einer signifikanten Verlangsamung des okzipitalen  $\alpha$ -Rhythmus [12, 54].

Bezeichnung	Frequenzbereich	klinisches Korrelat
$\alpha$ (alpha)	8 - 13 Hz	wach, geschlossene Augen
$\beta$ (beta)	14 - 30 Hz	wach, aufmerksam, geistige Tätigkeit
$\theta$ (theta)	4 - 7 Hz	physiologisch im Schlaf
$\delta$ (delta)	0,5 - 4 Hz	physiologisch im Schlaf

Tab. 1.3: Die Einteilung der EEG-Frequenzbandes nach Grundrhythmen

### 1.3.2. EEG-Veränderungen durch Allgemeinanästhesie

Als Reaktion auf die Applikation von Anästhetika können im EEG Veränderungen beobachtet werden [30, 79]. Dabei ist im Allgemeinen eine Abnahme der Frequenz, sowie ein Ansteigen der Amplitude, im Sinne einer Reduktion der geordneten neuronalen, kortikalen Aktivität zu beobachten. Mit weiter zunehmendem Grad der Allgemeinanästhesie kommt es anschliessend - nach einer vorübergehend vermehrten Aktivität im Theta-Bereich - zum Auftreten von langsamen Delta-Wellen mit relativ grosser Amplitude.

Bei weiterer Vertiefung der Narkose tritt schliesslich eine isoelektrische Linie, die von einzelnen Ausbrüchen kortikaler Aktivität unterbrochen wird, als sogenanntes Burst-Suppression-EEG, und letztendlich ein komplettes Nulllinien-EEG auf [79].

### 1.3.3. Der EEG-basierte Parameter Bispektral Index (BIS)

Der seit 1992 verfügbare Parameter Bispektral Index (BIS) ist eines der etablierten Verfahren, die sich EEG-Veränderungen während der Allgemeinanästhesie für eine Abschätzung der Narkosetiefe zunutze machen. Da der Cerebral State Index in einigen Arbeiten mit dem BIS verglichen wird, soll der Parameter hier ebenfalls erwähnt werden.

Der BIS reicht von 0 bis 100 und soll die Narkosetiefe abbilden, wobei für eine chirurgisch erforderliche Allgemeinanästhesie Werte von 40 bis 60 anzustreben sind [37]. Für die Berechnung des Indexwertes erfolgt eine elektronische Auswertung des Roh-EEGs. Die Durchführung einer Spektralanalyse anhand der Fast-Fourier-Transformation liefert dabei als Grundlage das Powerspektrum und das Phasenspektrum [53, 55]. Daraus werden verschiedene Subparameter ermittelt, aus denen schliesslich der BIS berechnet wird. Dieser weist eine gute Korrelation zu einem klinischen Sedierungsscore auf [28].

Zwei Studien aus dem Jahr 2004 unterstreichen den Nutzen dieses Verfahrens. Ekman et al. wiesen ein signifikant reduziertes Auftreten von intraoperativer Awareness in einer Gruppe von 4945 Patienten mit BIS-Monitoring gegenüber einer historischen Kontrollgruppe nach [24]. Myles et al. fanden darüber hinaus auch bei Eingriffen mit eigentlich erhöhtem Risiko für das Auftreten von Wachheit, wie es etwa bei der Sectio Caesarea und Operationen in der Trauma- sowie Kardiochirurgie der Fall ist, eine Reduktion eben dieser [48].

Eine neuere Untersuchung ergab hingegen keine reduzierte Inzidenz von Awareness sowie keine Reduktion des Narkosegasverbrauches, weshalb ein routinemäßiger Einsatz des BIS-Monitorings nicht empfohlen wird [8].

#### **1.3.4. Der EEG-basierte Parameter Cerebral State Index (CSI)**

Der im Jahre 2004 vorgestellte Cerebral State Index (CSI) ist ein weiterer Parameter, der für sich beansprucht, Änderungen der Narkosetiefe abzubilden. Dieser EEG-basierte dimensionslose numerische Indexwert von 0 bis 100 setzt sich aus verschiedenen EEG-Subparametern zusammen [17, 57]. Das Kalkulationsschema des CSI, sowie die verschiedenen Abstufungen bei zunehmender Allgemeinanästhesie, sind ausführlich in Kapitel 3.3.3. (S. 18) beschrieben. Der Cerebral State Monitor (CSM), das Gerät zur Berechnung und Ausgabe des Wertes, wird in Kapitel 3.3.2. (S. 16) dargestellt.

In einer Studie von Rodriguez et al. wurde ein Zusammenhang zwischen der Höhe des CSI und dem OAAS mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  von 0,92 bezüglich der Stufen des OAAS ermittelt [57]. Daraus wurde geschlossen, dass der CSI in der Lage sei, die Tiefe der Allgemeinanästhesie darzustellen. Zu einem ähnlichen Schluss kam eine im Jahr 2005 von Jensen vorgestellte Untersuchung an 15 elektiven kardiochirurgischen Patienten in Allgemeinanästhesie, die eine Propofolinfusion mittels target-controlled-infusion (TCI) erhielten [34]. Es ergaben sich signifikant niedrigere CSI-Werte bei Allgemeinanästhesie als für den Wachzustand. Der CSI blieb während des chirurgischen Eingriffes ständig unter 60, wobei die Höhe des CSI im Wachzustand und bei Bewußtseinsverlust in etwa der des BIS entsprach. Keiner dieser Patienten berichtete über intraoperative Wachheit.

Mittlerweile existiert eine Reihe weiterer Untersuchungen des CSI (S. 45, 5.2.2. und S. 50, 5.3.2.). Insgesamt jedoch ist die Studienlage zum CSI, im Gegensatz zu den schon länger verfügbaren Parametern wie z.B. dem BIS oder dem Narcotrend, noch unzureichend. Eine abschliessende Einschätzung und Bewertung ist deshalb in der derzeitigen Situation noch nicht möglich.

## 2. Fragestellung

Die vorliegende Analyse soll einen Beitrag zur Vervollständigung der nach wie vor unzureichenden Studienlage über den Cerebral State Index leisten, um die Beurteilung dieses relativ neuen EEG-basierten Parameters zu erleichtern. Die Zielsetzung dieser Arbeit ist dabei die Untersuchung des Index unter klinischen Gesichtspunkten, d.h. der CSI soll in der klinischen Anwendung evaluiert werden.

Schwerpunkt der Analyse ist die Untersuchung der Fähigkeit des CSI zur Unterscheidung zwischen wachen, d.h. auf Ansprache reagierenden, und bewußtlosen, d.h. auf Ansprache nicht reagierenden, Patienten. Hierbei sind vor allem die Einleitung und die Ausleitung einer Allgemeinanästhesie von besonderem Interesse.

Zudem wird dieser Parameter bezüglich eventuell differierender Unterscheidungsfähigkeit zwischen den beiden Zuständen wach und bewußtlos bei der Gabe der gängigen Anästhetika Propofol, Sevofluran und Isofluran geprüft.

Als sekundäres Ziel soll das Verhalten des CSI in Phasen zunehmender bzw. abnehmender Anästhetikakonzentration analysiert werden. Zu diesem Zweck wird der Verlauf des CSI bei der Vertiefung und Verflachung einer bestehenden Allgemeinanästhesie untersucht.

Darüber hinaus soll eine, bei einzelnen Patienten eventuell auftretende, intraoperative Awareness detektiert, und das Verhalten des CSI in diesem Zeitraum analysiert werden. Weitere Auffälligkeiten und Beobachtungen werden, wie auch eventuelle Störfaktoren, protokolliert und gegebenenfalls gesondert untersucht.

### 3. Patienten, Material und Methoden

#### 3.1. Beschreibung der Studie

Die vorliegende kontrollierte prospektive Studie wurde, nach Genehmigung durch die Ethikkommission, an der Klinik für Anästhesiologie des Klinikums rechts der Isar der TU München durchgeführt.

Die Messungen erfolgten von Februar 2005 bis Mai 2006 an insgesamt 45 Patienten, die einen elektiven chirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie erhielten. Vor der Studienteilnahme fand ein ärztliches Aufklärungsgespräch bezüglich der Studie, mit nachfolgender schriftlicher Einverständniserklärung des jeweiligen Patienten statt.

Die Einteilung der zu Untersuchenden zu den Narkoseverfahren wurde nach den in der Klinik üblichen Kriterien vorgenommen, d.h. die Wahl einer der drei Medikamentenkombinationen (siehe Tab. 3.1) war dem jeweiligen Anästhesisten überlassen. Auf eine Randomisierung wurde bewußt verzichtet und stattdessen, mit dem Ziel, möglichst die klinische Alltagspraxis abzubilden, die oben genannte Vorgehensweise gewählt.

Es erfolgte somit eine Einteilung in drei Gruppen entsprechend den verwendeten Medikamenten zur Narkoseaufrechterhaltung, wobei jeder Gruppe 15 Patienten zugeordnet wurden (Tab. 3.1).

Gruppe	Eingesetzte Medikamente
1 (n=15)	<b>Propofol</b> + Remifentanyl, totalintravenöse Anästhesie (TIVA) Einleitung mit Propofol + Remifentanyl
2 (n=15)	<b>Sevofluran</b> + Sufentanyl, balancierte Anästhesie Einleitung mit Propofol + Sufentanyl
3 (n=15)	<b>Isofluran</b> + Sufentanyl, balancierte Anästhesie Einleitung mit Propofol und Sufentanyl

Tab. 3.1: Übersicht über die drei Studiengruppen und die jeweils eingesetzte Kombination an Medikamenten

### **3.2. Die Studienteilnehmer**

Eine Reihe von Voraussetzungen für eine Studienteilnahme wurde formuliert, um mögliche Störgrößen für die Ableitung des EEG zu eliminieren, aber auch um die Patienten nicht unnötig zu gefährden.

#### **3.2.1. Einschlusskriterien**

An der Untersuchung konnten Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie am Klinikum rechts der Isar unterzogen, teilnehmen. Das Lebensalter musste über 18 Jahre betragen. Zur Studienteilnahme war ein körperlicher Allgemeinzustand den Stufen 1-3 der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) entsprechend [40], als auch eine, nach der Aufklärung durch einen Anästhesisten, schriftlich geleistete Einverständniserklärung erforderlich.

#### **3.2.2. Ausschlusskriterien**

Die Formulierung der Ausschlusskriterien sollte zunächst eine Beeinflussung des Ausgangs-EEG durch Faktoren, unabhängig von der Narkose, vermeiden. Deshalb wurden sowohl Patienten, die an einer floriden Depression, einer Psychose oder einer zentralnervösen Erkrankung litten, als auch solche mit Alkohol- und Drogenabusus in der Anamnese, von der Untersuchung ausgeschlossen. Dauerbehandlung mit zentral wirksamen Substanzen, wie etwa Antidepressiva, Benzodiazepinen oder Antikonvulsiva, führte ebenfalls aufgrund der zu erwartenden EEG-Veränderung zum Ausschluss [27].

Nicht an der Studie teilnehmen durften ausserdem Personen, bei denen Notfalleingriffe durchgeführt wurden, eine postoperative Beatmung und Sedierung geplant war, oder eine Unverträglichkeit gegen eines der verwendeten Medikamente bestand.

Schwere Störungen der gastrointestinalen Motilität hatten, wie auch eine Schwangerschaft, aufgrund der erforderlichen "Ileuseinleitung" den Studienausschluss zur Folge.

Patienten, bei denen ein korrektes Anbringen und ausreichend langes Haften der EEG-Elektroden aufgrund der Nähe zum OP-Gebiet erschwert war - dies ist z. B. bei einer Strumektomie der Fall - wurden von einer Studienteilnahme ausgeschlossen. Gleiches galt auch für Patienten, die einen neurochirurgischen Eingriff am Kopf erhielten.

### 3.3. Das verwendete Material

#### 3.3.1. Verwendete Medikamente

Die im Folgenden aufgeführten Medikamente kamen bei der Studie zum Einsatz:

Isofluran (Forene, Fa. Abbott)	-	Inhalationsanästhetikum
Propofol (Disoprivan, Fa. Fresenius)	-	Hypnotikum, i.v.
Remifentanil (Ultiva, Fa. ClaxoSmithKline)	-	kurzwirksames Opioid, i.v.
Sevofluran (Sevorane, Fa. Abbott)	-	Inhalationsanästhetikum
Sufentanil (Sufenta mite, Fa. Janssen)	-	Opioid, i.v.

Dabei diente in Gruppe 1 Propofol und Remifentanil zur Narkoseeinleitung als auch zur Aufrechterhaltung durch eine kontinuierliche Infusion (TIVA), wobei hierfür zwei Spritzenpumpen (Combimat 2000, Fa. Döring) benutzt wurden.

In den Gruppen 2 und 3 erfolgte die Einleitung der Narkose mit Propofol und Sufentanil. Die Aufrechterhaltung der Narkose geschah im Sinne einer balancierten Anästhesie in Gruppe 2 mit Sevofluran und Sufentanil und in Gruppe 3 mit Isofluran und Sufentanil (S. 14, Tab. 3.1). Darüber hinaus wurden die in der klinischen Praxis üblichen Muskelrelaxantien Mivacurium und Atracurium verwendet.

#### 3.3.2. Der Cerebral State Monitor (CSM)

Der von der Firma Danmeter A/S (Odense, DK) hergestellte CSM (S. 17, Abb. 3.1) besitzt die Abmessungen 114 x 60 x 31 mm bei einem Gewicht von 130 g. Die Stromversorgung erfolgt wahlweise per 9-Volt-Batterie oder Netzanschluss. Dieses Gerät ist offensichtlich im Vergleich zu anderen verfügbaren Optionen deutlich billiger [33]. Das 32 x 17 mm große und beleuchtete Display zeigt den Cerebral State Index (CSI, S. 18, 3.3.3.) als zentralen Parameter, der im Einsekundenintervall stets neu aus dem abgeleiteten EEG-Signal berechnet wird.

Der geräteinterne Filter bei der EEG-Ableitung reicht von 6 - 42 Hz. Um ein sogenanntes Aliasing zu vermeiden arbeitet der CSM mit einer Samplerate von 2000 Hz [17, 55, 71]. Bei Bedarf kann der Prozentsatz an Burst-Suppression-EEG in den letzten 30 Sekunden unter der Bezeichnung BS% abgerufen werden. Hierbei geht bei einem Filter von 2 - 42 Hz eine

EEG-Amplitude von weniger als  $3,5 \mu\text{V}$  in die Berechnung ein. Ein BS%-Wert von 10 bedeutet etwa, dass während der letzten 30 s das EEG zu 10 % isoelektrisch war.



Abb. 3.1: Der Cerebral State Monitor (Quelle: <http://www.danmeter.dk>)

Eine potentielle Kontamination des EEG durch EMG-Aktivität ist bekannt [27]. Da auch der CSI prinzipiell durch das EMG beeinflusst werden kann, erfasst der CSM deshalb zusätzlich den betroffenen Frequenzbereich von 75 - 85 Hz und filtert diesen aus dem Roh-EEG. Durch den Parameter "EMG" wird die Energie in diesem Frequenzband als Prozentangabe des Maximalwertes dargestellt.

Es wird zudem die Impedanz der an Stirn und Mastoid angebrachten Elektroden angezeigt. Der im Neuromonitoring übliche Wert von weniger als  $5 \text{ k}\Omega$  ermöglicht den zuverlässigen Betrieb des Gerätes. Eine Impedanz von  $< 1 \text{ k}\Omega$  stellt optimale Bedingungen dar [27, 33]. Aus der Elektrodenimpedanz und der Anzahl der, von einem Artefaktunterdrückungs-Algorithmus erkannten, Artefakte innerhalb der letzten Minute wird die Signalqualität berechnet und als Prozentwert "SQI%" der bestmöglichen Qualität angezeigt. Die genannten Parameter (CSI, BS%, EMG, SQI%, Impedanzen) werden mit einem Aktualisierungsintervall von einer Sekunde auf dem Display präsentiert.

Zur Ableitung des 1-Kanal-EEG dienen drei selbstklebende Elektroden (Danmeter Neuro Sensors, Fa. Danmeter), die mit dem Gerät über ein mitgeliefertes Patientenkabel verbunden

werden. Um eventuelle materialbedingte Spannungsdifferenzen zu vermeiden wurde in der vorliegenden Studie stets der gleiche Elektrodentyp verwendet. Wie vom Hersteller empfohlen, wurde medial auf der Stirn und links über dem Mastoid je eine Ableitelektrode angebracht, während die Referenzelektrode links temporal aufgeklebt wurde [17]. Dabei wurde zudem versucht, die Elektroden möglichst in muskelarmem Gebiet zu platzieren sowie Abweichungen der Position möglichst gering zu halten.

### 3.3.3. Der Cerebral State Index (CSI)

Der CSI gibt vor, die Narkosetiefe zu erfassen. Er wird als ganzzahliger dimensionsloser Wert zwischen 0 und 100 aus dem EEG-Signal berechnet, wobei 100 dem Wachzustand entsprechen soll. Laut Hersteller betrage der anzustrebende CSI während eines chirurgischen Eingriffes zwischen 40 und 60 (Tab. 3.2) [17, 33].

CSI	Stadium der Anästhesietiefe
100 - 80	Wachheit - Sedierung
80 - 60	Sedierung - oberflächliche Allgemeinanästhesie
60 - 40	Allgemeinanästhesie, anzustrebend bei chirurgischer OP
40 - 10	tiefe Allgemeinanästhesie
10 - 0	Burst-Suppression-Anteil > 75% oder isoelektrisches EEG

Tab. 3.2: CSI-Zahlenwerte für die Definition unterschiedlicher Anästhesiestadien (modifiziert nach [17, 33]), eine ähnliche Tabelle ist auf der Vorderseite des CSM unter dem Display aufgedruckt.

Der CSM erfasst in der oben genannten Weise mit einem Kanal das Roh-EEG. Ein Filter bewirkt, dass Frequenzen von 6 bis 42 Hz passieren, und somit dieses Frequenzband zur Kalkulation des CSI zur Verfügung steht. Danach wird das, für ein gewisses Zeitfenster vorliegende EEG, ähnlich der Methode zur Bestimmung des BIS (S. 11, 1.3.3.) durch eine Spektralanalyse in das Leistungsspektrum zerlegt [53, 55]. Daraus berechnet der CSM anschließend drei unterschiedlich definierte Energieverhältnisse, sogenannte Ratios:

$$\alpha_{\text{ratio}} = \log (E_{30-42,5 \text{ Hz}} / E_{6-12 \text{ Hz}});$$

$$\beta_{\text{ratio}} = \log (E_{30-42,5 \text{ Hz}} / E_{11-21 \text{ Hz}}); \quad (\beta-\alpha)_{\text{ratio}} = \log (E_{6-12 \text{ Hz}} / E_{11-21 \text{ Hz}});$$

Diese bilden das Verhältnis der höheren Frequenzen, welche vorwiegend bei einem Wach-EEG zu erwarten wären, zu den niedrigeren Frequenzen, die vor allem während einer Narkose auftreten (S. 11, 1.3.2.), ab [33]. Der Quotient aus zwei Energieverhältnissen kann dabei zu einer Reduktion von Artefakten auf mathematischem Weg führen, wenn diese mit etwa gleicher Intensität sowohl im Zähler als auch im Nenner auftreten.

Ebenfalls Einfluss auf die Berechnung des CSI nimmt der ständig aktualisierte Anteil an Burst-Suppression-EEG, der Wert BS%. Somit werden auch Episoden mit isoelektrischem EEG bei der Kalkulation des Index berücksichtigt.

Rodriguez und Jensen definierten diese vier genannten Subparameter als Eingabe für ein Fuzzy-Logic-Klassifizierungssystem [57]. Roh-EEG-Daten von 20 ambulanten Patientinnen aus einer Untersuchung des A-Line AEP-Monitors wurden damit analysiert [75]. Aus dem Frequenzgehalt wurden in der retrospektiven Studie  $\alpha_{ratio}$ ,  $\beta_{ratio}$ ,  $(\beta - \alpha)_{ratio}$  sowie BS% und, durch Kombination per Fuzzy-Logic, auch erstmals der Parameter CSI ermittelt (Abb. 3.2).

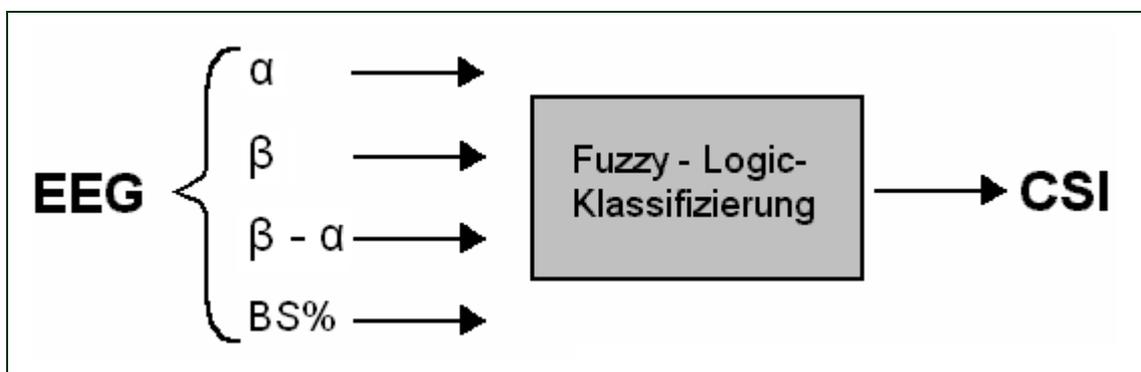


Abb. 3.2: Das Schema zur Berechnung des CSI

Dabei kommt hier ein, für die Ermittlung von Narkosetiefenindices neuartiges, sogenanntes „Adaptive Neuro Fuzzy Inference System“ (ANFIS) zur Anwendung, das durch maschinelles Lernen an vorher aufgezeichneten EEG-Daten trainiert wurde. Dieses kombiniert die Subparameter je nach Narkosestadium in flexibler und möglichst optimaler Weise miteinander, anstatt eine feste mathematische Funktion zu benutzen [33, 34, 57]. So nimmt beispielsweise beim Auftreten eines Burst-Suppression-EEGs, aufgrund einer dann verminderten Aussagekraft, der Einfluss der Ratios  $\alpha$  und  $\beta$  auf die Berechnung des CSI durch das ANFIS zugunsten einer vermehrten Gewichtung des Subparameters BS% ab [35].

Im Rahmen der Entwicklung dieses ANFIS-Kalkulationsschemas wurden insgesamt 50 aufgezeichnete EEG-Datensätze von früher durchgeführten Allgemeinanästhesien verwendet. Darunter waren 20 durch Gabe von Propofol und Remifentanil erzeugte, 15 aus alleiniger Anwendungen von Sevofluran resultierende und 15 durch Applikationen von Propofol bis zum Auftreten von 80% Burst-Suppression-EEG erzeugte Datensätze [35].

### **3.3.4. Überwachung und Speicherung von Daten**

Um dem Patienten ein nötiges Maß an Sicherheit zu bieten, kamen die klinisch üblichen, nicht-invasiven Monitoringverfahren zum Einsatz. Darüberhinaus wurden weitere Daten durch den CSM erhoben und gespeichert.

#### **3.3.4.1. Vitalparameter und weitere Daten**

Für die Darstellung und Überwachung der Vitalparameter parallel zur EEG-Erfassung diente der Standardmonitor AS/3 (Fa. Datex-Ohmeda), auf dem auch das, über Klebeelektroden kontinuierlich abgeleitete EKG und die Herzfrequenz dargestellt wurden.

Der automatisch, über eine am Oberarm angebrachten Manschette (Adult Standard Cuff, Fa. Datex-Ohmeda), nicht-invasiv gemessene systolisch-diastolische Blutdruck wurde regelmäßig erhoben und mit dem daraus kalkulierten mittleren arteriellen Druck (MAP) auf dem Monitor angezeigt.

Das Gerät stellte ausserdem nach pulsoxymetrischer Erfassung über einen Fingersensor die periphere arterielle Sauerstoffsättigung und die Pulsfrequenz dar.

Fortlaufend überwacht wurde auch die inspiratorische und expiratorische Konzentration des jeweiligen Inhalationsanästhetikums, sowie der endtidale Kohlendioxidpartialdruck. Eine nasal eingeführte Sonde diente der ständigen Überwachung der Pharyngealtemperatur.

Nach der Übertragung der oben genannten Parameter von dem Monitor AS/3 an einen Datenerfassungsrechner erfolgte die Speicherung durch das Programm NeuMonD [20, 74].

Demographische Daten und weitere diskontinuierlich erhobene Zusatzinformationen, wie etwa Prämedikation, vorhandene Begleiterkrankungen, eventuelle Reaktionen des Patienten z.B. auf die Intubation, vor allem aber die Zeitpunkte des Verlustes (LOC) sowie der Wiederkehr (ROC) des Bewußtseins, wurden in standardisierter Form erfasst und ebenfalls in NeuMonD gespeichert.

### 3.3.4.2. CSM-Daten

Sämtliche vom CSM erfassten und berechneten Werte (siehe 3.3.2.) wurden mit dem drahtlosen Datenübertragungsgerät CSM-Link (Fa. Danmeter) einmal pro Sekunde auf den Datenerfassungsrechner übertragen. Eine vom Hersteller angegebene Reichweite von bis zu 10 m stellte eine zuverlässige Übertragung der Daten sicher [17].

Die Software CSM-Capture Version 2.02 (Fa. Danmeter) diente sowohl zur Visualisierung des CSI-Verlaufes auf dem Bildschirm eines Standard-PCs als auch zur fortlaufenden Speicherung der CSI-Daten.

Nach der Speicherung standen schliesslich sämtliche, durch den CSM gelieferten Daten zur Offline-Analyse zur Verfügung.

Eine Skizze des Messaufbaus sowie eine Zusammenfassung der erfassten und gespeicherten Parameter ist in der folgenden Abbildung (Abb. 3.3) ersichtlich.

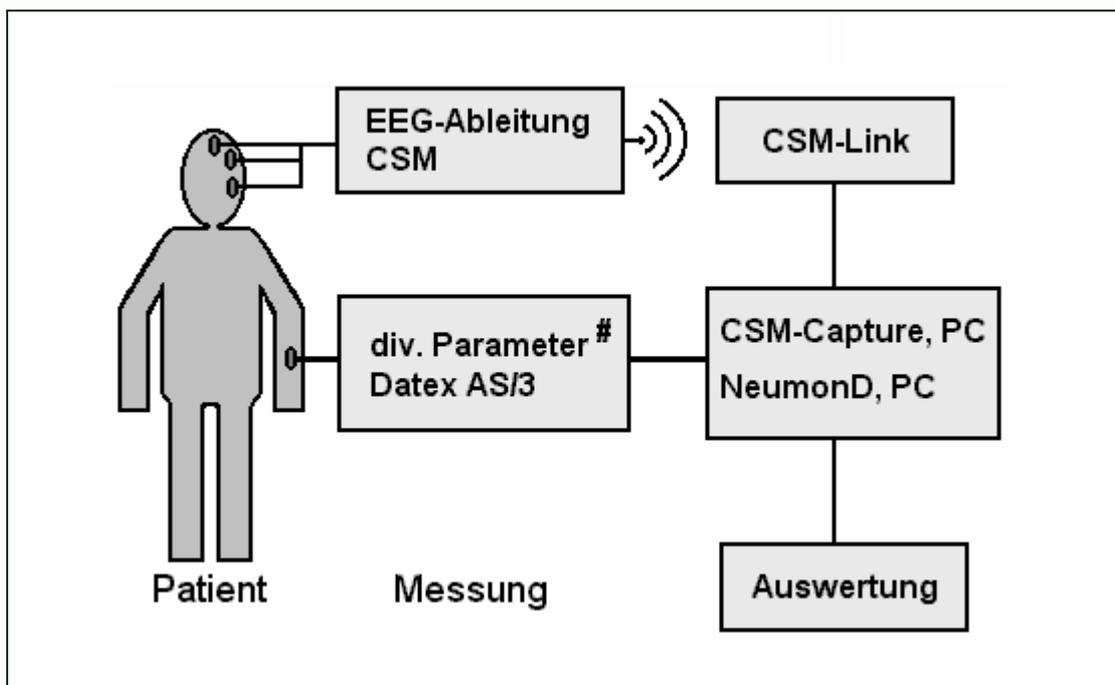


Abb. 3.3: Der Messaufbau;

#) erfasste Parameter: systolischer und diastolischer Blutdruck, MAP, Herzfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung, endtidaler Kohlendioxidpartialdruck, inspiratorische sowie expiratorische Inhalationsanästhetikakonzentration, Pharyngealtemperatur

### **3.4. Die angewendeten Untersuchungsmethoden**

#### **3.4.1. Tunstalls isolierte Unterarmtechnik**

Die isolierte Unterarmtechnik nach Tunstall ermöglicht es dem ansonsten relaxierten Patienten, auf einen Reiz oder Ansprache mit Handbewegung zu reagieren. Somit ist eine Detektion von Wachheit für die Dauer von bis zu 20 min möglich [76].

Bei der Durchführung wird vor der Verabreichung eines Muskelrelaxans eine Blutdruckmanschette am Unterarm des Patienten angelegt und auf einen Wert, der deutlich über dem jeweiligen systolischen Blutdruckwert liegt, aufgepumpt. Der Unterarm ist von der Verteilung des anschließend i.v. applizierten Relaxans auf dem Blutweg ausgenommen, und somit bleibt die Hand bewegungsfähig. Zur Kontrolle der Narkosetiefe wird der Patient nun aufgefordert, die Hand zu bewegen. Wenn er die Aufforderung befolgt, besteht das Stadium I, II oder III intraoperativer Wachheit (S. 6, 1.1.1.).

Dieses Verfahren wurde in der vorliegenden Studie bei der Narkoseeinleitung vor der Gabe von Muskelrelaxantien unter entsprechender Dokumentation angewendet, um den klinischen Zustand des Patienten zu erfassen. Die Blutsperre verblieb bis zum Erreichen der klinisch üblichen Narkosetiefe am Patienten.

#### **3.4.2. Der Studienablauf**

Nachdem der Patient bei der Prämedikationsvisite über die Studie ärztlich aufgeklärt wurde und schriftlich in die Teilnahme eingewilligt hatte, erfolgte die Prämedikation nach kliniküblichen Standards. Zur präoperativen Sedierung und Anxiolyse wurden Dikalium-Clorazepat und Midazolam nach klinisch üblichen Kriterien verwendet. Unmittelbar nach der Ankunft im Einleitungssaal wurden die gängigen Überwachungsgeräte (S. 20, 3.3.4.1.) angebracht. Die Elektroden zur Erfassung des 1-Kanal-EEG wurden, um möglichst optimale Impedanzwerte zu erhalten, nach sorgfältigem Reinigen der Kopfhaut an den betreffenden Stellen mit fettlösender Alkohollösung und anschliessendem Trockenreiben per Kompresse, angebracht.

Die Narkoseeinleitung begann mit der intravenösen Verabreichung des jeweiligen Opioids. Danach wurde ein initialer Bolus von 20 mg Propofol appliziert. Nach je 30 s erfolgte

stufenweise eine weitere Gabe von 20 mg Propofol. Dabei war das Ziel eine langsame Abnahme der Wachheit bis zum vollständigen Bewußtseinsverlust. Dies ermöglichte zum Einen eine besonders schonende Narkoseeinleitung und zum Anderen die präzise Identifikation der Schwelle zwischen Wachheit und Bewußtlosigkeit.

Zur Detektion des Bewußtseinsverlustes wurde der Patient während der gesamten Narkoseeinleitung im Intervall von 15 s jeweils zweimal ausschliesslich verbal zum Händedruck aufgefordert. Bei gezielter Antwort auf eine der beiden Aufforderungen galt der Patient als wach, bei Ausbleiben beider Antworten als bewußtlos. Der Bewußtseinszustand wurde anhand dieses Verfahrens engmaschig kontrolliert und dadurch der Zeitpunkt des Bewußtseinsverlustes (LOC) relativ exakt bestimmt. Nach Eintritt des Hypnosezustandes erfolgte die Maskenbeatmung mit reinem Sauerstoff unter Fortführung der oben genannten Vorgehensweise. Vor Relaxierung und Intubation wurde die Blutsperrung am Unterarm angelegt (S. 22, 3.4.1.). Danach entschied der durchführende Anästhesist anhand klinisch üblicher Kriterien über die Dosierung der Medikamente zur Narkoseaufrechterhaltung und Analgesie. Dabei wurden sowohl das klinische Vorgehen wie Medikamentengabe und Intubation sowie eventuelle Reaktionen seitens des Patienten exakt dokumentiert.

Nach dem Hautschnitt erfolgte eine Narkosevertiefung bis zum Auftreten von Burst-Suppression-Phasen im EEG durch die Erhöhung der Zufuhr des jeweiligen Anästhetikums. Anschliessend wurde die Narkotikazufuhr wieder in etwa auf das Ausgangsniveau reduziert, und somit erfolgte eine Narkoseverflachung. Der Beginn der Narkosevertiefung und das Auftreten von Burst-Suppression-Phasen wurde in NeuMonD dokumentiert.

Am Ende der Operation wurde die Anästhetikazufuhr beendet und der Patient, wie bereits bei der Einleitung, im Abstand von 15 s zweimal zum Händedruck aufgefordert. Eine gezielte Antwort auf beide Aufforderungen zeigte die Wiederkehr des Bewußtseins (ROC) an. Auch dieser Zeitpunkt wurde genau dokumentiert.

Die Messung wurde nach der Extubation bei vollständiger Kontaktierbarkeit der Patienten beendet.

### **3.4.3. Das strukturierte Interview nach Brice**

Zur Erfassung eventuell aufgetretener Awareness mit expliziter Erinnerung erfolgte unmittelbar nach dem Eingriff im Aufwachraum sowie innerhalb eines Zeitraumes von 24 bis 48 Stunden postoperativ ein standardisiertes Interview des Patienten (S. 37, 4.4.1.). Das Interview bestand aus den folgenden fünf Fragen [13]:

1. Was ist das Letzte, woran Sie sich erinnern, bevor Sie eingeschlafen sind?
2. Was ist das Erste, woran Sie sich erinnern, nachdem Sie 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 der Operation?

### **3.4.4. Verfahren der statistischen Auswertung**

#### **3.4.4.1. Auswertung der biometrischen Daten**

Für die Untersuchung des Patientenkollektivs bezüglich der demographischen Daten Alter, Gewicht, Körpergröße, und des Geschlechts sowie der ASA-Einstufung diente das Statistikprogramm SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). Dabei wurden der Chi<sup>2</sup>-Test, der Test nach Kruskal-Wallis und jener nach Mann-Whitney zum Nachweis signifikanter Unterschiede zwischen den drei Untergruppen für die oben erwähnten Parameter durchgeführt. Zudem wurde der mittlere Body Mass Index (BMI) der Gruppen mit der Software MS Excel (Microsoft Corp, Redmond, USA) berechnet und mittels Kruskal-Wallis-Test (SPSS) auf Unterschiede getestet. Ein p-Wert von <0,05 wurde bei der Beurteilung als statistisch signifikant betrachtet.

### 3.4.4.2. Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit

Zur Beurteilung der Güte des CSI hinsichtlich der Unterscheidung zwischen den beiden Zuständen „wach“ und „Narkose“ diente die Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  nach Smith [73]. Diese erfolgte auf der Basis der ermittelten CSI-Daten anhand eines Makros in MS Access (Microsoft Corp). Dabei wird die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  durch die Formel

$$P_K = \frac{1}{2} \left( \frac{p_c - p_d}{p_c + p_d + p_t} + 1 \right)$$

aus den relativen Häufigkeiten der

$p_c$  "richtigen" Kombinationen (wach > Narkose)

$p_d$  "falschen" Kombinationen (wach < Narkose)

$p_t$  "neutralen" Kombinationen (wach = Narkose)

beschrieben.

Ein  $P_K$ -Wert von 1 wird als sichere Unterscheidung (d.h. ausschliesslich "richtige" Kombinationen:  $p_c = 1$ ;  $p_d = p_t = 0$ ), der Wert von 0,5 jedoch als zufällige Unterscheidung zwischen den beiden Zuständen interpretiert. Ein  $P_K$  von 0 bis 0,5 wird anhand der Rechnung  $1 - P_K$  durch Werte zwischen 0,5 und 1 ersetzt.

Es wurde nun eine gesamte Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$ -LOC/ROC aus allen vorliegenden CSI-Daten, also sowohl aus jenen für LOC als auch aus solchen für ROC, errechnet, die die allgemeine Fähigkeit, zwischen "wach" und "Narkose" während einer Allgemeinanästhesie zu unterscheiden, darstellen soll (S. 32, 4.2.2.). Zudem wurde für jede der Gruppen eine gesamte Vorhersagewahrscheinlichkeit ermittelt.

Für die Berechnung wurde jeder CSI-Wert für den Zeitpunkt 15 Sekunden vor dem dokumentierten Bewußtseinsverlust LOC (LOC-15s, Wachzustand sicher) mit den CSI-Daten 15 bzw. 30 Sekunden nach LOC verglichen (LOC+15s bzw. LOC+30s, Narkosezustand sicher). In gleicher Weise wurden die CSI-Werte bei Wiederkehr des Bewußtseins zu den Zeitpunkten ROC-15s (Narkosezustand) und ROC+15s bzw. ROC+30s (Wachzustand) zur Ermittlung der Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  herangezogen. Somit ergaben sich für jede der Gruppen je 4  $P_K$ -Werte (LOC+15s, LOC+30s, ROC+15s, ROC+30s).

Für den Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der gesamten Vorhersagewahrscheinlichkeit wurden zunächst aus den zugrundeliegenden CSI-Daten mittels Bootstrap-Resampling [18, 22] je 1000 weitere  $P_K$  -Werte pro Gruppe mit dem Ziel der

Herstellung einer Normalverteilung berechnet. Für diese  $P_K$ -Verteilungen wurden nun die jeweiligen, aufgrund des dreifachen Vergleiches nach Bonferroni korrigierten, 95%-Konfidenzintervalle ermittelt. Sind die Intervalle zwischen einem Paar von zu vergleichenden Medikamentengruppen disjunkt, so sind die beiden  $P_K$ -Werte als signifikant verschieden zu betrachten (S. 34, 4.2.3.). Eine zusätzliche explorative Analyse auf eventuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Vorhersagewahrscheinlichkeiten der Gruppen erfolgte, getrennt für LOC und ROC, nach der gleichen Methode (S. 34, 4.2.4.). Die Berechnungen wurden mit LabVIEW 6.0 (National Instruments, Austin, USA) und MATLAB 6.0 (The MathWorks Inc., Natick, USA) durchgeführt.

#### **3.4.4.3. Untersuchung der Narkosephasen**

Die Untersuchung des EEG-Parameters CSI bezüglich des Verhaltens in Phasen zu- bzw. abnehmender Narkotikakonzentration, also der Vertiefung und der Verflachung der Narkose, erfolgte jeweils mittels der Berechnung des, in der Statistiksoftware SPSS implementierten, Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ( $\rho$ , S. 35, 4.3.). Aus einer perfekten Korrelation der CSI-Werte über die Zeit würde dabei ein Spearman-Korrelationskoeffizient mit dem Wert 1 und aus einer völlig zufälligen Verteilung ein Wert von 0 resultieren. Ein Korrelationskoeffizient wurde bei einem p-Wert von  $<0,01$  als statistisch signifikant erachtet.

Für die Beurteilung des CSI hinsichtlich des Verhaltens in der Vertiefungsphase dienten die CSI-Werte zwischen dem zuvor in NeuMonD dokumentierten Zeitpunkt "Narkosevertiefung" und dem ersten Burst-Suppression-Maximum im EEG als Berechnungsgrundlage.

Bei der Analyse der Verflachungsphase wurde der Zeitraum zwischen dem letzten Burst-Suppression-Maximum und dem Erreichen einer konstanten Propofolkonzentration im Plasma bzw. einer konstanten endtidalen Narkosegaskonzentration untersucht.

In der TIVA-Gruppe diente dabei ein, auf dem pharmakologischen Modell nach Schnider basierendes, Programm zur Ermittlung der Propofolkonzentration am Wirkort [69]. Der Konzentrationsverlauf des Narkosegases in den anderen beiden Gruppen wurde hingegen kontinuierlich während der gesamten Narkose in NeuMonD dokumentiert.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

#### 4.1.1. Alter, Gewicht und Körpergröße

Eine Übersicht über die biometrischen Daten der Studienpopulation zeigt Tab. 4.1. Das Durchschnittsalter betrug 48,2 Jahre ( $\pm 15,9$ ). Dabei fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die durchschnittliche Körpergröße im untersuchten Kollektiv betrug 173,9 cm ( $\pm 11,0$ ). Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Der Mittelwert des Gewichtes aller Studienteilnehmer betrug 80,1 kg ( $\pm 15,0$ ). Dabei war er in der Propofolgruppe 72,7 kg ( $\pm 10,8$ ), in der Sevoflurangruppe 78,9 kg ( $\pm 15,8$ ) und in der Isoflurangruppe 88,7\* kg ( $\pm 14,3$ ). Der Kruskal-Wallis Test detektierte hier einen signifikanten Unterschied. Mit dem Mann-Whitney Test konnte nachgewiesen werden, dass es die Isoflurangruppe ist, die sich hinsichtlich des mittleren Gewichtes signifikant ( $p < 0,05$ ) von den anderen beiden Gruppen unterscheidet. Der BMI lag in allen drei Gruppen ohne statistisch signifikante Unterschiede auf dem 5%-Niveau im präadipösen Bereich:

Propofol: 25,3      Sevofluran: 26,3      Isofluran: 29,0

In jeder der drei Gruppen wurden 13 Patienten präoperativ mit Benzodiazepinen sediert. Dabei kamen sowohl Dikalium-Clorazepat (10 mg bzw. 20 mg) als auch Midazolam (3,75 mg bzw. 7,5 mg) zum Einsatz.

Mittelwerte ( $\pm$ SD)	Propofol	Sevofluran	Isofluran	Gesamt
Alter [a]	54,1 ( $\pm 16,5$ )	49,7 ( $\pm 16,8$ )	40,8 ( $\pm 11,9$ )	48,2 ( $\pm 15,9$ )
Gewicht [kg]	72,7 ( $\pm 10,8$ )	78,9 ( $\pm 15,8$ )	88,7 * ( $\pm 14,3$ )	80,1 ( $\pm 15,0$ )
Körpergröße [cm]	170,0 ( $\pm 11,3$ )	172,9 ( $\pm 9,8$ )	178,5 ( $\pm 10,7$ )	173,9 ( $\pm 11,0$ )

Tab. 4.1: Die biometrischen Daten in den 3 Gruppen (Mittelwert $\pm$ SD)

#### 4.1.2. ASA-Einstufung und Geschlechterverteilung

Insgesamt wurden 28 Personen als ASA I klassifiziert. Davon erhielten 10 Patienten Propofol, 8 Patienten Sevofluran und 10 Patienten Isofluran.

Von den 17 Personen mit dem Attribut ASA II erhielten 5 Propofol, 7 Sevofluran und 5 Isofluran (Abb. 4.1.a).

Der Chi<sup>2</sup>-Test ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

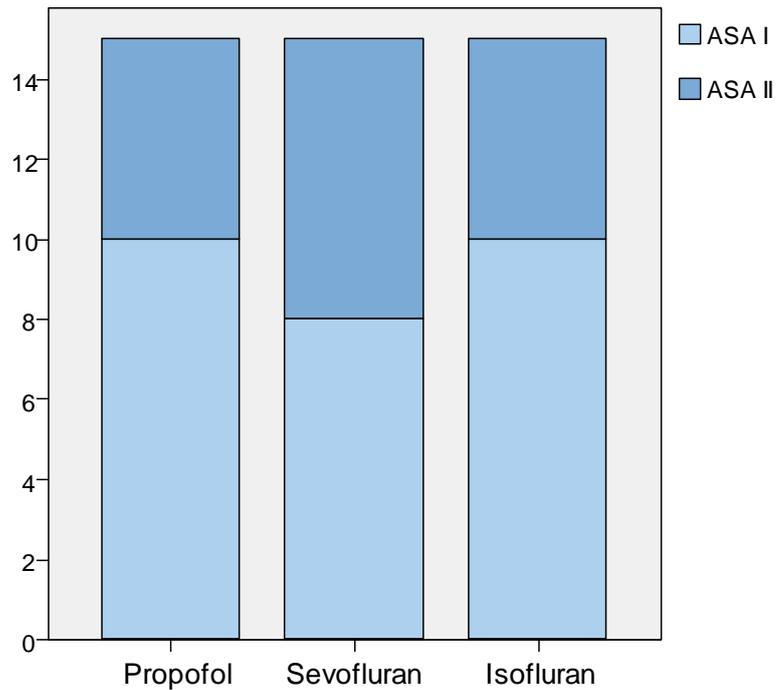
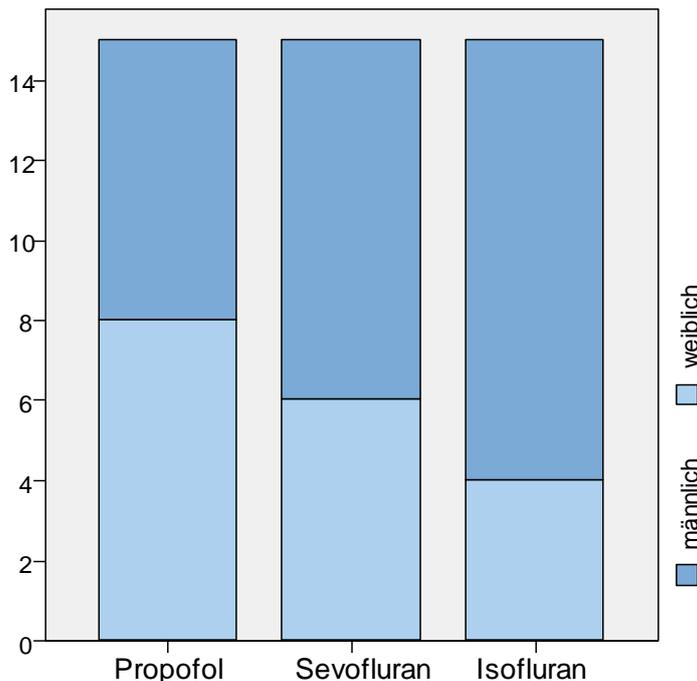


Abb. 4.1.a: Die Verteilung der ASA-Klassifikation



Von insgesamt 18 weiblichen Patienten befanden sich 8 in der Propofolgruppe, 6 in der Sevoflurangruppe und 4 in der Isoflurangruppe.

Von 27 männlichen Studienteilnehmern befanden sich 7 in der Propofolgruppe, 9 in der Sevoflurangruppe und 11 in der Isoflurangruppe (Abb. 4.1.b).

Der Chi<sup>2</sup>-Test ergab keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung.

Abb. 4.1.b: Die Geschlechterverteilung

## 4.2. Die Analyse des CSI bei Bewußtseinsübergängen

### 4.2.1. Die zugrunde liegenden CSI-Daten

Für die Analyse des CSI beim Übergang wach/bewußtlos und vice versa erfolgte die Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  mit der unter Kapitel 3.4.4.2. (S. 25) genannten Methode aus den CSI-Werten jeweils vor und nach den dokumentierten Zeitpunkten LOC und ROC. Im Folgenden werden die hierzu verwendeten Daten der drei Patientengruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten dargestellt (Tab.4.2).

Deutlich ist dabei die Abnahme der CSI-Mittelwerte für LOC-15s bis LOC+30s, also während der Narkoseeinleitung, um bis zu 18 Zähler (Sevofluran) zu sehen. Bei der Narkoseausleitung hingegen findet sich eine Zunahme dieser Mittelwerte für ROC-15s bis ROC+30s, nun jedoch in geringerem Maße um stets weniger als 9 Zähler.

Zum Zeitpunkt LOC+30s bzw. ROC+30s liegen in allen drei Gruppen jeweils niedrigere bzw. höhere CSI-Mittelwerte als noch 15 s vorher (LOC+15s bzw. ROC+15s) vor.

CSI		LOC-15s	LOC+15s	LOC+30s	ROC-15s	ROC+15s	ROC+30s
Propofol	<b>Max</b>	99	86	85	99	99	100
	<b>Min</b>	43	38	40	46	74	78
	<b>Mean</b>	76,1(16,3)	62,7(15,2)	59,6(12,2)	78,3(16,9)	86,5(5,3)	87,0(4,4)
Sevoflura	<b>Max</b>	99	87	82	97	98	96
	<b>Min</b>	53	40	39	45	56	59
	<b>Mean</b>	77,8(13,4)	61,8(12,1)	59,8(11,1)	78,4(18,3)	84,5(12,3)	86,2(9,4)
Isofluran	<b>Max</b>	92	83	78	93	97	96
	<b>Min</b>	48	49	46	48	76	81
	<b>Mean</b>	69,6(14,2)	61,1(11,3)	58,1(9,3)	83,2(13,0)	87,3(5,2)	87,8(4,0)

Tab. 4.2: Übersicht über die CSI-Daten der drei Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten; Max - maximaler Wert, Min - minimaler Wert, Mean - arithmetisches Mittel ( $\pm$ SD)

Eine graphische Darstellung der, der Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit zugrunde liegenden, CSI-Daten findet sich im Folgenden (S. 30 f., Abb. 4.2.a - c).

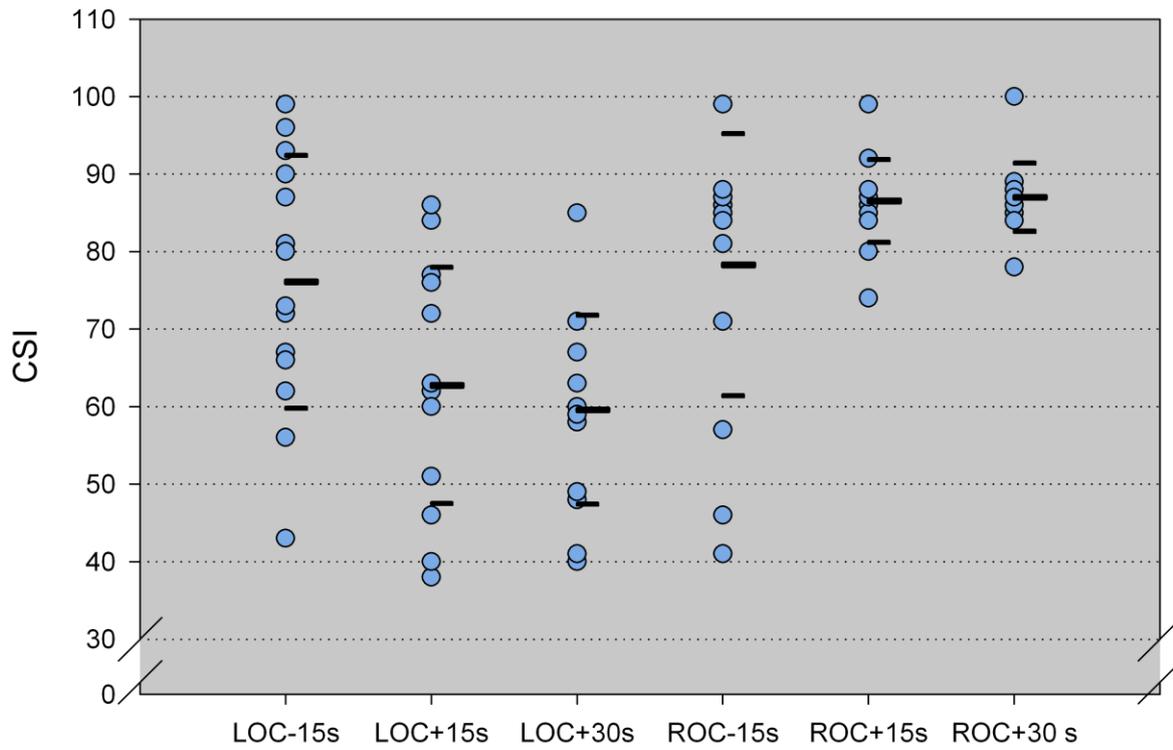


Abb. 4.2.a: Die CSI-Werte der Propofolgruppe mit Mittelwert und SD

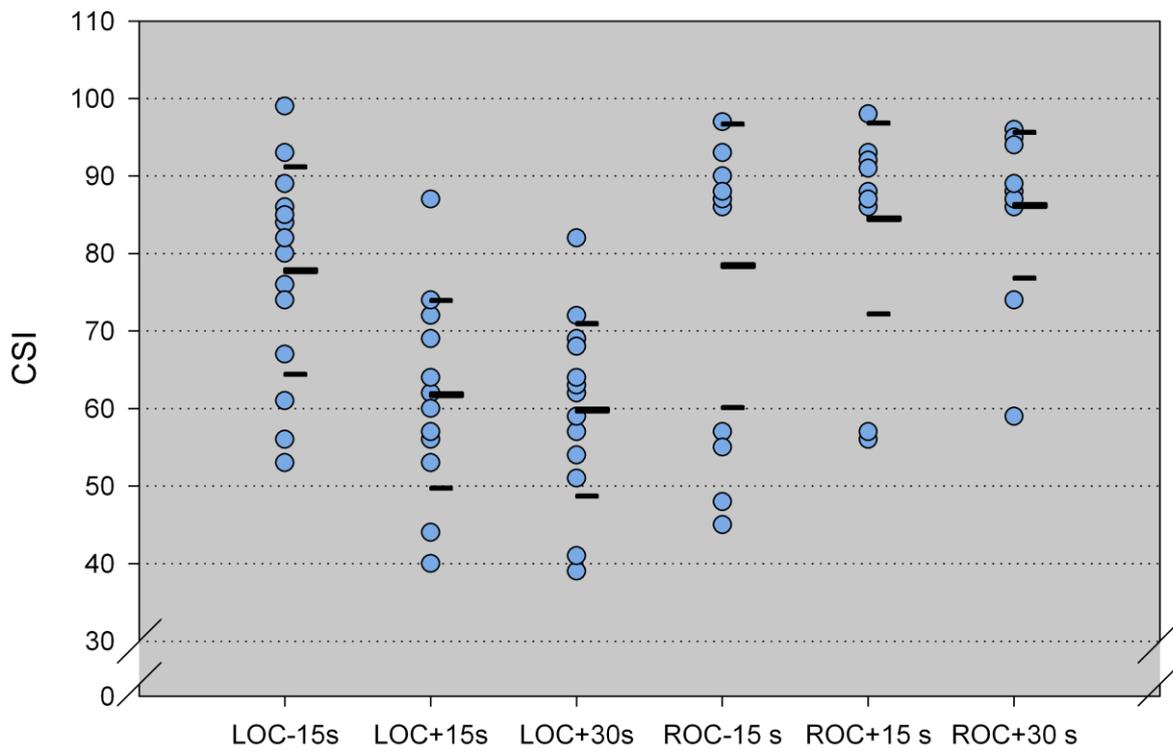


Abb. 4.2.b: Die CSI-Werte der Sevoflurangruppe mit Mittelwert und SD

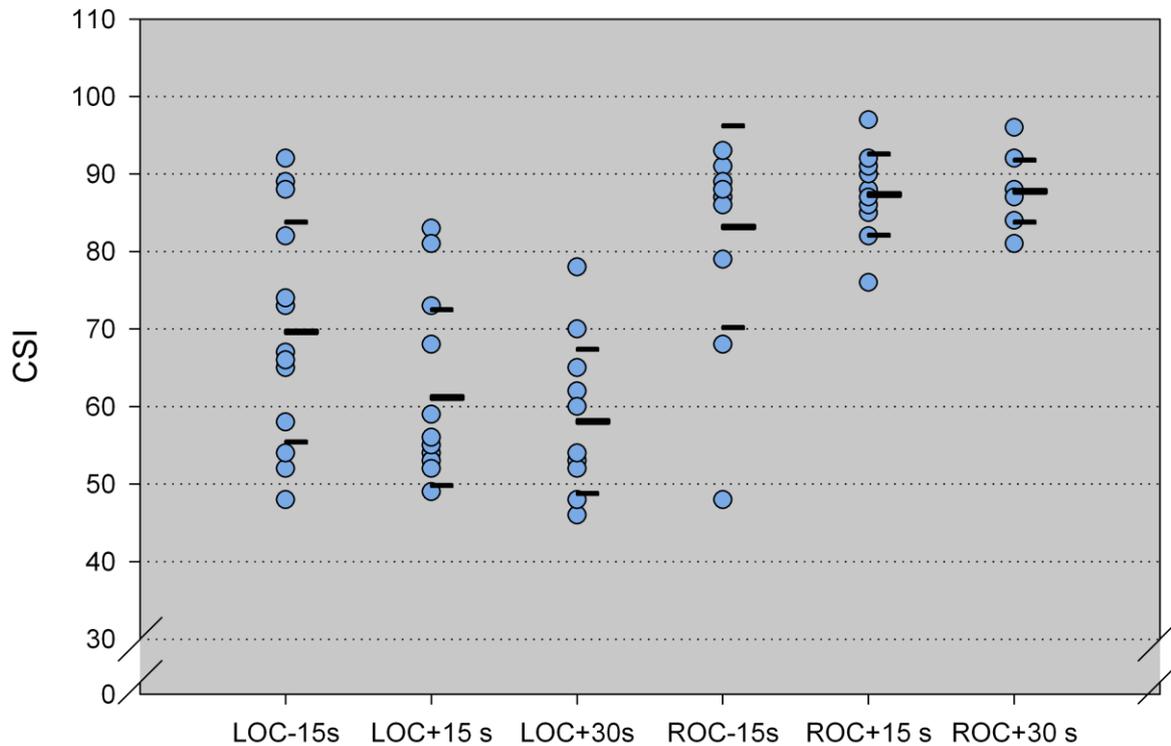


Abb. 4.2.c: Die CSI-Werte der Isoflurangruppe mit Mittelwert und SD

Der CSI-Durchschnittswert von 69,6 sowie der Maximalwert 92 liegen in Gruppe 3, die das Inhalationsanästhetikum Isofluran erhielt, zum Zeitpunkt LOC-15s deutlich unter jenen der anderen beiden Gruppen zum gleichen Zeitpunkt. Die arithmetischen Mittelwerte der CSI-Daten für die Zeitpunkte LOC+15s und LOC+30s liegen dann bei allen drei Gruppen etwa wieder im gleichen Wertebereich (circa 62 bzw. 59).

Bei der Wiederkehr des Bewußtseins in der Gruppe 3 ist der Mittelwert für ROC-15s mit 83,2 sowie der Minimalwert 48 dagegen höher als jener der anderen beiden Gruppen. Nach einem verhältnismäßig geringen Anstieg findet sich auch bei ROC+15s der höchste Mittelwert in dieser Gruppe. Zum Zeitpunkt ROC+30s liegen die Durchschnittswerte schliesslich wieder in etwa im selben Wertebereich.

#### 4.2.2. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit $P_K$

Die aus den CSI-Daten 15 s vor bzw. 15 s nach LOC und ROC berechneten Werte der Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  sind in Tab. 4.3.a dargestellt. Dabei ergibt sich für die gesamte Studienpopulation ein  $P_K(\text{LOC}/\text{ROC}+15\text{s})$  von 0,657 ( $\pm 0,042$ ).

Für die kombinierte Vorhersagewahrscheinlichkeit LOC/ROC resultiert in der Propofolgruppe mit 0,692 ( $\pm 0,068$ ) der höchste und in der Isoflurangruppe mit 0,601 ( $\pm 0,079$ ) dagegen der niedrigste  $P_K$ -Wert.

Die höchste Einzelvorhersagewahrscheinlichkeit wird in der Sevoflurangruppe für LOC mit 0,804 ( $\pm 0,082$ ) erreicht. In der Isoflurangruppe sind die niedrigsten Werte, sowohl für LOC als auch für ROC, zu finden.

$P_K$	Propofol	Sevofluran	Isofluran	Gesamt
<b>LOC+15 s</b>	0,735 (0,093)	0,804 (0,082)	0,663 (0,104)	0,740 (0,053)
<b>ROC+15 s</b>	0,631 (0,099)	0,556 (0,108)	0,500 (0,120)	0,560 (0,063)
<b>LOC/ROC+15 s</b>	0,692 (0,068)	0,663 (0,072)	0,601 (0,079)	0,657 (0,042)

Tab. 4.3.a: Die Vorhersagewahrscheinlichkeit für den Zeitpunkt +15 s (SE)

Im Folgenden wird nun die aus den CSI-Werten 15 s vor bzw. 30 s nach LOC und ROC errechnete Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  dargestellt (Tab. 4.3.b). Es resultiert hierbei ein gesamter  $P_K(\text{LOC}/\text{ROC}+30\text{s})$  von 0,676 ( $\pm 0,036$ ).

Der höchste Wert der kombinierten Vorhersagewahrscheinlichkeit LOC/ROC beträgt 0,715 ( $\pm 0,067$ ) für die Propofolgruppe und der niedrigste 0,633 ( $\pm 0,078$ ) für die Isoflurangruppe.

Der höchste Einzel- $P_K$  wird auch hier in der Sevoflurangruppe für LOC mit 0,831 ( $\pm 0,077$ ) erreicht, wohingegen die niedrigsten Vorhersagewahrscheinlichkeiten in der Isoflurangruppe für LOC und ROC zu finden sind.

$P_K$	Propofol	Sevofluran	Isofluran	Gesamt
<b>LOC+30 s</b>	0,793 (0,085)	0,831 (0,077)	0,758 (0,091)	0,791 (0,049)
<b>ROC+30 s</b>	0,638 (0,100)	0,584 (0,109)	0,500 (0,121)	0,572 (0,063)
<b>LOC/ROC+30s</b>	0,715 (0,067)	0,694 (0,070)	0,633 (0,078)	0,676 (0,036)

Tab. 4.3.b: Die Vorhersagewahrscheinlichkeit für den Zeitpunkt +30 s (SE)

Zur Berechnung der globalen Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K(\text{LOC}/\text{ROC}+15\text{s})$  bzw.  $P_K(\text{LOC}/\text{ROC}+30\text{s})$  wurden, wie bereits erwähnt, alle vorliegenden CSI-Daten, also sowohl jene Datenpaare zum Zeitpunkt LOC als auch jene zum Zeitpunkt ROC herangezogen. Eine graphische Darstellung der entsprechenden Ergebnisse zeigt im Folgenden Abbildung 4.3. Deutlich zu erkennen sind dort auch die höchsten Werte für die Propofolgruppe sowie die niedrigsten Werte für jene Gruppe, die Isofluran erhielt.

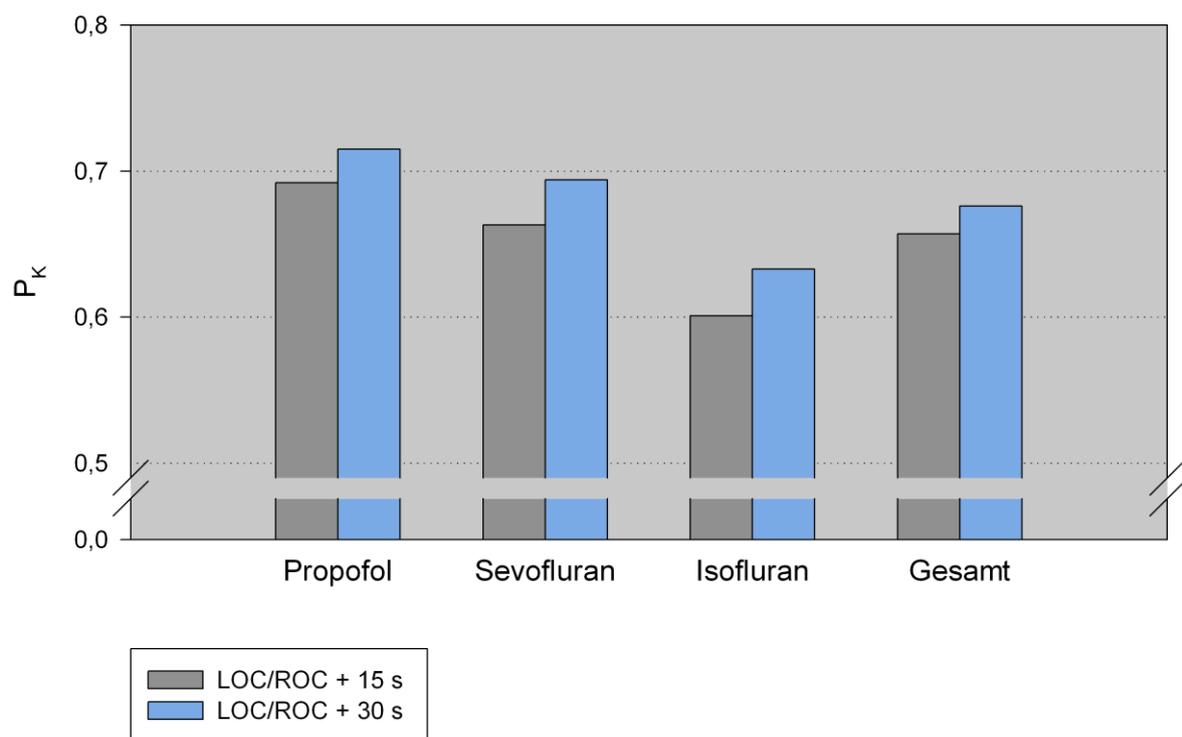


Abb. 4.3: Die Vorhersagewahrscheinlichkeiten  $P_K$  -LOCROC+15s und  $P_K$  -LOCROC+30s in den drei Gruppen und in der gesamten Studienpopulation

### 4.2.3. Der Vergleich der $P_K$ -Werte

Der statistische Vergleich der gesamten Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K(\text{LOC}/\text{ROC})$  erfolgte mit den, nach Bonferroni korrigierten, 95%-Konfidenzintervallen (CI) für die drei Patientengruppen getrennt zu den Zeitpunkten +15 s und +30 s nach der in Kapitel 3.4.4.2. (S. 25) beschriebenen Methode.

Dabei ist zu sehen, dass die CI nicht paarweise disjunkt sind, sich stattdessen deutlich überschneiden. Daraus folgt, dass weder unter den  $P_K$ -Werten für LOC/ROC+15 s noch unter den Werten für  $P_K(\text{LOC}/\text{ROC}+30\text{s})$  auf dem 5%-Niveau ein signifikanter Unterschied existiert. Die sich überschneidenden CI sind in Abb. 4.4 graphisch dargestellt.

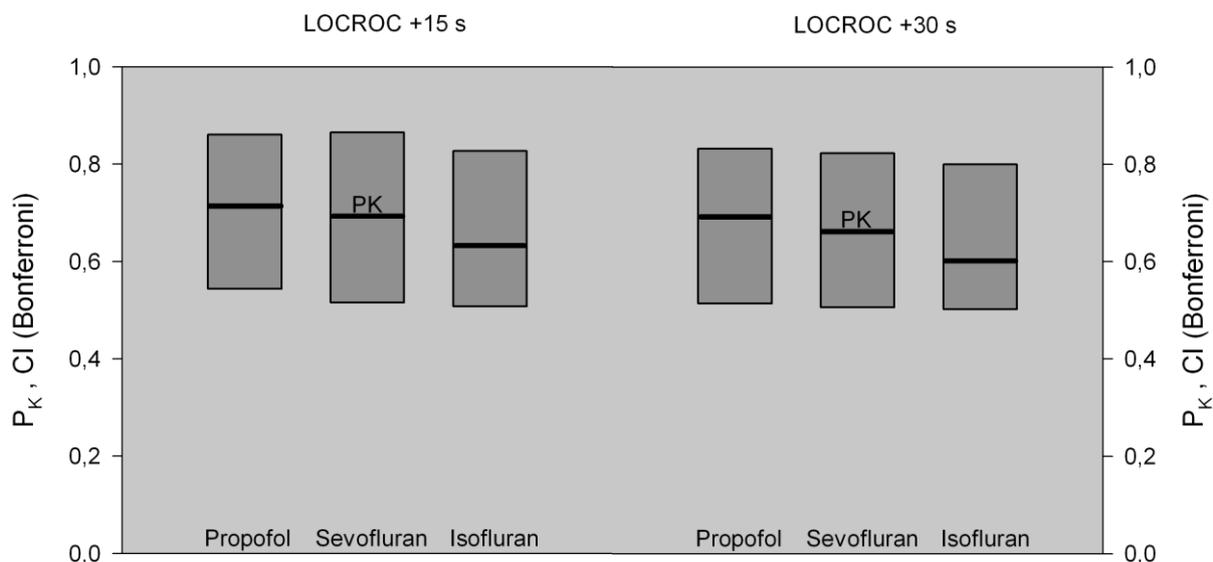


Abb. 4.4: Die  $P_K$ -Werte (PK) für LOC/ROC + 15 s (li.) und LOC/ROC + 30 s (re.) mit den jeweils sich überschneidenden CI (Bonferroni)

### 4.2.4. Zusätzliche explorative Analyse

Mit der unter 3.4.4.2. (S. 25) genannten Methode wurden neben den  $P_K(\text{LOC}/\text{ROC})$  auch die Vorhersagewahrscheinlichkeiten der drei Gruppen für die Zeitpunkte LOC+15 s, ROC+15 s, LOC+30 s und ROC+30 s (vgl. S. 32, Tab. 4.3.a und b) untereinander verglichen.

Trotz der, auf den ersten Blick zum Teil deutlichen, Differenzen ergab die Analyse keine disjunkten Konfidenzintervalle und somit auch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (S. 35, Tab. 4.4).

CI (Bonferroni)	LOC + 15 s	ROC + 15 s	LOC + 30 s	ROC + 30 s
Propofol	0,526 - 0,936	0,502 - 0,878	0,546 - 0,962	0,502 - 0,853
Sevofluran	0,573 - 0,971	0,503 - 0,800	0,591 - 0,973	0,503 - 0,811
Isofluran	0,505 - 0,911	0,500 - 0,778	0,541 - 0,952	0,500 - 0,802

Tab. 4.4: Die CI (Bonferroni) für den, hier spaltenweisen,  $P_K$ -Vergleich zu den vier Zeitpunkten

Bei weitergehender Betrachtung imponieren die jeweils gegenüber den für ROC deutlich höheren  $P_K$ -Werte für LOC. Hier zeigte ein Zweifachvergleich der Wahrscheinlichkeiten zu den Zeitpunkten LOC+15s bzw. LOC+30s mit den jeweils korrespondierenden ROC-Werten, nun anhand des 95%-CI, dass ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen bestehen.

#### 4.3. Die Analyse des CSI bei Vertiefung und Verflachung der Narkose

Das Verhalten des Parameters CSI in Phasen zunehmender (Narkosevertiefung) und abnehmender (Narkoseverflachung) Anästhetikakonzentrationen wurde anhand des Korrelationskoeffizienten  $\rho$  nach Spearman untersucht (vgl. S. 26, 3.4.4.3.).

Eine Übersicht über die Medianwerte des CSI zu Beginn und am Ende der jeweiligen Vertiefungs- sowie Verflachungsphase zeigt Tab. 4.5 auf der folgenden Seite. Während der Vertiefungsphase fiel dieser Median erkennbar ab, wohingegen er in der Verflachungsphase deutlich anstieg. Die ausgeprägtesten Veränderungen waren dabei jeweils in der Propofolgruppe mit 17 bzw. 25 Zählern zu verzeichnen. Bei Beginn der Narkosevertiefung lag der Medianwert des CSI in allen Gruppen in dem Wertebereich für eine Allgemeinanästhesie von 40 - 60. Am Ende dieser Phase war er jeweils auf knapp unter 30 gesunken. Bei der Narkoseverflachung verhielt es sich umgekehrt, wobei am Ende wieder Werte von ungefähr 40 erreicht waren. In der Propofolgruppe war der CSI-Ausgangswert im Median deutlich niedriger als in den anderen beiden Gruppen.

Für die Vertiefung beruht die Berechnung von  $\rho$  nur auf CSI-Daten von 44, für die Verflachung nur auf solchen von 43 Patienten, da sich während dieser Phasen technische Schwierigkeiten bei der EEG-Ableitung in Form von losen Elektroden mit schlechter Impedanz oder unbrauchbaren Werten aufgrund der Anwendung von Diathermie ergaben.

Median	Vertiefung		Verflachung	
	Anfang	Ende	Anfang	Ende
<b>Propofol</b>	45	28	14	39
<b>Sevofluran</b>	42	26	21	41
<b>Isofluran</b>	42,5	26	21	41

Tab. 4.5: Die CSI-Medianwerte in den Gruppen jeweils am Anfang und am Ende der beiden Phasen

Die sich, wegen sinkendem CSI in der Vertiefungsphase, ergebenden zunächst negativen  $\rho$  werden im Folgenden aus Gründen der Übersicht mit umgekehrtem, also positiven Vorzeichen dargestellt. Damit signalisiert dann ein  $\rho$  mit negativem Vorzeichen ein überwiegend abweichendes Verhalten des CSI in der betroffenen Gruppe im Sinne eines Anstieges bei Vertiefung oder einer Abnahme bei Verflachung der Narkose. Eine Darstellung der ermittelten Koeffizienten  $\rho$  findet sich in Tab. 4.6 und in Abb. 4.5 (S.37).

Es ergaben sich in der Vertiefungsphase sowohl für jede Gruppe als auch in der Gesamtbetrachtung deutlich sinkende CSI-Werte, dargestellt durch einen einheitlich positiven Korrelationskoeffizienten. Ähnliches gilt für die Verflachungsphase: auch hier ergaben sich stets positive Werte aufgrund des nun steigenden CSI. Das Verhalten des CSI war jedoch nicht streng monoton. Es fanden sich teilweise vorübergehende Abweichungen in die jeweils entgegengesetzte Richtung (vgl. Abb. 5.1, S. 49).

Alle ermittelten Korrelationen sind auf dem 1%-Niveau signifikant. Der höchste Korrelationskoeffizient fand sich für die Vertiefung der Narkose mit 0,605 in der Sevoflurangruppe und mit 0,631 für die Verflachung in der Propofolgruppe. Der gesamte Korrelationskoeffizient betrug bei der Narkosevertiefung mit  $\rho = 0,540$  etwas mehr als bei der Verflachung mit  $\rho = 0,481$ .

$\rho$	Propofol	Sevofluran	Isofluran	Gesamt
<b>Vertiefung</b>	0,317* (n=15)	0,605* (n=15)	0,601* (n=14)	0,540* (n=44)
<b>Verflachung</b>	0,631* (n=15)	0,564* (n=15)	0,425* (n=13)	0,481* (n=43)

Tab. 4.6: Die Spearman-Korrelationskoeffizienten (\*Signifikanz auf dem 1%-Niveau) bei Vertiefung und Verflachung der Narkose in den Gruppen sowie für die gesamte Studienpopulation mit Angabe der jeweils berücksichtigten Fallzahl

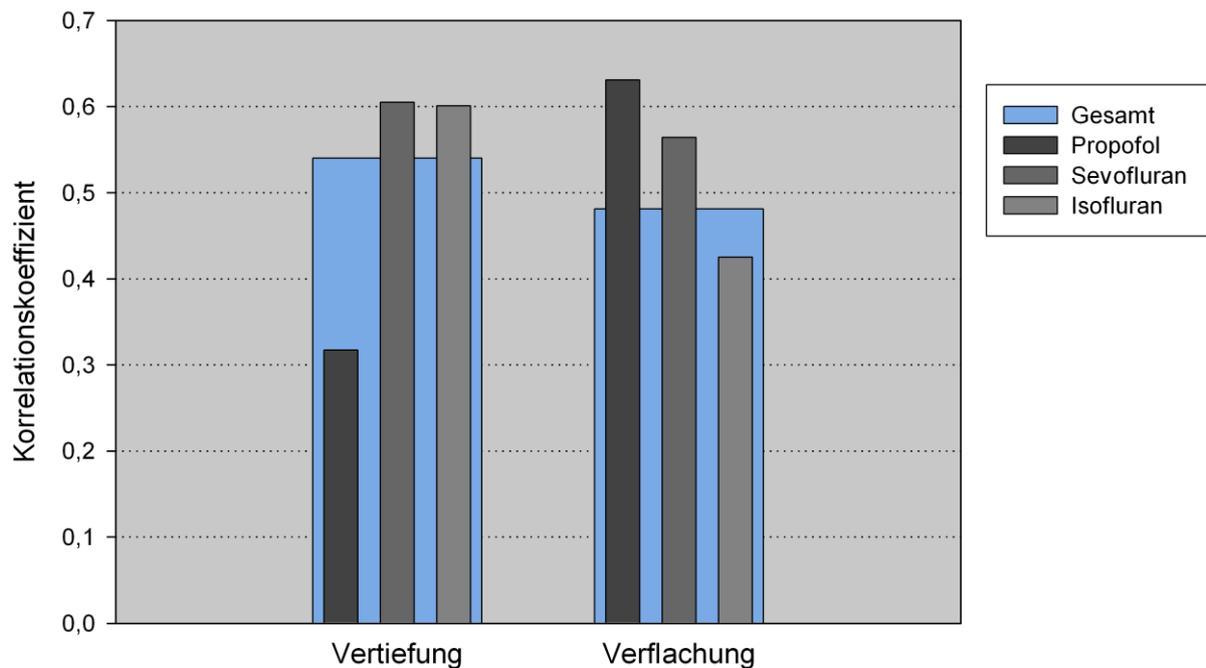


Abb. 4.5: Die Korrelationskoeffizienten  $\rho$  der drei Medikamentengruppen vor jenen der gesamten Studienpopulation, unterteilt nach Vertiefung (n=44) und Verflachung (n=43) der Narkose

#### 4.4. Aufgetretene Wachheit und weitere Beobachtungen

##### 4.4.1. Die durch das Interview erfasste Information

Allen an der Studie teilnehmenden Patienten (n=45) wurden unmittelbar postoperativ die in Kapitel 3.4.3. (S. 24) beschriebenen Fragen gestellt. Dabei ergaben sich in keinem einzigen Fall Anhaltspunkte für eine zuvor aufgetretene intraoperative Wachheit, wobei vor allem die Frage nach Erinnerungen an Ereignisse während der Anästhesie von jedem Patienten klar mit "nein" beantwortet wurde. Zudem gab keiner der an der Untersuchung teilnehmenden Patienten Träume während der Allgemeinanästhesie an.

35 der 45 Patienten (77,8%) konnten, da sie nicht direkt nach einem ambulanten Eingriff am selben Tag entlassen wurden, zusätzlich noch einmal innerhalb der folgenden 24 bis 48 Stunden postoperativ befragt werden, wobei auch hier keine Anzeichen für eine Awareness während der OP gefunden wurden.

#### 4.4.2. Beobachtung: Wachheit bei Narkoseeinleitung

Bei der Studienfallnummer 30 aus der Sevoflurangruppe (58 Jahre, weiblich, 168 cm, 52 kg, ASA I) trat während der Einleitung der Allgemeinanästhesie eine kurzzeitige Wachheit auf.

Nach dem ersten Bewußtseinsverlust (LOC1) erfolgten zwei weitere Injektionen von je 20 mg Propofol (d.h. damit  $\Sigma$  100 mg) und, nach Anlage der Unterarmtechnik (S. 22, 3.4.1.), eine Injektion von 14 mg Mivacurium. Die endotracheale Intubation wurde 273 s nach LOC1 durchgeführt. Darauf reagierte die Patientin mit Abwehrbewegungen (283 s).

Die unmittelbar im Anschluss ausgesprochenen beiden Aufforderungen zum Händedruck befolgte sie jeweils prompt mit einer adäquaten Reaktion (289 s, 296 s). Nach einer Propofolinjektion von 50 mg (301 s) beantwortete sie eine weitere Aufforderung mit Händedruck (311 s). Bei der nun folgenden Ansprache blieb die Reaktion jedoch aus (330 s), so dass der Zeitpunkt des zweiten Bewußtseinsverlustes (LOC2) 47 s nach dem Auftreten erster Anzeichen von Wachheit lag.

Der CSI stieg weder während der beschriebenen Wachheitsphase, noch davor oder danach wesentlich an: bei der Intubation betrug er 52, bei der Abwehrbewegung und der ersten Kontaktierbarkeit je 51, bei der letzten Kontaktierbarkeit 49 und bei LOC2 47 (Abb. 4.6).

Einen ähnlichen Verlauf zeigt der CSI von Patient 35 bei temporärer Wachheit (S. 40, 4.4.4).

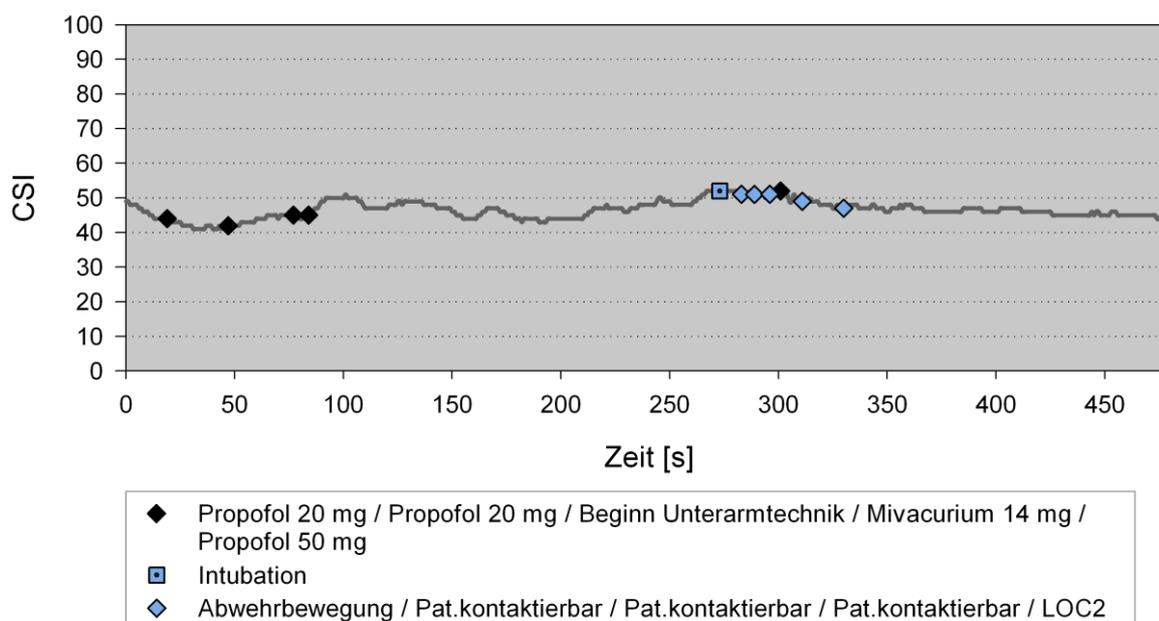


Abb. 4.6: Ausschnitt aus dem CSI-Verlauf bei Narkoseeinleitung an Patient 30, dargestellt von LOC1 (0 s) bis zum Ende der isolierten Unterarmtechnik (482 s); die Zeitpunkte der Ereignisse sind hervorgehoben (Reihenfolge in der Legende)

#### 4.4.3. Beobachtung: Beeinflussung des CSI durch das EMG

In der Isoflurangruppe fand sich bei Patient 28 (40 Jahre, männlich, 173 cm, 79 kg, ASA I) ein auffälliges Verhalten des CSI. Nach dem dokumentierten Eintritt der Spontanatmung gegen Ende der Narkose zeigte der Patient zweimal eine klinische Abwehrreaktionen durch Husten: jeweils 76 s und 418 s später. Aufgrund der bis zu diesen Zeitpunkten noch nicht abgeschlossenen OP erfolgte daraufhin eine Verabreichung von je 30 mg Propofol.

Circa 20 s nach Eintritt der Spontanatmung begann der EMG-Wert zu steigen und erreichte innerhalb einer kurzen Zeitspanne den Maximalwert 100 (52 s). Zeitgleich mit dem Erreichen dieses EMG-Maximalwertes setzte Anstieg des CSI ein, ausgehend von einem Wert von 53 auf ein lokales Maximum von 93 (73 s) zum Zeitpunkt 5 s vor dem Husten.

Vor der zweiten Reaktion des Patienten war der EMG-Wert von ungefähr 30 (403 s) auf 100 (409 s) gestiegen. Der CSI begann, ausgehend von einem Wert von 46 (411 s), zu steigen. Er erreichte bei dem Ereignis (420 s) einen Wert von 77 und kurz danach ein lokales Maximum von 93 (424 s). Die Gabe von Propofol hatte hier, wie schon nach der ersten Abwehrreaktion, ein Absinken des EMG mit konsekutivem Abfallen des CSI zur Folge.

Die zweimalige EMG-Zunahme bzw. Abnahme mit den nahezu synchron zunehmenden bzw. abnehmenden CSI-Werten ist deutlich in der Grafik (Abb. 4.7) zu erkennen.

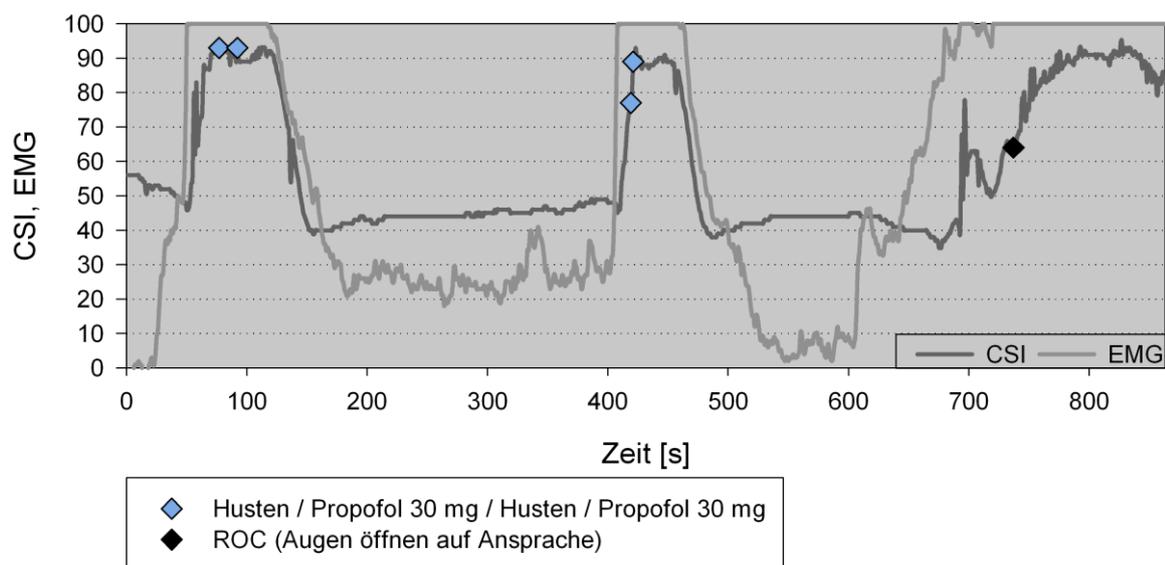


Abb. 4.7: Der Verlauf von CSI und EMG mit zweimaligem Anstieg bei Patient 28, dargestellt für den Zeitraum vom Eintritt der Spontanatmung (0 s) bis zur Extubation (863 s); die Zeitpunkte der Ereignisse sind hervorgehoben (Reihenfolge in der Legende)

#### 4.4.4. Beobachtung: Absinken des CSI nach Relaxierung

Bei Patient 35 (75 Jahre, weiblich, 156 cm, 66 kg, ASA II) aus der Sevoflurangruppe fand sich ein auffälliger Verlauf des CSI während der Narkoseeinleitung in zweifacher Hinsicht. Zum Einen zeigte auch hier der CSI einen, dem EMG-Wert folgenden Verlauf. Die bis dahin letzte Injektion von 20 mg Propofol (damit  $\Sigma$  100 mg) und der erste Bewußtseinsverlust (LOC1, 55 s) lagen vor einem Zeitraum simultan steigender CSI- bzw. EMG-Werte auf einen Bereich von je 70 bis 80. Nach der Gabe von 12 mg Mivacurium (113 s) fiel der EMG-Wert, nahezu synchron mit dem CSI, deutlich von circa 70 (161 s) auf 0 (188 s). Während dessen nahm der Letztere, ausgehend von 70, auf 46 ab. Der beschriebene gleichsinnige Verlauf von CSI und EMG, vor allem nach der Relaxierung, ist in Abb. 4.8. zu erkennen.

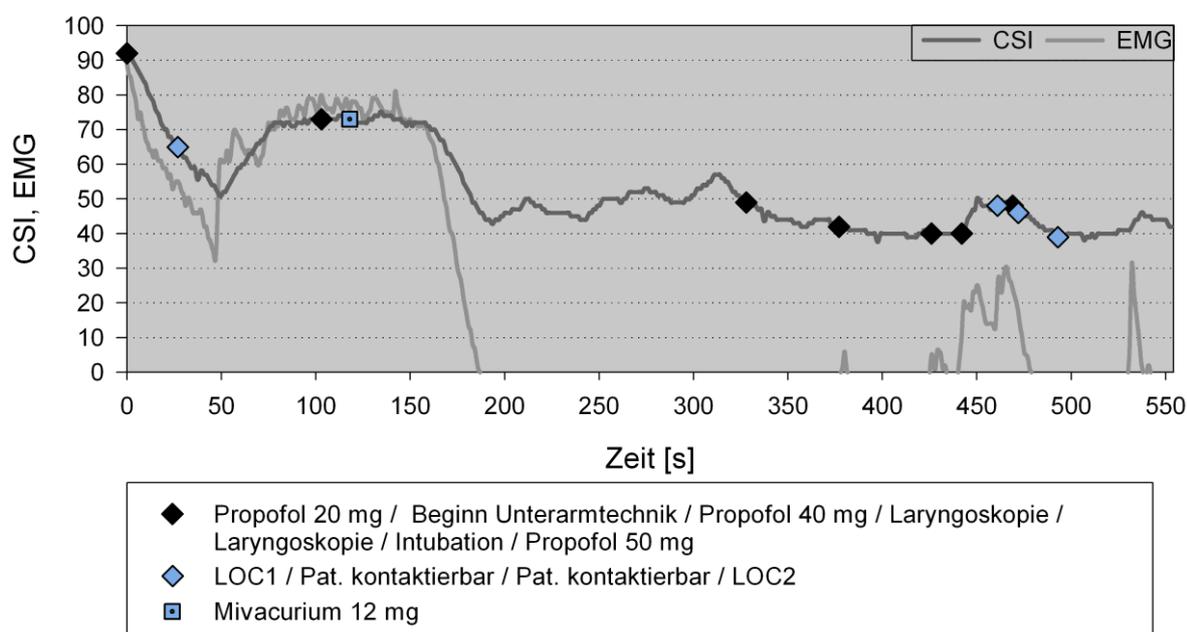


Abb. 4.8: Ausschnitt des CSI- und EMG-Verlaufes bei Narkoseeinleitung an Patient 35, dargestellt von der letzten Propofolinjektion vor LOC1 (0 s) bis einschliesslich 60 s nach LOC2 (553 s); die Zeitpunkte der Ereignisse sind hervorgehoben (Reihenfolge in der Legende)

Zum Anderen trat bei diesem Patienten, wie in dem unter 4.4.2. geschilderten Fall (S. 38), eine vorübergehende Wachheit nach der Intubation (CSI 40, 442 s), mit einem nachfolgend nur geringem Anstieg des Index auf. Dabei wurde bei einem CSI von 48 die Aufforderung zum Händedruck befolgt (461 s). Nach einer zügigen Injektion von 50 mg Propofol (469 s) wurde bei einem CSI von 46 eine erneute Aufforderung positiv beantwortet (472 s). Der zweite Bewußtseinsverlust (LOC2) trat schliesslich bei einem CSI von 39 (493 s) ein.

## 5. Diskussion

### 5.1. Das untersuchte Patientenkollektiv

Bezüglich des Alters, der Körpergrösse und der Geschlechterverteilung fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Dagegen ist das Körpergewicht der Patienten, die Isofluran erhielten, im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen signifikant höher.

Durch eine Randomisierung hätte man zwar den Einfluss subjektiver Selektionskriterien verhindern und mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auch im Bezug auf das Gewicht eine Strukturgleichheit herstellen können [80]. Die Durchführung in der Anästhesiologie ist jedoch aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften der verwendeten Anästhetika nur bedingt sinnvoll, da sich manche dieser Anästhetika für bestimmte Patienten unter Umständen besser eignen als andere. Isofluran etwa verursacht zum Teil Blutdruckabfall mit nachfolgender Tachykardie. Zudem begünstigt diese Substanz bei koronarer Herzerkrankung den "steal effect" und kann einen Bronchospasmus bei Asthmatikern auslösen [42, 50]. Bei Prädisposition zur malignen Hyperthermie sind volatile Anästhetika sogar strengstens kontraindiziert [42].

Ogleich diese Problematik durch die, für die vorliegende Studie formulierten, Ein- und Ausschlusskriterien minimiert wird, war es doch ein Ziel dieser Untersuchung, den CSI in der klinischen Anwendung zu evaluieren. Deshalb war es bewusst jeweils dem durchführenden Anästhesisten überlassen, die nach dessen eigener Einschätzung am besten geeignete der möglichen Substanzen anzuwenden. Somit war eine bestmögliche Abbildung der klinischen Alltagspraxis gewährleistet.

Falls das höhere Gewicht in der Isoflurangruppe nun auf einer höheren relativen Fettmasse in diesem Kollektiv beruhen sollte, wären aufgrund der Umverteilung in das Fettgewebe verlängerte Einleitungs- und Ausleitungszeiten zu erwarten [42]. Da der mittlere BMI jedoch für alle drei Gruppen in etwa im selben Bereich liegt und keinerlei statistisch signifikanten Unterschiede aufweist (S. 27), ist ein praktisch vernachlässigbarer Effekt anzunehmen.

## **5.2. Die Fähigkeit des CSI zur Unterscheidung zwischen wach und bewußtlos**

Die Fähigkeit EEG-basierter Narkosetiefenindices, zwischen wach und bewußtlos zu unterscheiden, wird mit der Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  nach Smith beurteilt [73]. Die Bestimmung dieser Vorhersagewahrscheinlichkeit kann als Goldstandard bei der Bewertung und dem Vergleich verschiedener Narkosetiefen-Indices betrachtet werden [65]. Bei der Unterscheidung zwischen nur zwei Kategorien ist sie im Normalfall in ihrer Aussagekraft noch nicht gemindert [36]. Der  $P_K$ -Wert sinkt jedoch, wenn mehrere Abstufungen eines Kriteriums bei klinisch nur geringem Unterschied differenziert werden sollen.

Im Folgenden soll nun die, für den CSI in der vorliegenden Studie gefundene, Vorhersagewahrscheinlichkeit diskutiert und den in der Literatur dafür angegebenen Werten gegenüber gestellt werden. Die direkte Vergleichbarkeit ist aufgrund der Datenerhebung an verschiedenen Individuen bzw. anhand verschiedener Kriterien und Zeitpunkte jedoch nicht gegeben.

### **5.2.1. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit $P_K$ in dieser Studie**

Die in Kapitel 4.2.1. (S. 29 ff.) geschilderten Befunde lassen bereits von vornherein bei der Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeiten ähnliche Werte für die jeweils früheren (LOC/ROC+15s) und späteren (LOC/ROC+30s) Zeitpunkte erwarten. Die  $P_K$ -Werte für LOC+30s, ROC+30s und LOC/ROC+30s (0,676) liegen tatsächlich in etwa im selben Bereich als jene für LOC+15s, ROC+15s und LOC/ROC+15s (0,657).

Beim Wechsel des Bewußtseinszustandes von wach zu bewußtlos wäre prinzipiell aufgrund der zusätzlichen Zeitspanne von 15 s zwischen LOC+15s und LOC+30s, in der weiterhin Anästhetikum in das Zielkompartiment Gehirn gelangt bzw. dort einwirkt [56], und der dadurch noch größeren Differenzen in den Indexwerten mit demzufolge geringerer Überschneidung der beiden Wertebereiche zu erwarten, dass für den späteren Zeitpunkt eine höhere Vorhersagewahrscheinlichkeit existiert. Für den Wechsel von bewußtlos zu wach gilt wiederum analog: in den zusätzlichen 15 s wird weiterhin Anästhetikum umverteilt bzw. eliminiert [23, 56]. Dadurch können sich auch hier etwas größere CSI-Differenzen ergeben, die dann zu besseren Werten für die Vorhersagewahrscheinlichkeit führen sollten. Der Vergleich der Werte zum Zeitpunkt +15s mit jenen +30s zeigt jedoch trotz geringfügig höherer Werte zum späteren Zeitpunkt keine statistische Signifikanz.

Bei der Berechnung von  $P_K$  wurde durch die Wahl des CSI-Wertes zum Zeitpunkt 30 s nach LOC bzw. ROC versucht, den störenden Einfluss der Zeitverzögerung, mit der der CSM den korrekten CSI errechnet und anzeigt, weitestgehend zu minimieren. Pilge und Kollegen konnten eine, zum Teil deutliche Verzögerung von bis zu 155 s bei der Berechnung des CSI nachweisen [51]. Angesichts dieses Wertes erscheint das Zeitintervall der vorliegenden Studie als sehr knapp oder sogar zu gering gewählt. Mit CSI-Werten etwa 60 s nach dem jeweiligen Ereignis hätten womöglich bessere  $P_K$ -Werte erzielt werden können.

Ein weiterer Befund der vorliegenden Arbeit sind die, wenn auch nicht signifikant, so trotzdem deutlich niedrigeren Vorhersagewahrscheinlichkeiten bei der Wiederkehr als beim Verlust des Bewußtseins. Auch dafür kommt die Zeitverzögerung bei der Berechnung des CSI als Ursache in Betracht. Für die Bewußtseinswiederkehr konnten von Pilge, unter anderem für den relevanten CSI-Bereich zwischen 64 und 91, längere Verzögerungen als beim Verlust des Bewußtseins nachgewiesen werden [51]. So könnte ein zum Zeitpunkt ROC+30s noch nicht korrekt angezeigter CSI zu einer größeren Überschneidung der beiden Wertebereiche der jeweiligen Gruppe, und somit zu einer niedrigeren Vorhersagewahrscheinlichkeit geführt haben.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit liegt in der Annahme, dass die Abflutung langsamer als die Anflutung vonstatten geht. Bei der Narkoseeinleitung findet sich wegen der hohen Plasmaspiegel des Anästhetikums eine rasche Diffusion in das Gehirn und somit eine schnelle Anflutung [56]. Im Gegensatz dazu läuft bei der Ausleitung der Narkose die Substanzabgabe aus dem Gehirn aufgrund der Umverteilung bei bereits (teil)gesättigten Geweben sowie der Elimination langsamer ab [23, 56]. Dies erklärt die deutliche Abnahme der CSI-Werte während der Einleitung innerhalb der erfassten 45 s (LOC-15s bis LOC+30s), im Gegensatz zu einem geringeren Anstieg bei der Ausleitung in derselben Zeitspanne. Wiederum entsteht eine ausgeprägtere Werteüberschneidung bei ROC.

Eine weitere Ursache für die etwas geringeren Werte bei ROC kann in den Patienten selbst zu finden sein, denn die Untersucher hatten oft den Eindruck, dass der Aufwachvorgang nicht gleichmäßig abläuft. Anstatt eines kontinuierlich und linear ablaufenden Vorganges ist eher ein deutlich variierender Verlauf, der zudem von äusseren Reizen maßgeblich beeinflusst wird, anzunehmen. So zeigte der CSI in einigen Fällen bereits seit geraumer Zeit Wachheit an, obwohl der Patient noch nicht auf Ansprache reagierte. Erst als ein gewisser Punkt, ähnlich einer Schwelle, erreicht wurde, war der Patient in der Lage, die Hand zu drücken. Ein vergleichbares Phänomen ist bei der Wachheit von Studienfallnummer 30 bei der Narkoseeinleitung zu beobachten (S. 38, 4.4.2.). Erst nach dem starken Weckreiz der Intubation ist die Patientin in der Lage, mit Händedruck zu reagieren. Diese Befunde haben

ihre Ursache in dem schwindenden Einfluss der Anästhetika auf das komplexe Zusammenwirken der verschiedenen Gehirnstrukturen, wie etwa der Formatio reticularis und dem Thalamus, bei der Modulation der Wachheit und der Aufmerksamkeit [10, 27]. Ab einem gewissen Punkt genügt dann höchstwahrscheinlich ein einzelner bestimmter Reiz, etwa durch wiederholte Ansprache, um das Gehirn als neuronales System zu aktivieren und den Patienten zu erwecken. Denkbar ist dabei jedoch auch ein verfälschender Einfluss der Prämedikation oder der, während der OP applizierten, Opiode auf die Messung im Sinne einer Reaktionsverzögerung der Patienten.

Bei Betrachtung der, den Berechnungen der Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  zugrunde liegenden CSI-Werte (S. 29 ff., Tab. 4.2 und Abb. 4.2.a - c) fällt bereits auf, dass deren Durchschnitt in der Isoflurangruppe für LOC-15s deutlich niedriger ist, als jener in den anderen beiden Gruppen zum selben Zeitpunkt. Anhand der Standardabweichung, dargestellt auch in Abb. 4.2.c (S. 31), lässt sich erkennen, dass dies nicht durch Ausreisser bedingt ist. Die Tatsache, dass einige der Patienten gemäß klinischer Routine zur Prämedikation Benzodiazepine erhielten, hat sich hier möglicherweise im Sinne niedrigerer Ausgangswerte bemerkbar gemacht.

Zudem findet sich in der Isoflurangruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen eine weniger ausgeprägte Abnahme der Werte zu den Zeitpunkten nach dem Ereignis LOC. Denkbar ist als Ursache ein verfälschender Einfluss auf den Wachheitszustand durch die, nach dem Eintritt des Bewußtseinsverlustes erfolgte, Maskenbeatmung. Der entsprechende Weckreiz könnte die relativ geringe Abnahme der Werte in der Isoflurangruppe bedingen, wobei die daraus resultierende grössere Überschneidung der Daten die niedrigeren  $P_K$ -Werte in dieser Gruppe erklärt.

Die im Vergleich geringe Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K(\text{LOC}/\text{ROC})$  in der Isoflurangruppe wird vermutlich vor allem durch die Tatsache, dass das ANFIS lediglich anhand von aufgezeichneten EEG-Daten aus Propofol- und Sevoflurannarkosen trainiert wurde, verursacht. Dabei kann ein verlangsamtes oder verändertes Ansprechen des Fuzzy-Logic-Algorithmus eine potentiell schlechtere Unterscheidungsfähigkeit des CSI bei der Anwendung von Isofluran erklären.

Vor Allem der  $P_K$ -Wert von 0,5 für ROC in dieser Gruppe erscheint etwas gering. Isofluran besitzt bekanntermassen relativ "langsame" pharmakokinetische Eigenschaften. Dies bedeutet, wie bereits ausgeführt, eine geringere Zunahme der CSI-Werte innerhalb der untersuchten Zeitspanne und damit eine grössere Überschneidung der Werte vor und nach den Zeitpunkten. Dies ist auch in Abb. 4.2.c (S. 31) zu erkennen. Eine langsamere Abflutung

erklärt zum Teil also die niedrigeren  $P_K$ -Werte bei der Wiederkehr des Bewußtseins. Eventuell könnte die Ausleitung durch einen höheren Körperfettanteil in dieser Gruppe zusätzlich verzögert worden sein (vgl. 5.1., S. 41).

Im Vergleich der Vorhersagewahrscheinlichkeiten  $P_K(\text{LOC}/\text{ROC})$  untereinander fanden sich trotz der genannten Differenzen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen. Zusammenfassend bedeutet dies, dass der CSI mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von 65,7% (LOC/ROC+15s) bzw. 67,6% (LOC/ROC+30s) im klinischen Routinegebrauch nur mäßig in der Lage ist, bei Allgemeinanästhesien, die durch Applikation von Propofol, Sevofluran oder Isofluran erzeugt wurden, richtig zwischen wach und bewußtlos zu unterscheiden.

Betrachtet man die Fähigkeit zur Diskrimination zwischen diesen beiden Zuständen lediglich während Narkosen mit Sevofluran oder Propofol (TIVA), so erzielt der CSI mit 69,4% bzw. 71,5% deutlich bessere Vorhersagewahrscheinlichkeiten. Der niedrigere  $P_K$ -Gesamtwert beruht also vor allem, wie bereits erwähnt, auf den geringen Werten der Isoflurangruppe. Der CSI kann dort nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% während der Wiederkehr des Bewußtseins unterscheiden. Diese rein zufallsbedingte Unterscheidungsfähigkeit in der Isoflurangruppe ist in ihrer Genese letztendlich nicht vollständig geklärt.

Der CSI scheint zudem etwas besser beim Übergang von wach zu bewußtlos als von bewußtlos zu wach unterscheiden zu können, da für den Zeitpunkt LOC im Durchschnitt je etwa um 35% höhere  $P_K$ -Werte als für ROC existieren.

### **5.2.2. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit in der Literatur**

Bisher findet sich in der Literatur lediglich eine spärliche Anzahl an Aussagen über die Güte der Unterscheidung des CSI zwischen wach und bewußtlos. Die Angabe der Vorhersagewahrscheinlichkeit als Maß dieser Güte gilt dort meist nur für den Übergang von wach zu bewußtlos (LOC) und ihre Berechnung beruht zudem auf CSI-Ausgangswerten unterschiedlicher Zeitpunkte. Die  $P_K$  -Werte sind deshalb, wie bereits erwähnt, nur eingeschränkt vergleichbar. Eine übersichtliche Darstellung der bisher angegebenen Vorhersagewahrscheinlichkeiten für den CSI in wissenschaftlichen Publikationen findet sich im Folgenden in Tab. 5.1 (S.46).

Die Autoren einer Studie aus China ermittelten im Jahr 2005 für den CSI einen  $P_K$ -Wert von 0,91 anhand 20 durch TCI von Propofol erzeugten Allgemeinanästhesien [82]. Dieser Wert war deutlich höher als jener für die Herzfrequenz (0,57) bzw. den MAP (0,75).

Auch die Untersuchung von Hoymork et al. lieferte mit 0,83 einen Wert für die Vorhersagewahrscheinlichkeit [32], der deutlich über jenem der vorliegenden Studie liegt. Letzterer bezieht sich sowohl auf den Verlust als auch auf die Wiederkehr des Bewußtseins. Die beiden  $P_K$ -Werte in den genannten Publikationen gelten jedoch nur für den Übergang vom Wachzustand zur Bewußtlosigkeit. Zudem nutzte Hoymork zur Berechnung CSI-Daten von bis zu 120 s nach dem Zeitpunkt LOC. Diese längere Zeitspanne, die dem CSI für eine adäquate Reaktion zur Verfügung steht, kann zumindest teilweise den höheren  $P_K$ -Wert erklären. Bei Zhong bleibt der zeitliche Ursprung der zugrundeliegenden CSI-Daten im Unklaren. Betrachtet man mit dem  $P_K$  für LOC+30s der Propofolgruppe (0,79) einen annähernd vergleichbaren Wert aus der vorliegenden Studie, so ist der Unterschied zu den in der Literatur genannten Zahlen bereits wesentlich geringer.

Blum et al. ermittelten durch eine Offline-Analyse von aufgezeichneten EEG-Daten aus einer vorhergehenden Studie eine Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  von 0,75, die für den Verlust und die Wiederkehr des Bewußtseins gilt [11, 68]. Der Unterschied zur vorliegenden Studie von 0,07 kann durch die unterschiedliche Festlegung der Zeitpunkte, zu denen der CSI für die Berechnung heran gezogen wird bedingt sein. So benutzten Blum et al. im Gegensatz zur vorliegenden Studie die CSI-Werte 30 s anstatt lediglich 15 s vor LOC bzw. ROC sowie jene unmittelbar nach dem jeweiligen Ereignis. Andererseits kann der relativ geringe Unterschied auch zufallsbedingt sein, wobei ein korrekter statistischer Vergleich aufgrund der unterschiedlichen Berechnungsgrundlage nicht möglich ist.

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Fallzahl</b>	<b><math>P_K</math></b>	<b>Anmerkung</b>
<b>Zhong [82]</b>	2005	20	<b>0,91</b>	Propofol TCI, nur LOC
<b>Hoymork [32]</b>	2006	55	<b>0,83</b>	Propofol, nur LOC
<b>Blum [11]</b>	2005	40	<b>0,75</b>	Propofol/Sevofluran, LOC/ROC
<b>CSI-Studie</b>	2005 - 2006	45	<b>0,68</b>	Wert für LOC/ROC+30s

Tab 5.1: Die in der Literatur für den CSI angegebene Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  neben dem, in der vorliegenden Studie (CSI-Studie) gefundenen Wert

Interessant ist, dass Zhong und Hoymork jeweils für den BIS eine dem CSI ähnliche Vorhersagewahrscheinlichkeit fanden (0,92 bzw. 0,85). Dabei existierte kein statistisch signifikanter Unterschied. Hoymork kam zu dem Schluss, dass der CSM bis auf wenige Ausnahmen (S. 55., 5.4.3.) eine meist ebenbürtige Alternative zum BIS darstellt. Aus den von Blum et al. verwendeten Daten wurde in der Originalstudie für den BIS mit einem  $P_K$  von 0,69 eine scheinbar geringere Vorhersagewahrscheinlichkeit als für den CSI bestimmt [68]. Eine Untersuchung auf statistische Signifikanz der scheinbaren Unterschiede ist jedoch auch hierbei nicht möglich.

### **5.3. Die Korrelation des CSI mit der Narkosetiefe**

Die Korrelation des CSI mit zu- bzw. abnehmender Anästhetikakonzentration wurde in der vorliegenden Studie anhand der Berechnung des Spearman-Korrelationskoeffizienten  $\rho$  aufgezeigt. Im Folgenden werden nun zunächst die gefundenen Werte diskutiert, und anschliessend die Beschreibung des Zusammenhanges zwischen dem CSI und der Narkosetiefe in der Literatur dargestellt.

#### **5.3.1. Der Korrelationskoeffizient $\rho$ in der vorliegenden Studie**

Zur Abschätzung der Korrelation zwischen dem CSI und der Narkosetiefe stellt die Berechnung des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten  $\rho$  eine geeignete Methode dar, denn dieser Rangkorrelationskoeffizient ist relativ unempfindlich gegen einzelne Ausreisser. Zudem ist für den CSI nicht anzunehmen, dass der Zusammenhang mit der Narkosetiefe linearer Natur ist. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman lässt, etwa im Gegensatz zu jenem nach Pearson, auch in dieser Situation eine zuverlässige Aussage zu.

Der Medianwert des CSI lag zu Beginn der Narkosevertiefung mit 42 bis 45 im, gemäß Hersteller anzustrebenden, Bereich für eine Allgemeinanästhesie [17]. Die medianen Indexwerte von 26 bis 28 am Ende der dieser Phase lassen eine adäquate Reaktion des CSI auf eine Erhöhung der Anästhetikadosierung erkennen. In der Verflachungsphase stellen von 14 bzw. 21 auf 39 bzw. 41 steigende Indexwerte eine richtige Reaktion des CSI auf eine abnehmende Konzentration der Anästhetika dar.

Der gegenüber den anderen Gruppen deutlich geringere mediane Ausgangswert des CSI in der Propofolgruppe bei Narkoseverflachung zeigt, auch im Bezug auf das Vorgehen bei der

Auswertung (S. 26, 3.4.4.3.), ein Sistieren des Burst-Suppression-EEGs bei niedrigeren CSI-Werten als in den Patientengruppen, die volatile Anästhetika erhielten. Die dadurch aufkommende Frage, ob die beim letzten Burst-Suppression-Maximum niedrigeren Indexwerte auf einer, im Gegensatz zu volatilen Anästhetika, unterschiedlichen Reaktion des CSI auf Propofol beruhen, muss hier unbeantwortet bleiben. In der Literatur fand sich, mit Ausnahme von Lachgas [1], kein Beleg für ein unterschiedliches Verhalten des CSI bei der Anwendung verschiedener Anästhetika, und in der vorliegenden Studie konnte, wenn auch in einem anderen Kontext, ein solches ebenfalls nicht nachgewiesen werden (S. 34, 4.2.3.). Da das ANFIS zur Berechnung des CSI überwiegend anhand aufgezeichneter Daten von Propofolnarkosen trainiert wurde, ist dies auch nicht zu erwarten.

Anders als die Medianwerte zu Beginn und am Ende der beiden Phasen erlaubt der Korrelationskoeffizient eine Aussage über das Verhalten des CSI jeweils während des gesamten beobachteten Zeitraumes. Die gefundenen Rangkorrelationskoeffizienten betragen für die Vertiefung der Narkose  $\rho = 0,540$  und für die Verflachung  $\rho = 0,481$ . Diese zeigen eine gute Korrelation des CSI mit der Änderung der Anästhetikakonzentration an. Sowohl in den Phasen zunehmender als auch während der Phasen abnehmender Anästhetikakonzentrationen reagierte der CSI entsprechend mit überwiegend sinkenden bzw. steigenden Werten. Im Rahmen einer Allgemeinanästhesie konnte also eine weitere Vertiefung und eine folgende Verflachung der Narkose zutreffend und fortlaufend dargestellt werden. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für die klinische Anwendung wird in Kapitel 5.5. (S. 57) weitergehend erläutert.

Obwohl der Korrelationskoeffizient in der Gesamtbetrachtung einen niedrigeren Wert bei der Narkoseverflachung als bei der Vertiefung derselben aufweist, ist auch dieser bei der vorliegenden Fallzahl mit großer Wahrscheinlichkeit nicht zufallsbedingt. Der gefundene Koeffizient zeigt somit, wie auch jener für die Narkosevertiefung, eine adäquate Reaktion des CSI in der betreffenden Phase. Die Diskrepanz zwischen den Werten für Vertiefung und Verflachung der Narkose kann zumindest teilweise damit erklärt werden, dass Letztere im Schnitt, vor Allem bei hoher Gesamtdosierung des Anästhetikums, länger dauerte als die Vertiefungsphase. Bei dieser langsam erfolgenden Abnahme der Anästhetikakonzentration treten dann mehr vorübergehende Abweichungen des CSI, im Sinne kurzfristig sinkender Werte, auf. Diese führen bei der Berechnung von  $\rho$  zu einer geringeren Korrelation.

Der relativ geringe Wert für  $\rho$  in der Propofolgruppe bei Narkosevertiefung kommt durch zwei Faktoren zustande. Zum Einen konnte bei Patient 13 ein abweichender Verlauf des CSI während der Narkosevertiefung identifiziert werden. Der Indexwert betrug zu Beginn dieser

Phase 45. Er erreichte im Verlauf einen Maximalwert von 54 und fiel gegen Ende auf 47 - er unterschritt somit also nicht wesentlich das Ausgangsniveau (Abb. 5.1). Zum Anderen fanden sich bei einigen Patienten teilweise ausgeprägte intraindividuelle CSI-Schwankungen während der Vertiefungsphase. So lag der CSI zum Beispiel bei den Studienfallnummern 9 und 32 am Ende dieser Phase zwar jeweils unter dem Ausgangswert. Im Verlauf jedoch stieg der Indexwert zumindest vorübergehend deutlich an (Abb. 5.1). Dies führte schliesslich zu einem niedrigeren Wert bei der Berechnung des Korrelationskoeffizienten.

Als Ursache für einen Anstieg des CSI kommt vor allem ein chirurgischer Stimulus, bei nicht ausreichender Analgesie, mit daraus resultierendem Weckreiz in Betracht. Das bekannte Phänomen, dass nach einer Injektion von geringen Anästhetikadosen ein vorübergehender hochfrequenter Beta-Rhythmus auftreten kann [79], kommt zwar prinzipiell als Ursache eines Anstieges des CSI in Frage, es ist in diesem Fall jedoch sehr unwahrscheinlich, da sich der Patient bereits in einem tieferen Narkosestadium befindet. Eine Fehlerquelle kann dagegen ein unzureichender Algorithmus zur Detektion und Integration von Burst-Suppression-Mustern sein. "Bursts" im Roh-EEG würden damit als hochfrequente Anteile in die Berechnung des CSI einfließen und zu falsch-hohen Indexwerten führen. Genauso würde eine mangelhafte Erfassung von isoelektrischen EEG-Episoden durch den Parameter BS% zu einem ausbleibenden Absinken des CSI führen (vgl. Pat. 13, Abb. 5.1).

Letztendlich stellt sich auch die hier nicht beantwortbare Frage, ob diese Abweichungen in der Propofolgruppe insgesamt signifikant häufiger sind, und ob sie durch eine unterschiedliche Reaktion des EEGs auf eine Propofolnarkose entstehen.

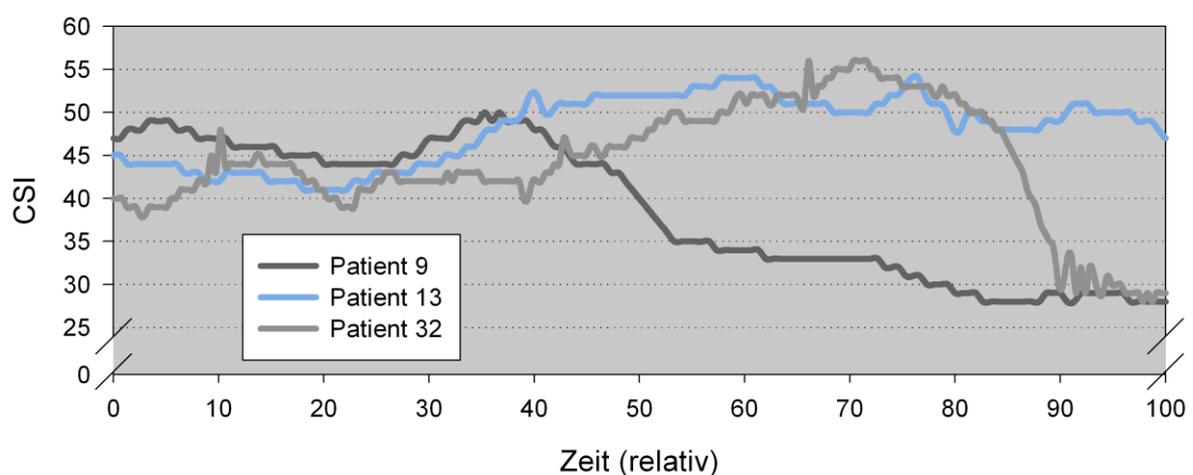


Abb. 5.1: Der beispielhafte Verlauf des CSI anhand drei Patienten aus der Propofolgruppe während der Narkosevertiefung: bei Patient 13 liegt der Endwert über dem Ausgangswert; bei den Patienten 9 und 32 finden sich mehrmals temporäre Erhöhungen des Indexwertes, vor Allem bei etwa 35% (Patient 9) bzw. 70% (Patient 32) der Zeit

Ein möglicher Störfaktor in der TIVA-Gruppe war die Durchführung der Narkosevertiefung bei einigen Patienten durch einen oder mehrere Propofolboli anstatt der Erhöhung der kontinuierlichen Infusionsrate an der Spritzenpumpe. Bei den Patienten, die volatiles Anästhetikum erhielten, ist das Ausmass der Narkosevertiefung sowohl von der inspiratorischen Narkosegaskonzentration als auch von der alveolären Ventilation abhängig. In beiden Fällen hätte eine standardisierte Erhöhung der Narkotikazufuhr, im Sinne der Verabreichung einer bestimmten Infusionsrate an Propofol bzw. einer bestimmten Narkosegaskonzentration bei konstantem Frischgasfluss und einem definierten Atemminutenvolumen, die Aussagekraft und die Vergleichbarkeit der Werte verbessert.

### 5.3.2. Der Zusammenhang zwischen CSI und Narkosetiefe in der Literatur

Bisher findet sich in der Literatur keine Angabe über die Korrelation des CSI mit der Narkosetiefe, deren Ausmass anhand einer zur vorliegenden Studie gleichartigen Methode ermittelt worden wäre. Es existiert jedoch ein Reihe von wissenschaftlichen Arbeiten, die einen solchen Zusammenhang auf eine ähnliche Art und Weise belegen. Rodriguez etwa fand in einer, hier bereits mehrfach erwähnten, retrospektiven Studie aus dem Jahr 2004 mit zunehmender Tiefe der Allgemeinanästhesie sinkende CSI-Werte [57]. Dabei konnte dieser Narkosetiefenindex mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von 92%, und somit einer relativ geringen Überschneidung der jeweiligen Wertebereiche, zwischen den verschiedenen Graduierungen der OAAS-Skala unterscheiden (Tab 5.2).

	Vorhersagewahrscheinlichkeit $P_K = 0,92$					
OAAS	5	4	3	2	1	0
CSI	87 (89 - 84)	75 (78 - 72)	65 (68 - 61)	61 (65 - 56)	55 (64 - 45)	46 (49 - 44)

Tab 5.2: Der Zusammenhang zwischen der Höhe des CSI (Mittelwert mit 95%-CI) und dem OAAS bei einer Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  von 0,92; modifiziert nach [57]

Auch Anderson et al. kamen, neben dem wichtigen Ergebnis dass unter der Inhalation von Lachgas ein Bewußtseinsverlust ohne Folgen für den CSI blieb, in einer explorativen Untersuchung zu dem Schluss, dass der CSI bei der Anwendung von Propofol mit zunehmender Narkosetiefe fallende Werte aufweist [1]. Bei 10 ambulanten Patienten sank

der Medianwert des CSI während der Narkoseeinleitung durch wiederholte Gaben von Propofol von initial 94 auf 56 bei Verlust des Bewußtseins. Auch mit den Stufen der OAAS-Skala fiel der CSI ab, so dass die Werte für OAAS 1 signifikant geringer waren als jene für OAAS 5 ( $p < 0,001$ ).

Ho et al. fanden, in einer vergleichenden Studie mit dem BIS, für diese Situation mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von 0,89 für die OAAS-Skala einen ähnlich guten Wert [31]. Zudem wurden auch von diesen Autoren mit zunehmender Anästhesietiefe, im speziellen Fall bei zunehmender inspiratorischer Sevoflurankonzentration, fallende CSI-Werte beschrieben. Dabei war der Verlauf von CSI und BIS ähnlich. Der ermittelte Korrelationskoeffizient zwischen dem jeweiligen Parameter und der Sevoflurankonzentration betrug dabei für den CSI -0,83 und für den BIS -0,79.

Eine Reihe weiterer Studien, die den CSI mit dem BIS vergleichen, wurde in den letzten Jahren publiziert. Die bereits zitierte Arbeitsgruppe aus China (S. 45, 5.2.2.) fand sinkende CSI-Werte mit zunehmender Narkosetiefe und errechnete für diesen Index einen Spearman-Korrelationskoeffizienten von 0,929 mit den Stufen der OAAS-Einteilung [82]. Der Koeffizient für den BIS wird mit 0,915 als nicht signifikant geringer angegeben. Im Vergleich zur Korrelation zwischen den OAAS-Stufen und der Herzfrequenz (0,085) bzw. dem MAP (0,421) lieferten die beiden Narkosetiefenindices deutlich bessere Ergebnisse. Auch mit der angenommenen Effect-Site-Konzentration, korrelierte der CSI in dieser Studie bei einem Koeffizienten von 0,792 relativ gut (BIS 0,787).

Anderson und Jakobsson ermittelten für den CSI ein, dem Parameter BIS sehr ähnliches Verhalten während des Verlaufes von Allgemeinanästhesien [4]. Die Narkoseführung geschah, nach Einleitung mit Propofol und Fentanyl, BIS-gesteuert durch Verabreichung von Propofol, Desfluran oder Sevofluran. Der mediane CSI-Wert nahm bei zunehmender Narkosetiefe für jede OAAS-Stufe, mit guter Korrelation zum BIS, ab. Bei nur etwa 2% der gemessenen Datenpaare wich der CSI um mehr als 100% vom BIS ab. Welcher Wert der beiden Indices in dieser Situation der richtige war, konnte nicht geklärt werden. Von den Autoren explizit erwähnt wurden die ausgeprägten Überschneidungen der jeweiligen CSI-Wertebereiche für die verschiedenen Graduierungen der OAAS. Aufgrund der Tatsache, dass die Vorhersagewahrscheinlichkeit nicht bestimmt wurde, ist dieser Befund allerdings nicht geeignet, Rodriguez oben zitierte positive Aussage über die Unterscheidungsfähigkeit des CSI zwischen den Stufen der OAAS-Skala zu widerlegen.

Im Jahr 2006 wurde eine ausführliche Studie von Jensen et al. publiziert, die die Performance des CSI mit der des BIS und jener des A-Line ARX Index (AAI) [44], einem weiteren Narkosetiefenindex, verglich [35]. Dabei wurden zuvor aufgezeichnete Roh-EEG-Daten aus zwei verschiedenen Studienprotokollen verwendet [75, 77], und damit für jeden der drei Indices der Rangkorrelationskoeffizient mit zunehmender Effect-Site-Propofolkonzentration, sowie die Vorhersagewahrscheinlichkeit bezüglich der Stufen der OAAS-Skala ermittelt (Tab. 5.3). Für den CSI wurden mit den OAAS-Stufen monoton fallende mittlere Indexwerte beobachtet. Darüber hinaus war dies der einzige der drei Parameter, der signifikante Unterschiede in den Werten für die tieferen Hypnosezustände bei OAAS 0 bzw. 1 aufwies. Vermutlich aufgrund des flexiblen ANFIS (S. 18, 3.3.3.) ist der CSI also im Vergleich zum BIS oder AAI besser in der Lage, die tieferen Narkosezustände abzubilden. Dies ist ein entscheidender Vorteil, da für eine Allgemeinanästhesie zu chirurgischen Zwecken eine tiefe Sedierung bzw. Hypnose von Bedeutung ist. Die höheren Stadien der OAAS-Skala beziehen sich dagegen lediglich auf Sedierungszustände, die für eine Allgemeinanästhesie unzureichend sind.

Auch die Ergebnisse von Cortinez unterstreichen die Vermutung, dass der CSI vor Allem die tiefen Sedierungsgrade besser als etwa der BIS unterscheiden kann [16]. Setzt man eine korrekte Detektierung von Burst-Suppression-Episoden im EEG als Maß einer tiefen Sedierung durch den CSM voraus, so zeigt sich zudem ein Nachweis für den Zusammenhang zwischen dem Indexwert und der Narkosetiefe. In dieser Arbeit wird ein signifikanter Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen CSI und BS% mit -0,97 angegeben.

Eine italienische Arbeitsgruppe wies auch bei Sedierungen von Kindern im Alter von 8 Monaten bis 7 Jahren mittels Propofol, im Rahmen von diagnostischen Eingriffen, eine hochsignifikante Korrelation von 0,861 zwischen dem CSI und einer klinischen Sedierungsskala nach [19].

Index	$\rho_{\text{Eff-Site}}$	$P_K (\text{OAAS})$
CSI	-0,943*	0,92
BIS	-0,818*	0,93
AAI	-0,887*	0,91

Tab. 5.3: Der Korrelationskoeffizient  $\rho$  der Narkosetiefenindices CSI, BIS, und AAI mit der Propofol-Effect-Site Konzentration (\*signifikant auf 0,01 Niveau) sowie die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  für die OAAS-Stufen im Vergleich; modifiziert nach [35]

## **5.4. Die Diskussion des Interviews und der weiteren Beobachtungen**

### **5.4.1. Das Interview zum Nachweis expliziter Erinnerung**

Der in dieser Studie verwendete Fragebogen entspricht dem Standardverfahren bei der Erfassung intraoperativer Awareness mit expliziter Erinnerung auch in Untersuchungen mit großer Fallzahl [13, 25, 52, 61, 72]. Ausgehend von der in Kapitel 1.1.1 (S. 6) beschriebenen Inzidenz der intraoperativen Wachheit ist es nicht verwunderlich, dass das durchgeführte Interview bei den Patienten keine explizite Erinnerung an Vorgänge während der OP im Sinne einer Wachheit detektierte. Selbst bei solchen Patienten, die während des Aufzeichnungszeitraumes Kontaktierbarkeit im Sinne einer Wachheit oder Abwehrreaktionen (S. 38 ff., 4.4.2. bis 4.4.4.) aufwiesen, war keinerlei Erinnerung an die stattgehabten Ereignisse feststellbar.

Einschränkend anzumerken ist allerdings, dass nur jeweils zwei Interviews durchgeführt wurden und dabei lediglich 77,8% der Patienten ein zweites Mal befragt werden konnten. Dies könnte dazu geführt haben, dass eine eventuelle intraoperative Wachheit mit nur allmählich wiederkehrender expliziter Erinnerung unerkannt blieb. In Sandins Studie über die Awareness wurde zum Teil erst beim dritten Interview in Folge eine vorhandene explizite Erinnerung an die Wachheitsphase aufgedeckt [61]. Keiner der befragten Patienten berichtete im Fragebogen von intraoperativen Träumen. Der von Brice als Urheber des benutzten Interviews gefundene Anteil von 44% der Patienten, die während der OP träumten, konnte also nicht reproduziert werden [13].

### **5.4.2. Das Verhalten des CSI bei Wachheit und Bewegung**

Die bei den Patienten mit den Studienfallnummern 30 (S. 38, 4.4.2.) und 35 (S. 40, 4.4.4.) detektierte Wachheit entspricht dem Stadium I oder II nach Jones (S. 6, 1.1.1.). Das Auftreten von Stadium II mit impliziter Erinnerung ist bei einer maximalen Dauer der Wachheitsphase von 47 s (Patientin 30) bzw. 51 s (Patientin 35) bereits möglich, da eine Erinnerung an Ereignisse während einer stattgehabten Awareness bereits ab einer Dauer von nur 30 s entwickelt werden kann [21]. Eine Erinnerung impliziter Natur konnte, im Gegensatz zur expliziten Erinnerung, mit den durchgeführten Interviews jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Studienfallnummer 30 fand sich kein nennenswerter Anstieg des CSI vor oder während der erwähnten Wachheitsphase. Dieser bewegte sich stattdessen mit relativ konstanten Werten um 50 ausschliesslich in dem Bereich, der eine Allgemeinanästhesie anzeigen soll (S. 18, Tab. 3.2). Mangelhafte Impedanzwerte an den Elektroden schieden, wie auch eine schlechte Signalqualität, als mögliche Ursache des ausbleibenden CSI-Anstieges aus. 1 k $\Omega$  (Mastoid) bzw. 2 k $\Omega$  (Stirn) an den Elektroden, sowie eine ständige Signalqualität von knapp über 80% stellten für diese Parameter gute Werte dar. Ein verspäteter Anstieg des CSI, aufgrund der bekannten Zeitverzögerung bei der Berechnung [51], war auch über 150 s nach dem zweiten Bewußtseinsverlust nicht zu erkennen.

Bei der Studienfallnummer 35 lag eine leichte Erhöhung des CSI, ausgehend von einem Wert von 40, für die Dauer der erfolgten Wachheitsphase vor. Dieser erreichte zwar einen kurzen Peak von 50, blieb damit aber trotzdem im Wertebereich für eine chirurgische Allgemeinanästhesie. Auch hier scheiden die Impedanzwerte von 1 k $\Omega$  (Mastoid) bzw. 3 k $\Omega$  (Stirn), sowie die Signalqualität mit Werten zwischen 70-75 %, als Ursache für den fehlenden CSI-Anstieg aus. Auch ein verspäteter Anstieg dieses Index konnte nicht festgestellt werden. Daraus lässt sich zusammenfassend schliessen, dass der CSI in diesen beiden Fällen jeweils nicht in der Lage war, eine drohende intraoperative Awareness voraus zu sagen, bzw. eine vorliegende Awareness zu detektieren

Eine inadäquate Anästhesietiefe kann auch durch die Einwirkung externer Stimuli, im Rahmen des chirurgischen und anästhesiologischen Vorgehens (z.B. Intubation), in Form von Husten und Abwehrbewegungen zutage treten. Anderson et al. untersuchten, nachdem sie Hinweise für ein Ansteigen des CSI bei Bewegung fanden [4], bei 42 Patienten den Verlauf des CSI jeweils 4 min vor und 4 min nach dem Hautschnitt während einer Allgemeinanästhesie mit Propofol, Fentanyl und Sevofluran. Bei Patienten, die auf diesen Hautschnitt mit einer autonomen Reaktion oder einer Bewegung reagierten, war weder ein unterschiedlicher Indexwert, noch eine unterschiedliche Veränderung dieses Wertes im Vergleich zu den nicht reagierenden Patienten vorhanden [3]. Daraus wurde geschlossen, dass der CSI eine autonome oder somatische Reaktion nicht zuverlässig vorhersagen kann.

Dieser Schluss liegt ebenso bei Betrachtung des Verlaufes von Studienfallnummer 28 (S. 39, 4.4.3.) nahe. Hier zeigt der Patient zweimal eine Abwehrreaktion ohne identifizierbares auslösendes Ereignis bei insgesamt flacher werdender Narkose. Zwar beginnt der CSI rechtzeitig zu steigen, wobei noch vor der ersten Reaktion mit 93 ein Maximalwert im Wachbereich gemäß Skala [17] erreicht wird. Aber selbst wenn man annimmt, dass der CSI hier durch das EMG beeinflusst wurde (vgl. S. 55, 5.4.3.), liegt der Beginn des CSI-Anstieges

bei der zweiten Bewegung zu kurz vor der klinischen Reaktion. Zudem erreicht der CSI in diesem Fall erst deutlich nach dem Ereignis den Wertebereich, der der Wachheit entsprechen soll. Beides hat zur Folge, dass der CSI das Ziel der rechtzeitigen Erfassung einer inadäquaten Narkosetiefe nicht erreicht. Der durchführende Anästhesist kann somit nicht angemessen auf die Situation, im Sinne einer raschen Gabe einer ausreichenden Dosis an Anästhetikum, reagieren.

#### **5.4.3. Die Beeinflussung des CSI durch das EMG**

Der EMG-Verlauf bei Patient 28 (S. 39, 4.4.3.) zeigt zweimal vorübergehend sehr hohe EMG-Aktivität. Diese könnte zu einem Anstieg des CSI geführt haben. Möglich ist dies aufgrund der Annahme, dass der EMG-Filter nicht die komplette hochfrequente EMG-Aktivität eliminiert und der verbleibende EMG-Anteil somit in die Berechnung des CSI zugunsten höherer Werte einfließt. Unterstützt wird diese Annahme durch den Befund, dass der CSI stets nach dem EMG und, graphisch gut nachvollziehbar, parallel dazu steigt.

Bei Patient 35 (S. 40, 4.4.4.) fand sich zunächst ein Anstieg von CSI und EMG, etwa 50 s nach der letzten Gabe von Propofol bei einer Gesamtdosis von bis dahin nur 100 mg. Dieser ist aufgrund von Verteilungseffekten mit einer relativ schnell abnehmenden Plasmakonzentration bei der geringen Halbwertszeit von Propofol auch zu erwarten [56]. Die Verabreichung von Mivacurium mit einer Anschlagzeit von in diesem Fall etwa 2,5 ( $\pm 1$ ) min [42] führt circa 1 min später zu nahezu linear abfallender EMG-Aktivität. Daraus resultieren abnehmende CSI-Werte ohne eine weitere Verabreichung von Propofol. Dies unterstützt wiederum die Vermutung, dass in Phasen mit hoher EMG-Aktivität die Berechnung des CSI EMG-abhängig ist. Eine mangelnde Elektrodenimpedanz als mögliche Ursache sinkender CSI-Werte scheidet dabei aus, da diese während der gesamten Periode konstant 1 k $\Omega$  (Mastoid) bzw. 3 k $\Omega$  (Stirn) betrug. Auch die Signalqualität lag angesichts des nicht optimalen Impedanzwertes an der Stirnelektrode in einem guten Bereich von 69 bis 74.

Auch die Arbeitsgruppe um Jensen diskutierte aufgrund der gefundenen Diskrepanzen zwischen den CSI- und BIS-Werten bei einigen Patienten in einer Publikation einen Einfluss des fazialen EMGs auf die Höhe des CSI. Die Notwendigkeit von Studien unter der Verwendung von Muskelrelaxantien wird in der Literatur unterstrichen [16, 35]. Hoymork et al. stellten in der bereits erwähnten Arbeit (S. 50, 5.3.2.) bei insgesamt 7 von 55 nicht relaxierten Patienten während einer Allgemeinanästhesie CSI-Werte, die Wachheit anzeigten fest [32]. Diese Patienten konnten jedoch mit dem BIS korrekt als bewusstlos identifiziert

werden. Als Ursache des falsch hohen CSI wird in dieser Studie ebenfalls das EMG in Betracht gezogen, und somit unter Anderem die Frage nach einem Vorliegen jener Inkongruenz von CSI und BIS auch bei relaxierten Patienten gestellt.

Als in Frage kommende Ursachen einer erhöhten EMG-Aktivität im EEG gelten im Allgemeinen z.B. Muskelzittern durch unzureichende Relaxierung oder Auskühlen sowie Muskelrigidität nach Gabe von Opioiden [17]. Auch Bewegungen im Bereich der Augen, sowohl des Bulbus als auch der Lider, können für EMG-Kontaminierung bei der EEG-Ableitung verantwortlich sein [27]. Daneben sind auch nicht-biologische Ursachen, wie etwa Magnetfelder elektrischer Geräte oder die Anwendung von Diathermie am Patienten, zur Einstreuung von hochfrequenten Frequenzen in der Lage [27].

Durchgehend hohe, durch das EMG zum Beispiel aufgrund der Anwendung von Diathermie bedingte, CSI-Werte können zur fälschlichen Annahme einer unzureichenden Narkosetiefe und somit zur zusätzlichen Gabe von Anästhetika führen. Dies könnte wiederum zunehmend instabile Kreislaufverhältnisse zur Folge haben.

Mitunter deshalb bleibt es letztendlich immer essentiell, auch klinisch zu beurteilen, ob der Patient nicht tatsächlich wacher wird und darum mit zunehmender, anfangs optisch noch nicht klar erfassbarer, Bewegung reagiert. Denn bei einem wacher werdenden Patienten würde eine Verabreichung von Relaxantien, um das EMG und damit eventuell den CSI zu reduzieren, zu dem führen, was es unbedingt zu vermeiden gilt - zu bewußter Wahrnehmung sowie intraoperativer Wachheit bei einem bewegungsunfähigen Patienten. Tatsächlich stellten Sandin et al. fest, dass bei Anwendung von Muskelrelaxantien die Inzidenz der intraoperativen Awareness von 0,1% auf 0,18% erhöht ist. Dabei traten Angstzustände sowie verzögerte psychische Symptome nur nach aufgetretener Wachheit in relaxiertem Zustand auf [61]. Diese Ergebnisse führten schliesslich dazu, dass die Anwendung von Muskelrelaxantien als Risikofaktor für das Auftreten einer intraoperativen Awareness betrachtet wird.

## 5.5. Konsequenzen für die klinische Anwendung und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen, wie auch jene der in Kapitel 5.2.2. (S. 45 ff.) erwähnten Publikationen, eine vorhandene Diskriminationsfähigkeit des CSI zwischen den Zuständen wach und bewusstlos erkennen. Da die Vorhersagewahrscheinlichkeit aber jeweils deutlich unter 100% liegt und der CSI zudem während dieser Untersuchung eine Awareness nicht klar abbilden konnte - diese jedoch ernsthafte Konsequenzen für den Patienten und damit auch aus forensischer Sicht für den Arzt nach sich ziehen kann - erscheint es angebracht, in Zweifelsfällen den Vigilanzgrad des Patienten klinisch, etwa durch Aufforderung zum Händedruck, zu überprüfen.

Durch die Verlängerung der zeitlichen Abstände zwischen Ausgangs- und Endwert des CSI bei der Berechnung von  $P_K$  hätten zwar höhere Vorhersagewahrscheinlichkeiten generiert werden können. Dies wäre aber auf Kosten der klinischen Relevanz geschehen, da ein Narkosetiefenindex möglichst zeitnah auf Veränderungen reagieren muss. Im konkreten Fall wäre selbst ein  $P_K$  von annähernd 100%, der mit CSI-Daten etwa zu den Zeitpunkten LOC-30s und LOC+90 errechnet wurde, von relativ geringem klinischem Nutzen. Der Index hätte dann zwar die Änderung des Bewußtseinszustandes korrekt abgebildet, die Zeitspanne von zwei Minuten, in der dies geschieht ist jedoch zu groß, um dem Anästhesisten in der klinischen Praxis als Grundlage für sein Handeln dienen zu können.

Die Korrelation des CSI mit der Narkosetiefe zeigt, dass dieser Index mit zunehmender Anästhetikakonzentration sinkt bzw. mit abnehmender Konzentration steigt. Dies kann dem Anwender wertvolle Hinweise über den Verlauf der Narkosetiefe geben. Wichtig ist dabei die Kenntnis des CSI-Ausgangswertes vor der Trendveränderung und der jeweilige zeitliche Verlauf. Es ist jedoch auch hierbei keine sichere Aussage möglich, da der CSI zum Teil deutliche interindividuelle Schwankungen aufweist und die Reaktion des Index auf Änderungen der Narkosetiefe nicht monoton verläuft (vgl. Abb. 5.1, S. 49).

Zumindest bei der Applikation von Isofluran und Sevofluran sowie von Propofol kann der CSI mit relativ großer Sicherheit im Verlauf eine zu tiefe Narkose erkennen und adäquat darstellen. So können auch eventuelle instabile Kreislaufsituationen aufgrund zu hoch dosierter Anästhetika durch die Anwendung des CSI verhindert werden. Im konkreten Fall hätte bei Patient 45 eine hypotone Episode, die im Rahmen der Narkosevertiefung gemäß Studienprotokoll mit dem Erreichen des Burst-Suppression-EEG auftrat und die Gabe von insgesamt 36 mg Ephedrin erforderte, vermieden werden können. Eine regelmäßige Kontrolle des Indexwertes durch den Anästhesisten, das Erkennen einer allmählichen Abweichung von einem bestimmten Ausgangswertebereich (meist 40 - 60, Tab. 3.2, S. 18)

und der Anstieg des Subparameters BS% können frühzeitig eine zu tiefe Narkose aufzeigen. Eine zu flache Narkose im Sinne von intraoperativer Wachheit hingegen kann der CSI mit weniger hoher Sicherheit darstellen. Zunächst fehlt für diese Situation ein dem BS% äquivalenter Parameter. Darüber hinaus gibt es offensichtlich interindividuelle, seltener vermutlich auch intraindividuelle, Unterschiede im Zeitpunkt der Wachheit. So kann ein Patient durchaus bei Indexwerten von circa 60, ein anderer hingegen erst bei deutlich über 80 Wachheit aufweisen. Dies hängt auch mit Weckreizen unterschiedlicher Intensität während der Narkose zusammen, die in komplexer Weise unter anderem über die Formatio reticularis und den Thalamus auf den Cortex einwirken. Zusammenfassend kann man also feststellen, dass auch in dieser Situation der Verlauf des CSI grundlegend für die weitere Interpretation ist. Eine zu flache Narkose ist dann an einem CSI, der allmählich über den konstanten Wertebereich etwa der letzten 3 bis 5 Minuten (im Idealfall 40-60, Tab. 3.2, S. 18) ansteigt, zu erkennen.

Hoymork et al. beschrieben in ihrer Studie ein, bei 48 der 55 untersuchten Patienten vorhandenes, größtenteils kongruentes Verhalten des CSI zum BIS [32]. Für beide Indices wurde zudem ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Werten vor und nach Bewußtseinsverlust ermittelt. Der CSM wird von diesen Autoren deshalb als eine dem BIS ebenbürtige Alternative klassifiziert. Cortinez hingegen behauptet, die Verwendung des CSI zur Steuerung der Allgemeinanästhesie könne aufgrund einer geringfügig anderen Dynamik zu einer tieferen Narkose im Vergleich zum BIS führen [16].

Vorteile bietet der CSM letztendlich sowohl wegen seiner handliche Grösse als auch durch den relativ sparsamen Betrieb, der netzunabhängig mit einer 9V-Batterie möglich ist [17, 32, 33]. Beides erhöht die Flexibilität bei der Anwendung und kann somit beispielsweise die Sicherheit beim Transport von sedierten oder anästhesierten Patienten erhöhen. Zudem scheint die Verwendung von gewöhnlichen, deutlich billigeren EKG-Elektroden den Wert des CSI nicht signifikant zu beeinflussen [5]. Neuere Ergebnisse lassen dabei auch eine rechtsseitige Anbringung als gerechtfertigt erscheinen [2], so dass der CSM beispielsweise auch bei Eingriffen im linken Gesichtsbereich zum Einsatz kommen kann. Grenzen technischer Natur für eine sinnvolle Anwendung des CSI als Narkosetiefenindex sind beispielsweise durch die vielfache Anwendung der Elektrokoagulation, die den Indexwert maßgeblich verfälschen kann, bedingt. Eine Beobachtung der vorliegenden Studie (S. 39, 4.4.3.) konnte zudem den Verdacht erhärten, dass ein hoher EMG-Pegel, wie er etwa bei Patienten mit Kältezittern oder dem bekannten "Shivering" auftritt, zu deutlichen Veränderungen in der Höhe des CSI führen kann und diesen somit unbrauchbar werden

lässt. Ein weiteres ungelöstes Problem ist die Zeitverzögerung, mit der Narkosetiefenindices den Bewußtseinszustand abbilden [51]. Dies kann bei einer indexorientierten Narkose zur verspäteten Reaktion des Anästhesisten auf Bewußtseinsänderungen des Patienten führen. Eine klinische Beurteilung des Wachheitsgrades ist deshalb stets zusätzlich vonnöten.

Betrachtet man die Komponenten der Narkose nach Woodbridge [81], so ist festzustellen, dass der CSI, wie alle gängigen Narkosetiefenindices, nur das Ausmaß der mentalen Blockade im Sinne der Ausschaltung des Bewußtseins quantifiziert. Die Relaxometrie hingegen erfasst die Blockade der Muskelspannung und somit die sogenannte motorische Blockade [81]. Zusammen mit dem kontinuierlichen Monitoring der Vitalparameter, das den Umfang der reflektorischen Blockade darstellen kann, stehen also drei, sich jeweils ergänzende und, im Bezug auf die Detektion der "Narkosetiefe" synergistisch wirkende, Verfahren zur Verfügung. Die gleichzeitige Anwendung dieser drei Methoden erhöht die Effizienz bzw. die Qualität der getroffenen Aussagen zur Anästhesie insgesamt. Ein nächster sinnvoller Schritt in der anästhesiologischen Forschung auf diesem Gebiet könnte somit die Beobachtung der Auswirkung auf die Inzidenz der intraoperativen Awareness bei kombinierter Anwendung dieser Verfahren bzw. die Evaluation der Fähigkeit zur Vorhersage spontaner intraoperativer Bewegungen sein. Zur Erfassung der sensorischen Blockade und damit der Ausschaltung der Nozizeption fehlen, gerade im Rahmen der gleichzeitigen Anwendungen von Opioiden und Hypnotika, noch die Möglichkeiten. Falls es gelingt, eine solche Methode zu entwickeln, wäre dies ein hilfreiches diagnostisches Instrument, da man dadurch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eventueller schmerzbedingter Abwehrbewegungen voraussagen könnte.

Die vorliegende Studie liefert einen weiteren Beitrag zur Beurteilung des CSI hinsichtlich der Qualität und der Performance bei der Detektion der Narkosetiefe. Dennoch sind in der Zukunft zusätzliche wichtige Aspekte für diesen Narkosetiefenindex zu klären. Gezielte Studien sind erforderlich um die vorrangige Frage zu beantworten, ob sich mit einer CSI-gesteuerten Allgemeinanästhesie eine Reduktion in der Inzidenz der intraoperativen Wachheit erzielen lässt. Dies ist für den BIS bei einer Untergruppe mit erhöhtem Risiko für intraoperative Wachheit mit Erinnerung nachgewiesen [48]. Als sekundäre, jedoch diametral gegenüberstehende, Fragestellung erscheint, vor Allem in Zeiten zunehmender Kostenproblematik im Gesundheitswesen, auch die einer möglichen Reduktion von Narkosemittelverbrauch und Aufwachzeiten gerechtfertigt. Für einige Narkosetiefenindices wurden solche Betrachtungen bereits durchgeführt [66]. Interessant ist zudem die Frage, ob aus einer Narkoseführung nach CSI eine verbesserte Kreislaufstabilität resultiert.

## 6. Zusammenfassung

Der Cerebral State Monitor (Fa. Danmeter, Odense/ DK) berechnet den EEG-basierten Cerebral State Index (CSI) als eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100. Dieser Parameter soll invers mit der Tiefe einer Allgemeinanästhesie korrelieren, wobei der vom Hersteller für eine Narkose zu chirurgischen Zwecken empfohlene Wertebereich von 40 bis 60 reicht.

Mit der vorliegenden Studie wurde der CSI primär hinsichtlich der Güte der Unterscheidung zwischen den Patientenzuständen 'wach' und 'bewußtlos' untersucht. Zudem wurde das Verhalten dieses Parameters bei zunehmender bzw. abnehmender Anästhetikakonzentration im Rahmen der Vertiefung und Verflachung einer Allgemeinanästhesie analysiert. Eventuelle Zeichen von Wachheit während des Narkosezeitraumes wurden detektiert und dokumentiert.

Nach der Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission wurden die Messungen an 45 Patienten, die einen chirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie erhielten, durchgeführt. Vor der Datenerhebung erfolgte jeweils eine entsprechende ärztliche Aufklärung und eine schriftliche geleistete Einverständniserklärung des Patienten. Jeweils 15 Patienten erhielten entweder eine kontinuierliche Propofolinfusion als TIVA (Gruppe 1) oder Sevofluran (Gruppe 2) bzw. Isofluran (Gruppe 3) im Rahmen einer balancierten Anästhesie. Unmittelbar postoperativ wurde bei jedem Patienten ein standardisiertes Interview durchgeführt, um eine möglicherweise stattgehabte intraoperative Wachheit zu detektieren. Dabei fanden sich keinerlei Hinweise auf ein solches Ereignis.

Aus den CSI-Daten bei Verlust (LOC) und Wiederkehr (ROC) des Bewußtseins wurde die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  berechnet. Diese quantifiziert die Wahrscheinlichkeit, dass die durch den CSI attributierte Entscheidung 'wach' bzw. 'bewußtlos' tatsächlich zutrifft.

Für die gesamte Studienpopulation wurde, beide Zeitpunkte betrachtend, ein  $P_K(\text{LOCROC})$  von 0,676 ermittelt. Die  $P_K$ -Werte der einzelnen Gruppen unterscheiden sich jeweils klar, jedoch ohne statistische Signifikanz: 0,715 (Propofol), 0,694 (Sevofluran) und 0,633 (Isofluran). Wurde die Vorhersagewahrscheinlichkeit anhand von CSI-Daten mit kürzerem Abstand zum jeweiligen Zeitpunkt (LOC oder ROC) ermittelt, so war diese in der Gesamtbetrachtung mit einem  $P_K(\text{LOCROC})$  von 0,657, wie auch in den drei Patientengruppen geringfügig niedriger. Für den Zeitpunkt des Bewußtseinsverlustes LOC

wurden zudem deutlich höhere Vorhersagewahrscheinlichkeiten als für ROC ermittelt, wobei diese Unterschiede als statistisch nicht signifikant zu bezeichnen sind. Insgesamt ist der CSI damit nur mit mäßiger Qualität in der Lage, zwischen wachen und bewußtlosen Patienten zu unterscheiden. Vor allem sind es die Vorhersagewahrscheinlichkeiten der Isoflurangruppe, die den Gesamtwert negativ beeinflussen. In ihrer Genese letztlich ungeklärt, könnten die schlechten Werte dieser Gruppe beispielsweise durch die Tatsache bedingt sein, dass das implementierte ANFIS nicht anhand von EEG-Datensätzen aus Isoflurannarkosen trainiert wurde.

Die Analyse des CSI bezüglich des Verhaltens in Phasen zu- bzw. abnehmender Anästhetikakonzentration erfolgte durch die Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten  $\rho$  nach Spearman. Eine Erhöhung der Anästhetikazufuhr hatte zumeist einen sinkenden Indexwert zur Folge und vice versa, die Verläufe waren zudem nicht monoton. Der CSI korrelierte für die gesamte Studienpopulation während der Narkosevertiefung mit  $\rho = 0,540$  und während der Verflachung mit  $\rho = 0,481$ . In beiden Fällen war die Korrelation, wie auch in den drei einzelnen Patientengruppen, auf dem 1%-Niveau signifikant. Auch damit war der Nachweis eines Zusammenhanges zwischen Narkosetiefe und CSI erfolgreich.

Bei zwei Patienten wurde nach der Narkoseeinleitung und dem Bewußtseinsverlust eine vorübergehende Wachheitsphase klinisch durch wiederholt befolgte Aufforderung zum Händedruck detektiert. In beiden Fällen zeigte der CSI dies jedoch nicht durch einen entsprechenden Anstieg an. Die Patienten konnten diese Ereignisse in den postoperativ durchgeführten Interviews nicht erinnern.

Es fanden sich zudem Hinweise dafür, dass die Höhe des CSI vom Ausmass des EMG-Pegels abhängig sein könnte. Bei einem Patienten hatte eine hohe EMG-Aktivität zweimal einen Anstieg des CSI zur Folge. In einem weiteren Fall führte die Verabreichung von Mivacurium, einem Muskelrelaxans, zum Sinken des EMG-Pegels und damit des CSI ohne eine zusätzliche Gabe von Propofol.

## Abbildungsverzeichnis

- Abb. 3.1:** Der Cerebral State Monitor (Quelle: <http://www.danmeter.com>); S. 17
- Abb. 3.2:** Das Schema zur Berechnung des CSI; S. 19
- Abb. 3.3:** Der Messaufbau; S. 21
- Abb. 4.1.a:** Die Verteilung der ASA-Klassifikation; S. 28
- Abb. 4.1.b:** Die Geschlechterverteilung, S. 28
- Abb. 4.2.a:** Die CSI-Werte der Propofolgruppe mit Mittelwert und SD; S. 30
- Abb. 4.2.b:** Die CSI-Werte der Sevoflurangruppe mit Mittelwert und SD; S. 30
- Abb. 4.2.c:** Die CSI-Werte der Isoflurangruppe mit Mittelwert und SD; S. 31
- Abb. 4.3:** Die Vorhersagewahrscheinlichkeiten  $P_K$ -LOCROC+15s und  $P_K$ -LOCROC+30s in den drei Gruppen und in der gesamten Studienpopulation; S. 33
- Abb. 4.4:** Die  $P_K$ -Werte (PK) für LOC/ROC + 15 s (li.) und LOC/ROC + 30 s (re.) mit den jeweils sich überschneidenden CI (Bonferroni); S. 34
- Abb. 4.5:** Die Korrelationskoeffizienten  $\rho$  der drei Medikamentengruppen vor jenen der gesamten Studienpopulation, unterteilt nach Vertiefung (n=44) und Verflachung (n=43) der Narkose; S. 37
- Abb. 4.6:** Ausschnitt aus dem CSI-Verlauf bei Narkoseeinleitung an Patient 30, dargestellt von LOC1 bis zum Ende der isolierten Unterarmtechnik (482 s); die Zeitpunkte der Ereignisse sind hervorgehoben (Reihenfolge in der Legende); S. 38
- Abb. 4.7:** Der Verlauf von CSI und EMG mit zweimaligem Anstieg bei Patient 28, dargestellt für den Zeitraum vom Eintritt der Spontanatmung bis zur Extubation (863 s); die Zeitpunkte der Ereignisse sind hervorgehoben (Reihenfolge in der Legende); S. 39
- Abb. 4.8:** Ausschnitt des CSI- und EMG-Verlaufes bei Narkoseeinleitung an Patient 35, dargestellt von der letzten Propofolinjektion vor LOC1 bis einschliesslich 60 s nach LOC2 (553 s); die Zeitpunkte der Ereignisse sind hervorgehoben (Reihenfolge in der Legende); S. 40
- Abb. 5.1:** Der beispielhafte Verlauf des CSI anhand drei Patienten aus Gruppe 1 während der Narkosevertiefung: bei Patient 13 liegt der Endwert über dem Ausgangswert; bei den Patienten 9 und 32 finden sich mehrmals temporäre Erhöhungen des Indexwertes, vor Allem bei etwa 35% (Patient 9) bzw. 70% (Patient 32) der Zeit; S. 49

## Tabellenverzeichnis

- Tab. 1.1:** Die Inzidenz der intraoperativen Wachheit im Vergleich; S. 8
- Tab. 1.2:** Die modifizierte Observer's Assessment of Alertness/ Sedation (OAAS) Skala [1, 15]; S. 10
- Tab. 1.3:** Die Einteilung der EEG-Frequenzbandes nach Grundrhythmen; S. 11
- Tab. 3.1:** Übersicht über die drei Studiengruppen und die jeweils eingesetzte Kombination an Medikamenten; S. 14
- Tab. 3.2:** CSI-Zahlenwerte für die Definition unterschiedlicher Anästhesiestadien (modifiziert nach [17, 33]), eine ähnliche Tabelle ist auf der Vorderseite des CSM unter dem Display aufgedruckt; S. 18
- Tab. 4.1:** Die biometrischen Daten in den 3 Gruppen (Mittelwert±SD); S. 27
- Tab. 4.2:** Übersicht über die CSI-Daten der drei Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten; S. 29
- Tab. 4.3.a:** Die Vorhersagewahrscheinlichkeit für den Zeitpunkt +15 s (SE); S. 32
- Tab. 4.3.b:** Die Vorhersagewahrscheinlichkeit für den Zeitpunkt +30 s (SE); S. 32
- Tab. 4.4:** Die CI (Bonferroni) für den, hier spaltenweisen,  $P_K$ -Vergleich zu den vier Zeitpunkten; S. 35
- Tab. 4.5:** Die CSI-Medianwerte in den Gruppen jeweils am Anfang und am Ende der beiden Phasen; S. 36
- Tab. 4.6:** Die Spearman-Korrelationskoeffizienten bei Vertiefung und Verflachung der Narkose in den Gruppen sowie für die gesamte Studienpopulation mit Angabe der jeweils berücksichtigten Fallzahl; S. 36
- Tab 5.1:** Die in der Literatur für den CSI angegebene Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  über dem, in der vorliegenden Studie (<CSI-Studie>) gefundenen Wert; S. 46
- Tab 5.2:** Der Zusammenhang zwischen der Höhe des CSI (Mittelwert mit 95%-CI) und dem OAAS bei einer Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  von 0,92; modifiziert nach [ROD]; S. 50
- Tab. 5.3:** Der Korrelationskoeffizient  $\rho$  der Narkosetiefenindices CSI, BIS, und AAI mit der Propofol-Effect-Site Konzentration (\*signifikant auf 0,01 Niveau) sowie die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  für die OAAS-Stufen im Vergleich; modifiziert nach [35]; S. 52

## Literaturverzeichnis

1. Anderson R.E., Barr G., Jakobsson J.G.  
Cerebral state index during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2005; 49: 750-753
2. Anderson R.E., Jakobsson J.G.  
Cerebral state index: comparison between pairwise registrations from the left and the right sides of the brain. *British Journal of Anaesthesia* 2006; 97: 347-350
3. Anderson R.E., Jakobsson J.G.  
Cerebral state index response to incision: a clinical study in day-surgical patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2006; 50: 749-753
4. Anderson R.E., Jakobsson J.G.  
Cerebral state monitor, a new small handheld EEG monitor for determining depth of anaesthesia: a clinical comparison with the bispectral index during day-surgery *European Journal of Anaesthesiology* 2006; 23: 208-212
5. Anderson R.E., Sartipy U., Jakobsson J.G.  
Use of conventional ECG electrodes for depth of anaesthesia monitoring using the cerebral state index: a clinical study in day surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 98: 645-648
6. Andrade J., Deeprose C., Barker I.  
Awareness and memory function during paediatric anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 100: 389-396
7. Andres A.H., Walk C.B., Meywirth E.  
Wachheitserlebnis unter Remifentanyl- und Propofolanästhesie ohne vegetative Reaktion für den erinnerten Zeitraum. *Anästhesist* 2005; 54: 1000-1004
8. Avidan M.S., Zhang L., Burnside B.A., Finkel K.J., Searleman A.C., Selvidge J.A., Saager L., Turner M.S., Rao S., Bottros M., Hantler C., Jacobsohn E., Evers A.S. Anesthesia Awareness and the bispectral index. *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 1097-1108
9. Birbaumer N, Schmidt R.F.  
Allgemeine Physiologie der Großhirnrinde, in "Physiologie des Menschen"  
Schmidt R.F., Thews G., Lang F. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York  
28. Auflage 2000: 128-140
10. Birbaumer N, Schmidt R.F.  
Wachen, Aufmerksamkeit und Schlafen, in "Physiologie des Menschen"  
Schmidt R.F., Thews G., Lang F. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York  
28. Auflage 2000: 141-153
11. Blum J., Klesper S., Kochs E.F., Horn B., Schneider G.  
Cerebral state index: reliable differentiation between consciousness and unconsciousness?  
*Anesthesiology* 2005; 103: A-72 (Abstract, nur Online verfügbar)  
<http://www.asaabstracts.com> (30.3.2008)
12. Breslau J., Starr A., Sicotte N., Higa J., Buchsbaum M.S.  
Topographic EEG changes with normal aging and SDAT.  
*Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1989; 72: 281-289
13. Brice D.D., Hetherington R.R., Utting J.E.  
A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia.  
*British Journal of Anaesthesia* 1970; 42: 535-542

14. Bonke P., Schmitz P.I.M., Verhage F., Zwaveling A.  
Clinical study of so-called unconscious perception during general anaesthesia.  
British Journal of Anesthesia 1986; 58: 957-964
15. Chernik D.A., Gillings D., Laine H., Hendler J., Silver J.M., Davidson A.B., Schwam E.M.,  
Siegel J.L. Validity and reliability of the observer's assessment of alertness/sedation scale:  
study with intravenous midazolam. Journal of Clinical Psychopharmacology 1990; 10: 244-251
16. Cortínez L.I., Delfino A.E., Fuentes R., Muñoz H.R.  
Performance of the Cerebral state index during increasing levels of propofol anesthesia: a  
comparison with the Bispectral index. Anesthesia & Analgesia 2007; 104: 605-610
17. Danmeter A/S (2008)  
Cerebral State Monitor Model CSM 2 User Manual  
<http://www.danmeter.com> (30.3.2008)
18. Davison A.C., Hinkley D.V.  
Bootstrap methods and their application.  
Cambridge University Press 1997
19. Disma N., Lauretta D., Palermo F., Sapienza D., Ingelmo P.M., Astuto M.  
Level of sedation evaluation with Cerebral State Index and A-Line Arx in children undergoing  
diagnostic procedures. Paediatric Anaesthesia 2007;17:445-451
20. Dressler O., Schäpers G., Stockmanns G., Nahm W., Kochs E.  
Online- und Offline-Testplattform zur Entwicklung und Optimierung von Monitoringverfahren.  
In Biomedizinische Technik Band 45 Ergänzungsband 1,  
Boenick U., Schaldach M. (Hrsg.) 2000
21. Dutton R.C., Smith W.D., Smith N.T.  
Wakeful response to command indicates memory potential during emergence from general  
anesthesia. Journal of Clinical Monitoring 1995; 11: 35-40
22. Efron B., Tibshirani R.J.  
An Introduction to the Bootstrap.  
Monographs on Statistics and Applied Probability 57, Chapman & Hall, New York, 1993
23. Eger E.I. II Chapter 5 - Uptake and distribution (of inhaled anesthetics).  
In "Miller's Anesthesia Vol. 1"  
Miller R.D. (Editor), Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia  
Sixth Edition 2005: 131-154
24. Ekman A., Lindholm M.L., Lennmarken C., Sandin R.  
Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring.  
Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2004; 48: 20-26
25. Enlund M., Hassan H.G.  
Intraoperative awareness: detected by the structured Brice interview?  
Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2002; 46: 345-349
26. Evans J.M., Davies W.L.  
Monitoring anaesthesia.  
Clinics in Anaesthesiology 1984; 2: 243-262
27. Fisch B.J.  
Spehlmann's EEG Primer - Second revised and enlarged Edition  
Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), Amsterdam, 1991

28. Glass P.S., Bloom M., Kears 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: 836-847
29. Guedel A.E.  
Inhalation anesthesia: a fundamental guide.  
Macmillan: New York 1937, 18-34
30. Hazeaux C., Tisserant D., Vespignani H., Hummer-Sigeil M., Kwan-Ning V., Laxenaire M.C.  
Electroencephalographic changes produced by propofol.  
*Annales Françaises d' Anesthésia et de Reanimation* 1987; 6: 261-266
31. Ho S.S., Chan M.T., Gin T. Cerebral state index to predict patient responsiveness during sevoflurane anesthesia. A comparison with bispectral index.  
*Anesthesia & Analgesia* 2005; 100: S-184 (Abstract, nur Online verfügbar)  
<http://www.iars.org/abstracts/abstracts79.shtml> (8.2.2008)
32. Hoymork S.C, Hval K., Jensen E.W., Raeder J.  
Can the Cerebral state index replace the Bispectral index in monitoring hypnotic effect during propofol/remifentanil anaesthesia? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2007; 51: 210-216
33. Jensen E.W.  
Cerebral state monitoring and pharmacodynamic modelling by advanced fuzzy inference - state of the art. Präsentation vorgestellt auf: AMCA 2005, Monte Verità, Schweiz  
[http://www.amca2005.unibe.ch/kas/pres\\_pdf/20050411\\_1d\\_WeberErik.pdf](http://www.amca2005.unibe.ch/kas/pres_pdf/20050411_1d_WeberErik.pdf) (12.3.2008)
34. Jensen E.W., Litvan H.  
Validation of the cerebral state monitor for assessing anaesthetic depth.  
*Anesthesia & Analgesia* 2005; 100: S-229 (Abstract, nur Online verfügbar)  
<http://www.iars.org/abstracts/abstracts79.shtml> (8.2.2008)
35. Jensen E.W., Litvan H., Revuelta M., Rodriguez E.B., Caminal P., Martinez P., Vereecke H., Struys M. Cerebral state index during propofol anesthesia - a comparison with the bispectral index and the A-line ARX index. *Anesthesiology* 2006; 105: 28-36
36. Jensen E.W., Rodriguez B., Litvan H.  
Pk value does depend on the fineness of the observer scale. (Letter to the Editor)  
*Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2005; 49: 427
37. Johansen J.W., Sebel P.S.  
Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring.  
*Anesthesiology* 2000; 93: 1336-1344
38. Jones J.G.  
Perception and memory during general anesthesia.  
*British Journal of Anaesthesia* 1994; 73: 31-37
39. Jones J.G., Konieczko K.  
Hearing and memory in anaesthetized patients  
*British Medical Journal* 1986; 292: 1291-1293
40. Keats A.S.  
The ASA classification of physical status - a recapitulation.  
*Anesthesiology* 1978; 49: 233-236
41. Larsen B., Büch U., Wilhelm W., Larsen R.  
Wirkungen von Propofol und Fentanyl auf die Baroreflexaktivität geriatrischer Patienten.  
*Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 1994; 29: 408-412

42. Larsen R.  
Anästhesie Elsevier Urban & Fischer, München , 8. Auflage 2006
43. Lennmarken C., Bildfors K., Enlund G., Samuelsson P., Sandin R.  
Victims of awareness.  
Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2002; 46: 229-231
44. Litvan H., Jensen E.W., Revuelta M., Henneberg S.W., Paniagua P., Campos J.M., Martinez P., Caminal P., Villar Landeira J.M. Comparison of auditory evoked potentials and the A-line ARX Index for monitoring the hypnotic level during sevoflurane and propofol induction.  
Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2002; 46: 245-251
45. Liu W.H., Thorp T.A., Graham S.G., Aitkenhead A.R.  
Incidence of awareness with recall during general anaesthesia.  
Anaesthesia 1991; 46: 435-437
46. Lopez U., Habre W., Laurençon M., Haller G., van der Linden M.  
Intra-operative awareness in children: the value of an interview adapted to their cognitive abilities. Anaesthesia 2007; 62: 778-789
47. McLintock T.T.C., Aitken H., Downie C.F.A., Kenny G.N.C.  
Postoperative analgesic requirements in patients exposed to positive intraoperative suggestions. British Medical Journal 1990; 301: 788-790
48. Myles P.S., Leslie K., McNeil J., Forbes A., Chan M.T.  
Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. Lancet 2004; 363: 1757-1763
49. Nagasaki G., Tanaka M., Nishikawa T.  
The recovery profile of baroreflex control of heart rate after isoflurane or sevoflurane anesthesia in humans. Anesthesia & Analgesia 2001; 93: 1127-1131
50. Pagel P.S., Kersten J.R. Farber N.E., Warltier D.C. Chapter 7 - Cardiovascular pharmacology (of inhaled anesthetics). In "Miller's Anesthesia Vol. 1"  
Miller R.D. (Editor), Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia  
Sixth Edition 2005: 191-230
51. Pilge S., Zanner R., Schneider G., Blum J., Kreuzer M., Kochs E.F.  
Time delay of index calculation - analysis of Cerebral state, Bispectral, and Narcotrend indices  
Anesthesiology 2006; 104: 488-494
52. Pollard R.J., Coyle J.P., Gilbert R.L., Beck J.E.  
Intraoperative awareness in a regional medical system - a review of 3 years' data.  
Anesthesiology 2007; 106: 269-274
53. Priestley, M.B. (1981)  
Spectral Analysis and Time Series. London: Academic Press
54. Prinz P.N., Vitiello M.V.  
Dominant occipital (alpha) rhythm frequency in early stage Alzheimer's disease and depression. Electroencephalography and clinical Neurophysiology 1989; 73: 427-432
55. Rampil I.J.  
A primer for EEG signal processing in anesthesia.  
Anesthesiology 1998; 89: 980-1002

56. Reves J.G., Glass P.S., Lubarsky D.A., McEvoy M.D. Chapter 10 - Intravenous nonopioid anesthetics. In "Miller's Anesthesia Vol. 1" Miller R.D. (Editor), Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia Sixth Edition 2005: 317-378
57. Rodriguez E.B., Jensen E.W., Martinez P. Definition of a new index for depth of anesthesia using EEG-subparameters combined by fuzzy logic. Abstract vorgestellt auf: 7th EuroSIVA Meeting, 2004, Lissabon, Portugal <http://www.eurosiva.org/Archive/Lisbon/Posters/Rodriguez.htm> (22.8.2006)
58. Russel I.F. Midazolam - Alfentanil: An anaesthetic? An investigation using the isolated forearm technique. British Journal of Anaesthesia 1993; 70: 42-46
59. Sakai F.M., Connolly L.A., Klauck J.A. Inhalation anesthesiology and volatile liquid anesthetics: focus on isoflurane, desflurane and sevoflurane. Pharmacotherapy 2005; 12: 1773-1788
60. Samuelsson P., Brudin L., Sandin R.H. Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients. Anesthesiology 2007; 106: 26-32
61. Sandin R., Enlund G., Samuelsson P., Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. The Lancet 2000; 355: 707-711
62. Sandin R., Nordström O. Awareness during total i.v. anesthesia. British Journal of Anaesthesia 1993; 71: 782-787
63. Sato M., Tanaka M., Umehara S., Nishikawa T. Baroreflex control of heart rate during and after propofol infusion in humans. British Journal of Anaesthesia 2005; 94: 577-581
64. Schacter D.L., Chiu C.Y., Ochsner K.N. Implicit memory: a selective review. Annual Revue of Neuroscience 1993; 16: 159-182
65. Schmidt G.N., Bischoff P. Neuromonitoring für die Abschätzung der Narkosetiefe. Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie 2004; 39: 33-63
66. Schmidt G.N., Müller J., Bischoff P. Messung der Narkosetiefe Anaesthesist 2008; 57: 9-36
67. Schneider G. Intraoperative Wachheit. Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie 2003; 38: 75-84
68. Schneider G., Gelb A.W., Schmeller B., Tschakert R., Kochs E. Detection of Awareness in surgical patients with EEG-based indices - bispectral index and patient state index. British Journal of Anaesthesia 2003; 91: 329-335
69. Schnider T.W., Minto C.F., Shafer S.L., Gambus P.L., Andresen C. Goodale D.B., Youngs E.J. The Influence of Age on Propofol Pharmacodynamics. Anesthesiology 1999; 90: 1502-1516

70. Schwender D., Kaiser A., Klasing S., Peter K., Poppel E.  
Midlatency auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994; 80: 493-501
71. Schultz B., Grouven U., Bokelmann B. Technische Voraussetzungen (der EEG-Ableitung).  
In "Überwachung der Narkosetiefe - Grundlagen und klinische Praxis"  
Wilhelm W., Bruhn J., Kreuer S. (Hrsg.), Deutscher Ärzte-Verlag, Köln  
2. überarbeitete und erweiterte Auflage 2006: 27-38
72. Sebel P.S., Bowdle T.A., Ghonheim M.M., Rampil I., Padilla R.E., Gan T.J., Domino K.B.  
The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study.  
*Anesthesia & Analgesia* 2004; 99: 833-839
73. Smith W.D., Dutton R.C., Smith N.T.  
Measuring the performance of anesthetic depth indicators.  
*Anesthesiology* 1996; 84: 38-51
74. Stockmanns G., Ningler M., Omerovich A., Kochs E.F., Schneider G.  
NeuMonD: a tool for the development of new indicators of anaesthetic effect.  
*Biomedical Technology* 2007; 52: 96-101
75. Struys M.M, Jensen E.W., Smith W., Smith N.T., Rampil I., Dumortier F.J., Mestach C.,  
Mortier E.P. Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator  
of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during  
propofol administration. *Anesthesiology* 2002; 96: 803-816
76. Tunstall M.E.  
Detecting wakefulness during general anesthesia for caesarean section.  
*British Medical Journal* 1977;1: 1321
77. Vereecke H.E., Vasquez P.M., Jensen E.W., Thas O., Vandenbroecke R., Mortier E.P., Struys  
M.M. New composite index based on midlatency auditory evoked potential and  
electroencephalographic parameters to optimize correlation with propofol effect site  
concentration: comparison with bispectral index and solitary used fast extracting auditory  
evoked potential index. *Anesthesiology* 2005; 103: 500-507
78. Vuyk J., Engbers F.H., Lemmens H.J., Burm A.G., Vletter A.A., Gladines M.P. Bovill J.G.  
Pharmacodynamics of propofol in female patients.  
*Anesthesiology* 1992; 77: 3-9
79. Wilhelm W. EEG-Veränderungen bei Allgemeinanästhesie.  
In "Überwachung der Narkosetiefe - Grundlagen und klinische Praxis"  
Wilhelm W., Bruhn J., Kreuer S. (Hrsg.), Deutscher Ärzte-Verlag, Köln  
2. überarbeitete und erweiterte Auflage 2006: 48-52
80. Windeler J., Antes G., Behrens J., Donner-Banzhoff N., Lelgemann M.  
Randomisierte kontrollierte Studien: Kritische Evaluation ist ein Wesensmerkmal ärztlichen  
Handelns. *Deutsches Ärzteblatt* 2008; 105: A 565-570
81. Woodbridge P.D.  
Changing concepts concerning depth of anesthesia.  
*Anesthesiology* 1957; 18: 536-550
82. Zhong T., Guo Q.L., Pang Y.D., Peng L..F., Li C.L.  
Comparative evaluation of the cerebral state index and the bispectral index during target-  
controlled infusion of propofol. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 95: 798-802

## Lebenslauf

### Persönliche Angaben

---

Name:	Kiel
Vorname:	Tobias Nepomuk
Geburtsdatum/ -ort:	19.07.1977 in Bad Tölz
Familienstand:	ledig

### Schulbildung

---

1984 - 1988	Grundschule Königsdorf
1988 - 1997	Gymnasium Bad Tölz, Abschluss durch Abitur

### Zivildienst

---

07/1997 - 08/1998	Zivildienst im Rettungsdienst des Bayerischen Roten Kreuz
-------------------	---

### Berufsausbildung

---

09/1999 - 08/2001	Berufsausbildung zum Rettungsassistent an der Walner - Schule München und beim BRK Wolfratshausen
-------------------	---

### Studium

---

10/1998 - 09/1999	Technische Universität München Studienfach Elektro- und Informationstechnik
10/2001 - 09/2003	Ludwig - Maximilians - Universität München Studienfach Humanmedizin, vorklinischer Abschnitt
09/2003	Ablegen der Ärztlichen Vorprüfung
10/2003 - 07/2007	Technische Universität München Studienfach Humanmedizin, klinischer Abschnitt
08/2006 - 07/2007	Praktisches Jahr 1. Tertial: Innere Medizin/ Kardiologie Städtisches Klinikum, München-Bogenhausen 2. Tertial: Anästhesie und Intensivmedizin Klinikum rechts der Isar, München 3. Tertial: Chirurgie, Rotkreuz-Krankenhaus, München
11/2007	Ablegen des zweiten Teils der Ärztlichen Prüfung

### Weiterer ärztlicher Werdegang

---

12/2007	Erhalt der Approbation als Arzt
seit 05/2008	Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie, Klinikum rechts der Isar der TU München

München, Juli 2009

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. E. Kochs, Direktor der Klinik für Anästhesiologie am Klinikum rechts der Isar der TU München, der mir die Durchführung der Arbeit an seiner Klinik ermöglichte.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich Herrn apl. Prof. Dr .med. G. Schneider, leitender Oberarzt der Klinik, der mich jederzeit mit sachkundigem Rat und Tat unterstützte und stets ein offenes Ohr für meine Anliegen hatte.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. med. S. Pilge, mit deren tatkräftiger Hilfe die Arbeit am Patienten viel Freude bereitete. Den wissenschaftlichen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe, den Herren Dipl.-Math. D. Jordan, Dipl.-Ing. M. Kreuzer und Dipl.-Ing. A. Omerovic danke ich für ihre freundliche und stets kompetente Beratung bei der Auswertung der Daten.

In Dankbarkeit möchte ich an dieser Stelle meine Eltern Rosmarie und Klaus Kiel erwähnen, die mir den Wert einer fundierten Ausbildung aufgezeigt und diese auch ohne Einschränkung ermöglicht haben.