



Technische Universität München

TUM School of Medicine and Health

Aufwachverhalten eines jungen Patientenkollektivs aus einer Allgemeinanästhesie

Eine klinische, randomisierte Wirksamkeitsstudie mit der Fragestellung, wie das Aufwachverhalten innerhalb eines jungen Patientenkollektivs variiert und mittels spezifischen EEG-Mustern detektiert werden kann

Leonie Antonia Ernst

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Gerhard Schneider
2. Priv.-Doz. Dr. Benedikt Wiestler

Die Dissertation wurde am 27.12.2023 bei der Technischen Universität eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 09.10.2024 angenommen.

ABSTRACT

Awakening behaviour of a young patient collective from general anesthesia: The recovery phase as a reproducible event

Background: Study Objective: Emergence from general anesthesia is an unpredictable, often unstructured phase, despite comprehensive monitoring possibilities and a sufficiently high level of anesthesiological training. From a research perspective different possible clinical markers, highly prominent movement artefacts as well as inhomogeneity in the patient collective make reproducible results difficult to obtain. Therefore, we studied emergence from anesthesia in a young patient collective using predefined clinical markers.

Methods: We studied the recovery phase in 37 young patients between 18 and 40 years of age. "End of anesthesia", "Mac 0.2", "first swallow", "first hand movement", "eyes open", "extubation" and "first response to command" were set as clinical endpoints of emergence from anesthesia. These were analyzed for their temporal differences and sequence and were presented as median time periods. In addition, we calculated the power spectral density for all patients at the respective timepoint of the clinical marker. The Wilcoxon rank sum test and AUC values were used to determine statistical significance between endpoints (1) as well as females and males (2) and patients with and without responsiveness (3) during general anesthesia.

Main results: Temporal analysis of the events showed delayed arrival at endpoints with either deep (10,8 [5,7; 17,1] minutes) or low levels of anesthetic depth (16.7 [13.4; 23.2] minutes). Markers that followed each other in rapid succession were indistinguishable in their order of occurrence. These results were seen in all groups. The spectral EEG patterns at the time of the events showed significant differences in specific frequency ranges. High frequency activity was more prominent at clinical endpoints which were reached later on in the process, while low frequency activity was high at early clinical endpoints. While clinical endpoints with a deeper and shallower degree of anesthesia were well distinguishable from all events regarding spectral features, these differences were not evident for events that occurred in rapid succession. The power spectrum also showed no statistical difference between male and female or patients with and without responsiveness when clinical endpoints were compared.

Conclusions: For research purposes the emergence phase may be divided into 4 clinical markers. These markers seem to occur at specific time points and show distinguishable spectral patterns. They are robustly observed in male and female patients alike and therefore may also serve as suitable patterns for neuromonitoring purposes.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	4
1.1	Allgemeines	4
1.2	Allgemeinanästhesie	5
1.3	Intraoperative Wachheit (Awareness)	7
1.4	Connected consciousness	8
1.5	Isolierter Unterarmtest	9
1.6	Elektroenzephalografie	10
1.6.1	Elektrophysiologie	11
1.6.2	Ableitungen	12
1.6.3	Analyseverfahren	13
1.6.4	EEG während Allgemeinanästhesie	15
1.6.5	Narkosetiefemonitore	17
1.7	Ziele der Dissertation	19
1.7.1	Primäres Ziel	19
1.7.2	Sekundäres Ziel	20
1.7.3	Tertiäres Ziel	20
1.7.4	Hypothesen	20
2	MATERIAL UND METHODEN	21
2.1	ConsCIOUS2: Multizentrische Kohortenstudie	21
2.1.1	Ethikstatement	21
2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	22
2.1.3	Klinischer Ablauf	22
2.1.4	EEG-Messaufbau	26
2.1.5	Ziele	27
2.1.6	Ergebnisse	27
2.2	Aufwachverhalten mit klinischen Endpunkten	28
2.3	Zeit-Analyse	29
2.4	EEG-Analyse	29
3	ERGEBNISSE	31
3.1	Studienpopulation	31
3.2	Density Spectral Array: DSA	32
3.3	Zeitlicher Vergleich der Events	33
3.4	Vergleich der Powerspektren	39
3.5	DSA-Darstellung „female“ / „male“ und „responder“ / „non-responder“	47
4	DISKUSSION	49
4.1	Density Spectral Array	49
4.2	Zeitlicher Vergleich	50
4.3	Vergleich der Powerspektren des EEGs	52
4.4	DSA: Vergleich zwischen Frauen und Männern	53
4.5	Ausblick	54
5	ZUSAMMENFASSUNG	56
6	TABELLENVERZEICHNIS	58
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	59
8	APPENDIX	60
9	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	61
10	DANKSAGUNG	62
11	LITERATURVERZEICHNIS	63

1 EINLEITUNG

1.1 Allgemeines

Die zentralnervöse Wirkungsweise verschiedener Hypnotika während einer Allgemeinanästhesie mit Ausschaltung des Bewusstseins („Hypnose“) und des Schmerzempfindens („Analgesie“) ist sehr komplex und teilweise noch nicht vollends geklärt. Die Überwachung der Narkosetiefe in den unterschiedlichen Phasen wie der Einleitungs-, Aufrechterhaltungs- und Aufwachphase einer Narkose hat sich in den letzten Jahrzehnten verändert. Wurden früher erhöhter Herzschlag, Schwitzen, Tränenfluss, Pupillengröße und Veränderungen des Blutdrucks als Surrogatparameter für eine zu flache oder zu tiefe Narkose, bzw. bei einem verlängerten Aufwachverhalten zur Beurteilung eines Überhangs von Hypnotika oder Opioiden verwendet, sind mittlerweile eine Reihe von Narkosetiefemonitore als klinisches Standardmonitoring etabliert. (Punjasawadwong, Phongchiewboon, and Bunchungmongkol 2014) Diese extrahieren mehrere Informationen aus dem Roh-EEG und generieren nach speziellen Algorithmen daraus einzelne Mischparameter als numerischen Wert zwischen 0 (sehr tiefe Narkose) und 100 (Wachheitszustand). (Wallenborn and Potentiale–Bispectral 2012)

Die meisten bisherigen Studien zum Thema Messung eines Elektroenzephalogramms (EEG) während einer Allgemeinanästhesie beschäftigten sich vorwiegend mit intraoperativer Wachheit (Awareness) (Dauderer and Schwender 2001), Wachheitszuständen mit Verbindung zur Außenwelt (connected consciousness) (Lennertz et al. 2022) oder einer zu tiefen Narkose (burst suppression) (Fleischmann et al. 2018) und die Auswirkungen auf das postoperative Outcome wie Delir oder postoperative Schmerzen. (Sanders, Tononi, Laureys, Sleight, et al. 2012)

Obwohl gerade die Aufwachphase eines Patienten im Gegensatz zur Narkoseeinleitung auch für einen geübten Anästhesisten oft weniger gut kalkulierbar ist, existieren kaum vergleichbare klinische Endpunkte, die diese Phase unterteilen und strukturieren könnten. Einige Arbeiten, die das Aufwachverhalten unter Messung einer Elektroenzephalografie erfassten, beschäftigten sich mit dem Durchlaufen spezieller EEG-Oszillationen und einem dadurch verminderten Auftreten postoperativer Komplikationen (Mees et al. 2018), (Chander et al. 2014), (Hesse et al. 2019)

Es bestehen allerdings kaum Daten während der Aufwachphase, die ein zeitliches Durchlaufen klinischer Events wie „Augenöffnen“, „erster Schluckversuch“ in Zusammenhang mit spezifischen EEG-Mustern aufzeigen. In meiner Promotionsarbeit möchte ich genau diesen Sachverhalt anhand eines jungen, gesunden Patientenkollektivs beschreiben und einen Ausblick auf Unterschiede im Aufwachverhalten zwischen Patienten mit und ohne einer „connected consciousness“ geben.

1.2 Allgemeinanästhesie

„An-ästhesie“ aus dem Altgriechischen bedeutet „Nicht-Empfinden“. Als Synonym für Allgemeinanästhesie wird auch oft der Begriff Narkose verwendet, der sich von dem altgriechischen Wort „nárkosis“ ableitet und so viel bedeutet wie „Lähmung, Betäubung“.

Die „American Society of Anesthesiologists“ (ASA) definiert die Allgemeinanästhesie als eine medikamenteninduzierte Bewusstlosigkeit, bei der die Patienten auch nicht durch schmerzhaftes Stimulationen erweckbar sind. (Campagna, Miller, and Forman 2003)

Optimalerweise wird während einer Allgemeinanästhesie das Bewusstsein, das Schmerzempfinden sowie die Dämpfung vegetativer Reflexe vorübergehend ausgeschaltet bzw. reduziert. Dies geschieht durch verschiedene Substanzen, wie inhalative oder intravenöse (i.v.) Hypnotika zur Sedierung in Kombination mit Opioiden (Remifentanyl, Sufentanyl, Alfentanyl) für die Schmerzausschaltung. Dabei wird die Kombination aus einem Opioid und inhalativen Hypnotikum balancierte, die Verabreichung eines intravenösen Sedativums zusammen mit einem Opioid totalintravenöse Anästhesie (TIVA) genannt. Um optimale Bedingungen für eine Intubation, anschließend auch für den jeweiligen operativen Eingriff und den Patienten zu schaffen, wird zusätzlich ein Muskelrelaxans zur Relaxation der Skelettmuskulatur verwendet. Eine reversible Entspannung der Skelettmuskulatur durch (Nicht)-Depolarisation an der motorischen Endplatte der Muskulatur ist die Folge.

Zu den inhalativen Hypnotika zählen Lachgas, Sevofluran, Isofluran und Desfluran. Diese Gase werden als voreingestellte Gasfraktion am Beatmungsgerät über die Lungen aufgenommen, diffundieren von dort in die Lungenkapillaren und führen dann dosisabhängig zur Reduktion des Bewusstseins im zentralen Nervensystem. Allerdings werden in der klinischen Praxis aktuell die inhalativen Hypnotika Sevo- und Isofluran bevorzugt. Lachgas (N₂O) wirkt stark analgetisch, aber schwach hypnotisch. Die mittlere alveoläre Konzentration (MAC) für Lachgas beträgt 105 Volumen %, weshalb N₂O nicht als hypnotische Monosubstanz eingesetzt werden kann. Obwohl es schnell an- und abflutet und damit gut steuerbar ist, zeigt sich vor allem bei der Narkoseausleitung eine Verdünnung des intraalveolären Sauerstoffs und damit eine drohende Hypoxie. Lachgas ist zwar nicht explosiv oder brennbar, kann aber einen Brand unterhalten. Zudem ist aus ökonomischer Sicht die Verwendung von Lachgas und Desfluran zu vermeiden. Desfluran benötigt für die Aufrechterhaltung einer Narkose einen MAC von 6-7 Vol % und einen sich erhitzenden Vapor, was zu einem höheren Gasverbrauch und damit höheren Kosten führt. (Karow and Lang-Roth 2019)

Zur Steuerung und Quantifizierung der Wirkung volatiler Anästhetika werden die endexpiratorische Konzentration und minimale alveoläre Konzentration (MAC) herangezogen. (Kreuer et al. 2007), (EGER 1965)

Der MAC-Wert bezeichnet die minimale alveoläre Konzentration eines inhalativen Hypnotikums, bei der 50% der Patient*innen auf einen definierten Schmerzreiz (Hautschnitt) keine motorische

Reaktion mehr zeigen. (Teig, Hudetz, and Mashour 2012) Diese Konzentration wird prozentual als Anteil der zugeführten Atemluft in Vol % angegeben. Die MAC-Werte sind für die jeweiligen volatilen Anästhetika unterschiedlich. Zudem kann die minimale alveoläre Konzentration durch den Gebrauch von Opioiden, die Parameter höheres Alter, Hypothermie, Hypotension und Anämie reduziert werden. Höhere Konzentrationen werden bei Hyperthermie, Säuglingen, erhöhten Katecholaminspiegeln und Substanzmissbrauch (Alkoholabusus) beobachtet. Weitere Bezeichnungen für die minimale alveoläre Konzentration sind MAC-Intubation und MAC-Awake, d.h. die Konzentration, bei der 50% der Probanden nicht mehr auf die Intubation oder verbale Kommandos reagieren.

Demnach präsentiert ein MAC-Wert die Konzentrationen eines volatilen Anästhetikums, die eine spinale Unterdrückung der Schmerzwahrnehmung hervorrufen; Der MAC-Awake signalisiert die Konzentrationen der inhalativen Anästhetika, die die kognitive Verarbeitung und somit Kontaktierbarkeit unterdrücken. Die Konzentration der bewusstseinsblockierenden Substanzen scheint nicht so einfach bestimmbar wie der klassische bewegungsblockierende MAC, da das Endprodukt „bewusst“ oder „unbewusst“ weniger klar definiert ist als das Ergebnis „bewegen“ oder „nicht-bewegen“. (White 2003)

Die Angaben eines MAC-Wertes erleichtern die Vergleichbarkeit notwendiger Gaskonzentrationen während einer Allgemeinanästhesie. (Heller and Brückner 2009)

Tabelle 1

	MAC (Vol% in O ₂)
N ₂ O	105
Xenon	70
Halothan	0,76
Enfluran	1,68
Isofluran	1,15
Sevofluran	2,05
Desfluran	5 - 6

Tabelle 1 führt die unterschiedlichen MAC-Werte für einen 40-jährigen Menschen in Vol% gelöst in Sauerstoff auf. Der MAC-Wert wird hierbei als Monosubstanz berechnet. (Heller and Brückner 2009)

Für die Konzentrationsmessung des intravenösen Sedativums Propofol stehen aktuell computergesteuerte Spritzenpumpen, sog. „Target-Controlled Infusion“-Pumpen (TCI) zur Verfügung.

Nach dem Marsh oder Schnider-Modell wird durch die Kenntnis über die Pharmakokinetik des Sedativums und Angaben über Alter, Geschlecht, Gewicht und Zielkonzentration anhand von Verteilungsmodellen die benötigte Dosierung berechnet, um Wirkspiegel entweder im Plasma oder Wirkort (zentral) zu generieren. Die Infusionsrate wird demnach so gesteuert, dass eine

erwünschte Konzentrationsrate im Blut bzw. am Wirkort rasch erreicht wird und beliebig lange aufrechterhalten werden kann. (Bruhn, Röpcke, and Bouillon 2002)

Ob ein Patient auch wirklich schmerzfrei und sediert ist, lässt sich bisher nicht eindeutig überwachen. So dienen weiterhin auch Surrogatparameter wie motorische Reaktionen, Tachykardie, Blutdruckanstieg, Tränenfluss und Schwitzen als indirektes Maß für Schmerz und unzureichende Narkosetiefe. (Punjasawadwong et al. 2018)

Die hypnotische Komponente während einer Allgemeinanästhesie zu messen, scheint noch schwieriger. So wirken die verschiedenen Sedativa auf unterschiedliche Areale im Gehirn und führen nicht immer zu einem kompletten Bewusstseinsverlust. (Alkire, Hudetz, and Tononi 2008)

Anästhetika scheinen durch spezifische Interaktion mit membranständigen Zielproteinen die synaptische Übertragung in Gehirn und Rückenmark zu regulieren. (Rudolph and Antkowiak 2004) Dabei wirken die Sedativa nicht an spezifischen Ionenkanälen, sondern wirken an mehreren Stellen des zentralen Nervensystems in unterschiedlichem Ausmaß. (Garcia, Kolesky, and Jenkins 2010) Die meisten sedierenden Substanzen verstärken die hemmende Wirkung des Liganden-gesteuerten Gamma-Aminobuttersäure-Rezeptors (GABA). (Hemmings et al. 2005) Auch andere Rezeptoren wie inotrope Glutamatrezeptoren (darunter v.a. NMDA-Rezeptoren), nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren, Glycin-Rezeptoren und 5-HT₃-Rezeptoren können beeinflusst werden. (Sonner et al. 2003)

Allerdings konnte bis heute der detaillierte Wirkmechanismus der Anästhetika im zentralen Nervensystem nicht komplett geklärt werden. (Hemmings et al. 2005) (Lugli, Yost, and Kindler 2009) Es ist mittlerweile bekannt, dass sedierende Substanzen motorische Reaktionen auf Schmerzreize, durch Unterdrückung von Rückenmarksfunktionen, verhindern. (Sonner et al. 2003) Dagegen werden Hypnose und Amnesie durch Wirkungen im Gehirn vermittelt. (Campagna, Miller, and Forman 2003)

Mit Hilfe von Neuromonitoren wird versucht die Tiefe einer Narkose aufzuzeigen und dosisabhängig Bewusstseinsgrade zu detektieren, um eine Unter- und Überdosierung der sedierenden Medikamente zu vermeiden. (Musizza and Ribaric 2010) (siehe Punkt 1.6.4)

1.3 Intraoperative Wachheit (Awareness)

„Awareness“ während der Allgemeinanästhesie bezeichnet einen Bewusstseinsgrad, in dem der Patient seine Umwelt teilweise oder vollständig wahrnehmen und auf akustische oder taktile Reize reagieren kann. Dieser intraoperative Wachheitszustand kann folgenlos bleiben und in Form einer bewussten (expliziten) und/oder unbewussten (impliziten) Erinnerung im Gedächtnis („Recall“) abgerufen werden. (Sanders et al. 2017)

Einige wenige Patient*innen können die traumatisierenden Ereignisse während der Operation danach wieder durchleben, von Alpträumen und Angstzuständen bis hin zu einer posttraumatischen Belastungsstörung. (Bischoff and Rundshagen 2011), (Errando et al. 2008)

Allerdings tritt diese Form des Wachheitsgrades nur bei 1 bis 2 Fällen von 1000 Patienten während einer Allgemeinanästhesie (0,1 bis 0,2%) auf und hat in der letzten Zeit durch die standardmäßige Verwendung von Narkosetiefemonitoren an Relevanz verloren. (Bischoff and Rundshagen 2011)

Risikofaktoren für das Phänomen „Awareness“ stellen eine höhere Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) \geq III dar, wie auch Medikamentenmissbrauch, spezielle operative Eingriffe wie Kaiserschnittentbindungen und Notfalleingriffe oder der Verzicht auf Benzodiazepine sowie der Einsatz von Muskelrelaxanzien. (Bischoff and Rundshagen 2011), (Ghoneim et al. 2009)

1.4 Connected consciousness

“...there are states of consciousness that do not fit conveniently into our understanding of being perfectly awake or perfectly asleep.” (Pryor and Veselis 2017)

Nicht nur das oben beschriebene Wachheitsphänomen „Awareness“, sondern auch für Patienten nicht so schwerwiegend erscheinende Wachheitszustände, die eine Verbindung zur Außenwelt zulassen (connected consciousness), können im EEG detektiert werden und scheinen auch Einfluss auf das postoperative Outcome zu nehmen. (Sanders, Gaskell, and Sleight 2018) So zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer „connected consciousness“ mit Kontaktierbarkeit und dem gehäuften Auftreten von postoperativem Kältezittern (Shivering) und einer allgemeinen Unzufriedenheit der Schmerztherapie. (Sanders et al. 2017)

Dabei ist Bewusstsein ein geistiger Zustand, in dem die Person kohärente kognitive Aktivitäten ausführt und sich ihrer selbst und ihrer Umgebung bewusst ist. (Pandit, Russell, and Wang 2015)

Bewusstseinszustände können eine Verbindung zur Außenwelt aufzeigen oder auch abgekoppelt von dieser sein (z. B. Traumzustände). (Sanders, Tononi, Laureys, Sleight, et al. 2012)

Eine Allgemeinanästhesie verändert das Bewusstsein reversibel, ohne dabei das Gehirn komplett auszuschalten. Narkosemittel- und dosisabhängig können unterschiedliche Bewusstseinszustände hervorgerufen werden: das völlige Fehlen subjektiven Erlebens (Bewusstlosigkeit), ein bewusstes Erleben ohne Verbindung zur Umwelt (abgekoppeltes Bewusstsein, z.B. Träumen) und Episoden orientierten Bewusstseins mit Wahrnehmung der Umwelt (verbundenes Bewusstsein, connected consciousness). An jeden Bewusstseinszustand können sich möglicherweise postoperativ explizite und implizite Erinnerungen anschließen. (Bonhomme et al. 2019)

Patienten in diesem verbundenen Bewusstseinszustand können Stimuli, wie zum Beispiel eine endotracheale Intubation, aber auch akustische Reize wahrnehmen, ohne auf diese immer zu reagieren. (Wang et al. 2021)

Patienten können demnach eine Kontaktierbarkeit („responsiveness“) aufzeigen oder auch aus unterschiedlichen Gründen diese nicht signalisieren. Bei fehlender Motivation, einem von der Außenwelt abgekoppelten Bewusstseinsgrad oder vorhandener neuromuskulärer Blockade kann somit keine Kontaktierbarkeit detektiert werden.

So lässt sich nicht klar in einen wachen Zustand oder „schlafenden“ Bewusstseinsgrad während der Narkose unterteilen. Neuere Studien zeigen, dass vor allem ein jüngeres Patienten Klientel trotz Verwendung eines Narkosetiefemonitors auf Schmerzreize wie Intubation und Hautschnitt, sowie auf verbale Kommandos mit einer gezielten Handbewegung reagieren können, diese „connected consciousness“ oder „responsiveness“ allerdings nicht so häufig auftritt wie in vorherigen Studien angenommen. (Sanders et al. 2017), (Sanders, Tononi, Laureys, and Sleigh 2012)

Nicht bei jedem Bewusstsein unter Anästhesieeinfluss, so auch der „connected consciousness“ wird intraoperativ Erlebtes später als explizite Gedächtniserinnerung abgerufen. Trotz allem ist dieser Bewusstseinsgrad von klinischer Relevanz. Eine Studie von Sanders et al. konnte einen Zusammenhang zwischen postoperativ vermehrten Schmerzen, Schüttelfrost („Shivering“) und einer höheren Inzidenz an Unzufriedenheit bei Patienten mit „connected consciousness“ und „responsiveness“ darstellen. (Sanders et al. 2017) Neuere Studien zeigten, dass es einen Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht und einem gehäuftem Auftreten von Kontaktierbarkeit („responsiveness“) gibt. (Lennertz et al. 2022)

Somit muss auch auf diesen Bewusstseinszustand während einer Allgemeinanästhesie besonderer Wert gelegt werden, da dieser zum aktuellen Zeitpunkt von einem Narkosetiefemonitor nur schwer erfasst werden kann und Auswirkungen auf das postoperative Outcome eines Patienten hat.

1.5 Isolierter Unterarmtest

Die bisher beschriebene Detektion unterschiedlicher Wachheitszustände, früher vor allem das Erfassen von „awareness“ mit postoperativ expliziter Erinnerung („recall“), konnte durch die schon seit vielen Jahren etablierte Technik der isolierten Unterarmtestung („isolated forearm technique“ IFT) erfasst werden. (Tunstall 1977) Diese Technik wird bisher in verschiedenen Studien zur Erfassung von Wachheitsphänomenen verwendet und ermöglicht es ansonsten muskelrelaxierten Patienten sich bewusst mitzuteilen. (Pandit, Russell, and Wang 2015), (Russell 2013)

So zeigte die Studie von Tunstall 1977, dass bei Patientinnen auf verbale Kommandos während eines Kaiserschnitts in Allgemeinanästhesie durch die isolierte Unterarmtechnik

Handbewegungen aufgezeichnet werden konnten. Dabei handelte es sich vor allem um unkoordinierte Bewegungsmuster der Hand. Keine Patientin konnte sich an dieses Wachheitsphänomen erinnern. Eine Korrelation zwischen Schmerzstimuli, wie der Intubation oder dem Hautschnitt, und einer gezielten Handbewegung im isolierten Unterarmtest und damit einem verbundenen Bewusstsein („connected consciousness“) scheint wahrscheinlicher. (Breckenridge and Aitkenhead 1983), (Sanders et al. 2017)

Um einen Wachheitszustand während einer Allgemeinanästhesie in Echtzeit aufzeigen zu können, wird dem Patienten eine Blutdruckmanschette an seinem dominanten Arm angebracht. Vor Gabe einer neuromuskulären Blockade, die man zum Beispiel für optimale Intubationsbedingungen vor einer endotrachealen Intubation intravenös an dem nicht-dominanten Arm verabreicht, wird diese Blutdruckmanschette auf suprasystolische Werte aufgepumpt (meist 50 mmHg über dem systolischen Blutdruckwert). Somit bleibt der dominante Arm unrelaxiert und der Patient kann seinen Bewusstseinszustand durch gezielte Handbewegungen mitteilen. Somit wird verhindert, dass das jeweilige Muskelrelaxans durch Ischämie des distalen Bereichs des dominanten Arms in diesen diffundiert. Um eine eindeutige neuromuskuläre Blockade des dominanten Arms zu verifizieren, wird am kontralateralen Arm ein neuromuskuläres Monitoring angebracht und mittels Messung des Train-of-four („TOF“) der Relaxierungsgrad gemessen. Bei dieser Messmethode werden über zwei Elektroden auf der Haut durch supramaximale Stromstärke (40 – 60 mA) Nerven stimuliert (meistens der N. ulnaris) und deren Reizantworten quantitativ und qualitativ erfasst (N. ulnaris – M. adductor pollicis).

Bei der „TOF“-Stimulation werden vier Reize mit einer Geschwindigkeit von 2 Hz in einem Abstand von 0,5m Sekunden abgegeben, dabei kommt es bei nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien zu einem sogenannten „Fading“, d.h. einer abnehmenden Stärke der Reizantwort.

Um eine eventuelle Nervenschädigung zu vermeiden, sollte die Blutdruckmanschette bis maximal 20 Minuten aufgepumpt bleiben, wobei es nicht erwiesen ist, ob es auch wirklich zu langfristigen Nervenschäden kommt. (Breckenridge and Aitkenhead 1983)

Vor Etablierung dieser Technik wurde ein neuromuskulär blockierter Patient für ausreichend bewusstlos gehalten, obwohl er vielleicht einen Wachheitszustand während der Operation gezeigt hätte.

1.6 Elektroenzephalografie

Der deutsche Neurologe Hans Berger (1873-1941) konnte erstmals ca. 1920 die elektrische Hirnaktivität des Kortex als Hirnströme durch oberflächliche Elektroden bei Menschen abgreifen. (İnce, Adanır, and Sevmez 2021)

Berger klassifizierte 1929 die elektrischen Potenziale nach Frequenz und Amplitude. In den darauffolgenden Jahren fing er an mit der damals bezeichneten Elektroenzephalografie zu experimentieren und erforschte die Wirkung von Medikamenten auf die Hirnströme. Er wurde von dem US-amerikanischen Neurologen Gibbs unterstützt, der die EEG-Muster neuronalen Veränderungen zuordnete und sie somit zur Diagnostik nutzte.

Das EEG dient heute unter anderem der Diagnostik epileptischer Anfälle. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass viele Medikamente, insbesondere solche aus der Gruppe der Psychopharmaka, das EEG beeinflussen können. Darüber hinaus wird ein Erlöschen der elektrischen Hirnaktivität, das so genannte Null-Linien-EEG, als ein Kriterium des Hirntodes benutzt. (Rampil 1998b)

Das EEG wird als klinisches Device in der Anästhesiologie eingesetzt, um unterschiedliche Narkosetiefen und ggf. Wachheitsphänomene zu detektieren. (Glass et al. 1997) Es ist eine nicht-invasive, kostengünstige Methode die elektrische Aktivität des Gehirns zu untersuchen und in Echtzeit aufzunehmen. (Feyissa and Tatum 2019)

Das EEG zeichnet an der Oberfläche des Kopfes elektrische Potentialschwankungen auf. Diese Schwankungen bewegen sich im Bereich von millionstel Volt, die durch Elektroden an der Kopfoberfläche abgegriffen werden können. Durch eine ausreichende Verstärkung ergeben sich Kurven, die ein grobes Bild der elektrischen Hirnaktivität wiedergeben. Trotz dieses rudimentären Bildes erweist sich das EEG als solides diagnostisches Hilfsmittel in der klinischen Anwendung. (Schmid and Tirsch 1995)

Die Ableitungen können zur Diagnostik eines hypoxischen Hirnschadens, epileptiformen Potenzialen und zur Detektion hirnorganischer Läsionen verwendet werden.

1.6.1 Elektrophysiologie

Schon 1959 stellten Purpura und Eccles die Theorie auf, dass die sichtbaren EEG-Wellen Ausdruck einer Summation exzitatorischer und inhibitorischer postsynaptischer Potenziale sind. Diese Synapsen identifizierte man als Potenzialgeneratoren in der Hirnrinde. (Li and Jasper 1953) Im Gegensatz zu den Aktionspotenzialen tiefer gelegener Ganglienzellen im zentralen Nervensystem verlaufen die postsynaptischen Potenziale deutlich träger. Sie können sich auf vielfältige Weise überlagern und bilden vor allem im Bereich der Dendriten ein Summenpotenzial aus. Diese bilden den Ausgangspunkt jener räumlichen Potenzialbilder, die über das EEG registriert werden. (Zschocke and Hansen 2012)

Diese Potentialschwankungen werden anhand ihrer Frequenzbereiche eingeteilt und mit griechischen Buchstaben versehen, wobei diese Frequenzbereiche nicht strikt sind und es zu fließenden Übergängen kommen kann. (Wilhelm and Kreuer 2003)

Abbildung 1

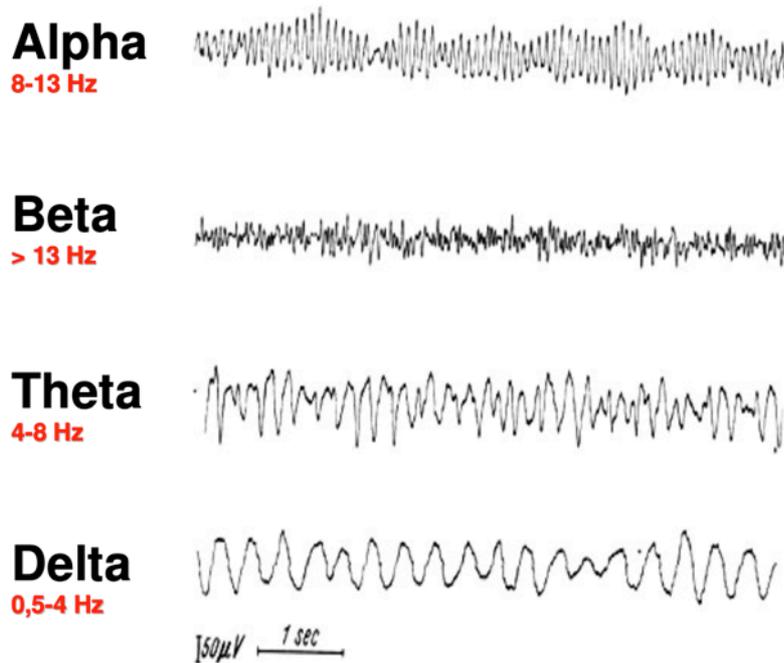


Abbildung 1: EEG-Aufzeichnungen der Frequenzen α , β , θ , δ (Wilhelm and Kreuer 2003)

1.6.2 Ableitungen

Zu diagnostischen Zwecken wird das EEG in den meisten Fällen an unterschiedlich vielen Punkten der Schädeloberfläche durch Oberflächenelektroden abgeleitet. Die Schädeldecke wird von dem Punkt zwischen Nasen- und Stirnbein (Nasion) bis zum äußersten Vorsprung des Hinterhauptbeins (Inion) gemessen und die Länge dieser Strecke als 100% angenommen. Vom Nasion Richtung Inion wird erst in einem 10%-Schritt, dann in vier weiteren 20%-Schritten und letztlich wieder in einem 10%-Schritt gegangen. Ähnlich wird zwischen den präaurikulären Punkten verfahren. Anhand dieser Koordinaten werden nach dem 10-20-System die Oberflächenelektroden angebracht. Die Potenzialdifferenzen werden erfasst, verstärkt und aufgezeichnet. (Klem et al. 1961)

Abbildung 2

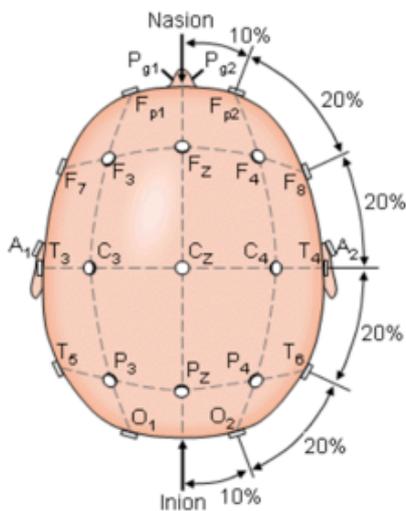


Abbildung 2 zeigt die Elektrodenanordnung nach dem 10-20-System. Das Koordinatensystem ergibt sich aus den Wegstrecken zwischen Nasion und Inion und den zwei präaurikulären Punkten. (Morley, Hill, and Kaditis 2016)

Differenzverstärker und Filter sind fester Bestandteil des EEG und verbessern die Aufnahme. Differenzverstärker steigern die abgeleiteten Potenzienschwankungen des Kortex und eliminieren durch Subtraktion eingehende Störsignale. Der Filter kann nicht vom Gehirn stammende Potenzienschwankungen herausfiltern. So führen einige elektrische Geräte im Operationsgebiet oder Bewegungen des Patienten zu hochfrequenten Artefakten und können teilweise mit einem Tiefpassfilter eliminiert werden. Auch die Elektroden sollten einen möglichst geringen Elektroden-Haut-Widerstand (Impedanz) von $< 5 \Omega$ aufweisen.

Zu einer weiteren Präzisierung des EEG-Signals führen eine hohe Abtastfrequenz („sampling rate“) und Auflösung („resolution“). (Wilhelm and Kreuer 2003)

1.6.3 Analyseverfahren

Das EEG kann auf unterschiedliche Weise analysiert werden. Untersucht man das EEG-Signal als Funktion der Frequenz erhält man die Information mittels Spektralanalyse. Mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation wird das Roh-EEG-Signal in Sinuswellen zerlegt und für jede Frequenz die Amplitude und Phase der Sinuswelle ermittelt. Demnach werden die EEG-Signale anhand ihrer Frequenz und Amplitude betrachtet. (Rampil 1998a), (Schultz et al. 2003)

Abbildung 3

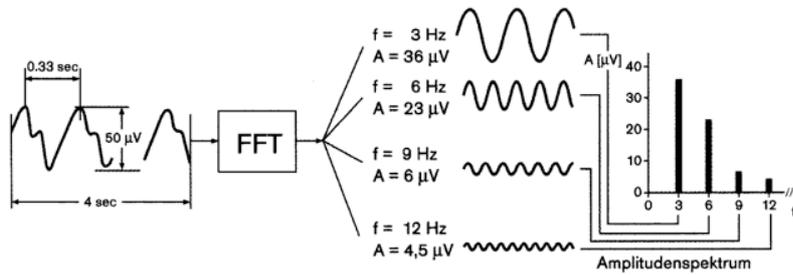


Abbildung 3 zeigt die Zerlegung des Roh-EEG-Signals in die einzelnen Frequenzkomponenten (f) und die Einteilung nach dem jeweiligen Amplitudenspektrum (A). (Schädle 2002)

Wird das Amplitudenspektrum quadriert, erhält man das Powerspektrum. Aus dem Powerspektrum können prozessierte Parameter abgeleitet werden. Die Medianfrequenz unterteilt das Powerspektrum in der Mitte, die spektrale Eckfrequenz 95% (SEF 95%) zeigt auf, dass unterhalb dieser 95% der EEG-Aktivitäten liegen. (Schultz et al. 2003) Normalerweise verschiebt sich mit zunehmender Konzentration der Anästhetika das gesamte Powerspektrum und demnach auch die spektrale Eckfrequenz 95% in Richtung niedriger Frequenzen.

Abbildung 4

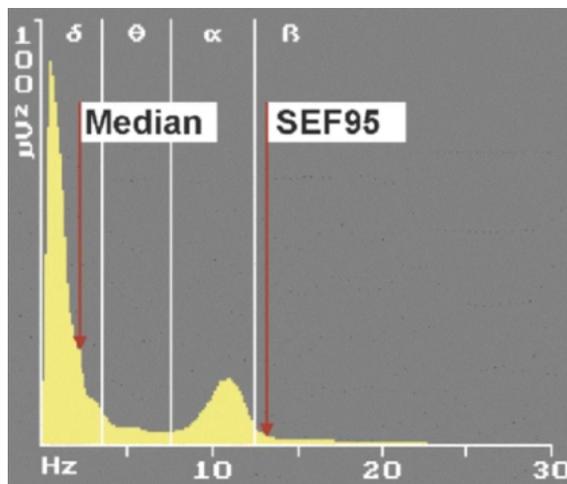


Abbildung 4: Amplitudenspektren sind gegenüber der Frequenz dargestellt. Medianfrequenz (Median) und spektrale Eckfrequenz 95% (SEF 95) sind eingezeichnet. (Schultz et al. 2003)

Die Medianfrequenz und spektrale Eckfrequenz können allerdings bei niedrigen Anästhetikakonzentrationen (Exzitation) oder sehr hohen Anästhetikadosierungen (Burst suppression) paradoxe Anstiege aufweisen, obwohl sich klinisch ein Anästhetikaeffekt ausmachen lässt. (Bruhn et al. 2000) Dies erschwert die Zuordnung eines Narkosegrades zu einer bestimmten spektralen Eckfrequenz.

1.6.4 EEG während Allgemeinanästhesie

In der Anästhesie wird der Begriff Schlaf oft als Synonym für eine Allgemeinanästhesie verwendet, obwohl der Zustand während einer Allgemeinanästhesie nicht komplett dem in einer Schlafphase gleicht. Eine Bewusstlosigkeit ist zwar dem Schlaf und der Vollnarkose gemein, allerdings können wir durch Stimuli aus dem Schlaf erweckt werden, während in einem narkotisierten Zustand selbst starke Schmerzstimuli meist zu keiner Reaktion führen. (Solt 2012) Wobei unklar bleibt, ob der Patient die Stimuli wahrnimmt und entweder durch mangelnde Motivation oder ein von der Außenwelt entkoppeltes Bewusstsein nicht reagiert. (Sanders et al. 2017)

Es können im EEG verschiedene Schlafstadien erfasst werden, die dem „erzwungenen“ Schlaf der Narkose ähneln. (Loomis, Harvey, and Hobart 1937) Allerdings ist die erwirkte Bewusstlosigkeit und das Durchlaufen der Narkosestadien nur bedingt vergleichbar mit den verschiedenen Schlafstadien. So kommt es in sehr tiefen Narkosestadien zum Auftreten eines „Burst-Suppression“-Musters, das in normalen Schlafphasen nicht beobachtet wird. (Schmidt et al. 2004)

Die Wirkungsweise auf das zentrale Nervensystem der verschiedenen Hypnotika ist komplex. Bekannt ist, dass Anästhetika hemmende Ionenkanäle wie γ -Aminobuttersäure Typ A (GABAA)-Rezeptoren verstärken oder erregende Ionenkanäle wie Glutamatrezeptoren verstärken oder beides bewirken. (Solt and Forman 2007) Des Weiteren zeigten neuere Publikationen, dass während des natürlichen Schlafs vor allem Neurone im Nucleus praeopticus lateralis aktiv sind und die Neurotransmitter GABA und Galanin freisetzen, um erregungsfördernde Neuronen zu hemmen. (Solt 2012), (Nelson et al. 2002)

Anästhetika scheinen die Aktivität dieser schlaffördernden Neurone zu steigern und dies durch direkte neuronale Hemmung in kortikalen Bereichen zu erhöhen. (Solt 2012)

Trotz der Tatsachen, die zeigen, dass neuronale Mechanismen während einer Allgemeinanästhesie den Mechanismen während eines Tiefschlafs ähneln, ist es dennoch nicht leicht zu behaupten, diese Zustände seien bezüglich ihrer Bewusstseinsgrade oder EEG-Muster gleich. So zeigen sich einerseits während der Tiefschlafphase und einer Aufrechterhaltungsphase einer Allgemeinanästhesie gleiche thalamokortikale Oszillationen im Alphanband (8-14 Hz), die das elektroenzephalografische Kennzeichen für den Verlust des Wahrnehmungsbewusstseins darstellen, andererseits scheinen das Aufwachen aus einer Schlafphase und das Wiederlangen des Bewusstseins bei einer Allgemeinanästhesie teilweise unterschiedlich abzulaufen. (Steriade 2004)

Einleitungsphase:

Der wache Zustand eines gesunden erwachsenen Menschen ist im EEG durch das Vorhandensein von hauptsächlich β - und α -Wellen charakterisiert. Durch die Gabe von volatilen Anästhetika,

Barbituraten, Etomidat und Propofol kommt es zu dosisabhängigen Veränderungen im Roh-EEG. So bewirkt eine leichte Sedierung zunächst eine kurze Desynchronisation des Kurvenverlaufs mit einer Grundaktivität mit β - und α -Wellen. Mit zunehmender Sedierung, d.h. mit Erhöhung der Anästhetikazufuhr treten vor allem langsamere, synchronisierte θ -Rhythmen auf. Diese gehen in einen δ -Rhythmus mit abnehmender Frequenz und zunehmender Amplitude über.

Als Zeichen eines zu tiefen Narkosestadiums treten dann Burst-Suppression-Muster auf.

Diese Muster sind gekennzeichnet durch einen Wechsel von isoelektrischen Phasen (Suppression) und Aktivitätsphasen (Burst). Das Erscheinen dieser Muster im EEG korreliert stark mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs. (Ma et al. 2020)

Abbildung 5

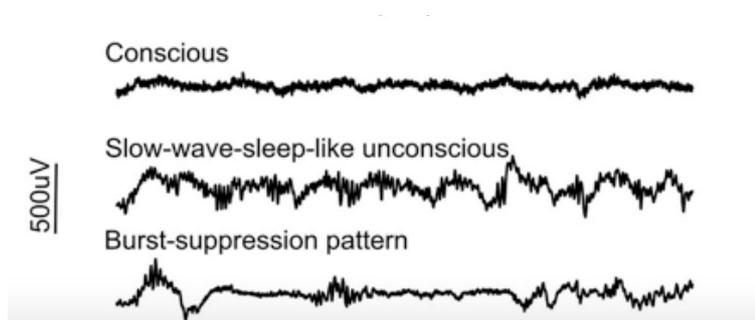


Abbildung 5 zeigt einen wachen, tieferen und sehr tiefen Narkosegrad dar. Auf eine β -Aktivität im wachen Zustand, folgen für eine Allgemeinanästhesie typische θ -Rhythmen. Während einer zu tiefen Narkose kommt es zu einem Wechsel zwischen Burst- und Suppressionphasen. (Shanker et al. 2021)

Aufrechterhaltungsphase:

In dieser Phase kommt es nach einem schnellen Wechsel von initial schnellen, niederamplitudigen Oszillationen zu einer synchroneren Grundaktivität der für tiefe Narkosestadien typischen EEG-Wellen. Es zeigt sich ein gehäuftes Auftreten von θ - und δ -Rhythmen mit typischen α -Oszillationen während einer Aufrechterhaltung mit Propofol und Sevofluran. Es stellt sich ein Äquilibrium mit konstanten Substanzplasmaspiegeln ein. (Roewer and Thiel 2010)

Ausleitungsphase:

Die anästhesiologische Ausleitung und damit das Erwachen eines Patienten scheint im besten Fall eine Umkehr der EEG-Rhythmen während der Einleitungsphase zu sein. Diese Vereinfachung ist allerdings obsolet.

In der Ausleitungsphase können gewisse pharmakologische Gegebenheiten durch den Anästhesisten vor Ende der Allgemeinanästhesie aktiv aufgehoben werden; die neuromuskuläre Blockade oder aber eine opiatinduzierte Atemdepression können durch Substanzen antagonisiert werden. Das Wiedererlangen des Bewusstseins („return of consciousness“) und damit das

Abklingen der sedierenden Substanzen wird dagegen als passiver Prozess betrachtet. Eine Studie an Mäusen konnte zwar zeigen, dass auch der Einfluss von Ketamin auf das Bewusstsein durch spezifische Substanzen antagonisiert und somit ein schnelleres Aufwachen ermöglicht werden konnte. Allerdings konnte kein Zusammenhang zu einem schnelleren Erlangen aller kognitiven Funktionen hergestellt werden. (Mees et al. 2018)

Patienten können aus einer Allgemeinanästhesie auf unterschiedlichste Weise erwachen: Im besten Fall erwacht der Patient zügig aus seinem bewusstlosen Zustand, um kurz danach seine kompletten kognitiven Funktionen wieder aufzuweisen. Es können sich aber auch verlängerte oder abrupte Aufwachverhalten zeigen, derartiges Aufwachverhalten ist öfters mit deliranten Zuständen, also einer nicht adäquaten Kontaktierbarkeit des Patienten vergesellschaftet. (Kreuzer et al. 2022) (Lutz et al. 2022) Zusätzlich können unerwünschte Komplikationen wie starkes Husten, Laryngospasmus, Oxygenierungsprobleme, intrakranieller und intrathorakaler Druckanstieg, Bluthochdruck und Tachykardie auftreten. (Casella, Bimonte, and Muzio 2018) Obwohl sich die EEG-Rhythmen in flacheren Narkosestadien wieder desynchroner, schneller und niedrigamplitudiger präsentieren, kann nicht von einem reinen Rückwärtsdurchlaufen der Frequenzen ausgegangen werden.

Für das Erlangen des Bewusstseins mit Kontaktierbarkeit („return of responsiveness“) scheint es wichtig zu sein, welche EEG-Muster im zeitlichen Zusammenhang durchlaufen werden.

In der Studie von D. Chander (2014) konnte gezeigt werden, dass die meisten Patienten vor dem Erwachen allmählich von einem Muster, das durch Delta- (0,5-4 Hz) und Alpha-/Spindel-Leistung (8-14 Hz) gekennzeichnet war ("Slow-Wave-Anästhesie"), zu einem Zustand, der durch eine geringe Delta-Spindel-Leistung gekennzeichnet war, übergingen ("Non Slow-Wave-Anästhesie"). Bei einem kleineren Anteil der Patienten (31%) kam es jedoch zu einem abrupten Übergang von dem „Slow-Wave-Muster“ zum Aufwachen. Diese Patienten gaben häufiger postoperative Schmerzen an und zeigten ein gehäuftes Auftreten von postoperativem Delir. (Chander et al. 2014), (Hesse et al. 2019)

Diese EEG-Trajektorien während der Aufwachphase zeigten, dass für das adäquate Erlangen des Bewusstseins nicht eine Umkehr der EEG-Rhythmen, sondern ein Durchlaufen spezifischer EEG-Muster notwendig waren.

1.6.5 Narkosetiefemonitore

Da die Messung und Interpretation des Roh-EEGs im klinischen Alltag sehr aufwendig ist, wird es als anästhesiologisches Standardmonitoring nicht eingesetzt. Deshalb wurden auf Basis empirischer Daten und Roh-EEG-Muster, durch Verwendung komplexer Analysealgorithmen und gleichzeitiger Datenreduktion neue Überwachungssysteme geschaffen, die eine EEG-basierte Überwachung der Narkosetiefe zulassen. (Wallenborn and Potentiale–Bispectral 2012)

Hypnosemonitore wie der Bispectral-Index (BIS), Entropy, Narcotrend und SEDline etc. erfassen auf unterschiedliche Weise die Sedierungstiefe.

Diese Monitore errechnen dimensionslose Indexwerte, zwischen 1 und 100, um die hypnotische Komponente der Anästhesie darzustellen. (Punjasawadwong et al. 2018)

Anhand bekannter EEG-Veränderungen werden hohe Indexwerte (90-100) für wache Zustände und somit für schnelle, niedrigamplitudige Frequenzbereiche angezeigt. Über Zwischenstufen mit Frequenzabnahme gelangt man zu kleinen Indexwerten (40-60), die auf langsame Oszillationen mit hoher Amplitude und somit einen tieferen Narkosegrad hindeuten. (Brown, Lydic, and Schiff 2010) Die Skalierungen der Indexwerte können sich je nach Narkosetiefemonitor unterscheiden. Zusätzlich zu den Indexwerten zeigen manche Narkosetiefemonitore auch ein prozessiertes EEG-Muster an. Die Indexwerte ermöglichen dem Anästhesisten eine schnelle Einschätzung der Narkosetiefe.

Es soll hier exemplarisch die Überwachung der Sedierungstiefe anhand des Entropiemoduls (*Datex-Ohmeda, General Electric's Healthcare, Helsinki, Finnland*) aufgeführt werden, da dies im Klinikum rechts der Isar als Standardmonitoring verwendet wird.

Auf Basis von drei frontalen Klebeelektroden, die auf der Stirn positioniert werden, wird das spektrale EEG zur Analyse verwendet.

Dabei beschreibt die Entropie das EEG-Signal als chaotisches Muster, gilt somit als Maß der Ordnung bzw. Unordnung und kann die Vorhersagbarkeit eines Systems quantifizieren. Ist eine geringe Anzahl unterschiedlicher Mikrozustände vorhanden, erscheint das System geordnet und die Entropie ist klein; ist eine hohe Anzahl an unterschiedlichen Mikrozuständen vorhanden, ist das System ungeordnet und die Entropie groß. (Pritchard and Duke 1992)

Überträgt man dieses Konzept der Unordnung auf die verschiedenen EEG-Muster, so ist in einem Wachheitszustand mit desynchronen EEG-Mustern der Entropiewert (Indexwert) hoch und nimmt mit zunehmender Anästhetikazufuhr (synchronere EEG-Muster) ab. Die Entropie bildet demnach die Irregularitäten des EEG-Leistungsspektrums ab.

Das 1-Kanal-Roh-EEG-Signal wird mittels Fast-Fourier-Transformation in ein Powerspektrum umgewandelt. Durch die Berechnung der Shannon-Entropie anhand des Powerspektrums wird die spektrale Entropie ermittelt. Hieraus können die State Entropy (SE, Indexwerte 91-0) und die Response Entropy (RE, Indexwerte 100-0) berechnet werden. (Schmidt, Müller, and Bischoff 2008)

Die State Entropy errechnet sich aus dem EEG-Signal und beinhaltet Frequenzen von 0,8 bis 32 Hz, während die Response Entropy einen Frequenzbereich von 1,1 bis 47 Hz umfasst und die Aktivität der Gesichtsmuskulatur miteinbezieht. Sie reagiert schneller als die State Entropy und zeigt höhere Indexwerte an. Hohe Differenzen zwischen SE und RE signalisieren eine ausgeprägte elektromyographische Aktivität im Gesichtsbereich. Zusätzlich kann die „Burst suppression ratio“ (BSR) angezeigt werden. Diese wird anhand zwei verschiedener

Frequenzbänder für kurze EEG-Sequenzen (0,05 Sekunden) berechnet und wird „non-linear energy operator“ genannt.

EEG-Muster werden als unterdrückt detektiert, wenn der „non-linear energy operator“ für mehr als 0,5 Sekunden unter einem festen Schwellenwert liegt. Die BSR ist der supprimierte EEG-Anteil mit Amplituden kleiner 5 bzw. 10 μV , der über 240 μs in den letzten 60 Sekunden detektiert wurde. (Wallenborn and Potentiale–Bispectral 2012), (Vierto-Oja et al. 2004)

1.7 Ziele der Dissertation

In dieser Promotionsarbeit soll das Aufwachverhalten nach einer Operation mit Allgemeinanästhesie innerhalb eines jungen, gesunden Patientenkollektivs charakterisiert werden. Hierfür werden zum ersten Mal klinische Marker als exakte Endpunkte aufgezeigt und in ihrer zeitlichen Abfolge festgehalten.

Es wurden hierfür sieben klinische Endpunkte auf ihr zeitliches Durchlaufen und eine gesetzte Reihenfolge analysiert.

Zusätzlich soll durch frontale EEG-Ableitung untersucht werden, ob sich die elektroenzephalische Aktivität während der Aufwachphase bzw. zu den unterschiedlichen klinischen Markern unterscheidet.

Wir möchten durch diese Charakterisierung aufzeigen, wie stark das Aufwachverhalten in einer gesunden Population variiert und eine Reproduzierbarkeit der Aufwachphase durch spezifische klinische Endpunkte zu erreichen ist. Diese Charakterisierung ist insbesondere mit Hinblick auf eine standardisierte Auswertung und Vergleiche von Studien, welche sich mit dem Aufwachverhalten von Patienten beschäftigen, wichtig.

1.7.1 Primäres Ziel

Das primäre Ziel dieser Promotionsarbeit ist die Charakterisierung des Aufwachverhaltens anhand klinischer Events innerhalb eines jungen, gesunden Patientenkollektivs.

Diese klinischen Marker werden zum ersten Mal während der Aufwachphase als exakte Endpunkte dargestellt.

Klinische Endpunkte:

1. Ende der Anästhesiezufuhr („End of Anesthetic“)
2. Mittlere alveoläre Konzentration bei 0,2 MAC Vol % („MAC 0,2“)
3. Erster Schluckversuch („first swallow“)
4. Erste spontane Handbewegung („first spontaneous hand movement“)
5. Augenöffnen („eyes open“)

6. Extubation
7. Erste Reaktion auf Aufforderung („first response to command upon emergence“)

1.7.2 Sekundäres Ziel

Sekundär werden diese klinischen Endpunkte innerhalb der Patientenpopulation in einem zeitlichen Zusammenhang dargestellt. Das bedeutet zu beleuchten, in welcher Reihenfolge die klinischen Events durchlaufen werden und in welcher Zeitspanne.

1.7.3 Tertiäres Ziel

Zuletzt soll in dieser Dissertation den klinischen Endpunkten jeweils ein EEG-Muster zugeordnet werden, um die klinischen Events mit charakteristischen EEG-Mustern zu entschlüsseln und das Aufwachverhalten eines Patienten zu standardisieren.

1.7.4 Hypothesen

Durch die Einzigartigkeit der Verbindung klinischer Endpunkte und einem frontalen Mehrkanal-EEG, aus dem sich für das jeweilige Event im Bereich des Powerspektrums spezifische Muster zuordnen lassen, stellen sich folgende Fragen:

- 1) Ist es möglich den 7 Endpunkten während der Aufwachphase jeweils ein charakteristisches EEG-Muster zuzuordnen und somit das Aufwachverhalten mit Hilfe dieser Parameter zu standardisieren?
- 2) Werden die klinischen Events in einer festen Reihenfolge und unterschiedlicher Zeitspanne durchlaufen und kann dies ein schnelleres „adäquateres“ Aufwachen signalisieren?
- 3) Können Patienten mit Kontaktierbarkeit („responder“) im Gegensatz zu denen ohne Kontaktierbarkeit („non-responder“) spezifische EEG-Muster während der Aufwachphase aufweisen? Ist die Länge der Aufwachphasen in den beiden Gruppen unterschiedlich? Ist dieser Unterschied auch zwischen weiblichem und männlichem Patientenklientel ersichtlich?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 ConsCIOUS2: Multizentrische Kohortenstudie

Für die multizentrische, prospektive, randomisierte Kohortenstudie ConsCIOUS2 wurden insgesamt 344 junge, gesunde Patienten eingeschlossen. Diese Studie wurde der ConsCIOUS1-Studie angeschlossen, die zeigen konnte, dass 4,6 % der Menschen nach einer Intubation während einer Allgemeinanästhesie bei Bewusstsein waren. Dies konnte mit dem validierten klinischen Verfahren des isolierten Unterarmtests („isolated forearm technique“) festgestellt werden. Bei den 18- bis 40-jährigen Patienten lag die Inzidenz laut ConsCIOUS1 bei 11 %, was auf eine hohe Prävalenz bei jungen Erwachsenen hinwies. Außerdem zeigten diese Daten, dass die Narkosetiefenmonitore, Patienten, die Kontaktierbarkeit durch eine Handbewegung im IFT signalisierten, nicht zuverlässig erkannten. (Sanders et al. 2017)

Die ConsCIOUS2-Studie bediente sich ebenfalls der isolierten Unterarmtechnik, um damit das zur Außenwelt verbundene Bewusstsein („connected consciousness“) und eine Kontaktierbarkeit („responsiveness“) eines jungen Patientenkollektivs kurz nach einer trachealen Intubation zu beurteilen und gegebenenfalls die sogenannten „responder“ (Handbewegung auf Kommandos nach einem Stimulus) zu ermitteln. Hierfür wurden dem Patienten nach einem starken Stimulus wie zum Beispiel der Intubation mehrere Kommandos gegeben. Zusätzlich wurden komplexere Sätze und einzelne Wörter mitgeteilt. Zur Detektion des postoperativen Outcomes wie Schmerzen oder Delir wurden eine Reihe von postoperativen Scores und Screenings erhoben. (Lennertz et al. 2022)

2.1.1 Ethikstatement

Die durchgeführte Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät München für Medizin an der Technischen Universität München genehmigt (Zeichen 464/17 S) und bei „Clinical Trial Registration“ registriert (NCT03503357). Sie ist konform mit den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki von 1964 und Ihrer letzten Version von 2013 sowie dem STROBE Statement. (Von Elm et al. 2014) Eine schriftliche Einwilligung aller eingeschlossener Patienten liegt vor.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Im Klinikum rechts der Isar der technischen Universität München führten wir die ConsCIOUS2-Studie von 2018 bis 2019 an insgesamt 37 jungen, gesunden Patienten im Alter von 18 bis 40 Jahren mit einem maximalen ASA-Status von II durch.

Eingeschlossen wurden Patienten, die im Rahmen eines elektiven Eingriffs eine Allgemeinanästhesie mit endotrachealer Intubation erhielten. Dabei war die Art des Eingriffs irrelevant, allerdings musste der Kopf für das Anbringen des Mehrkanal-EEGs und die Hand für den isolierten Unterarmtest frei zugänglich sein. Eingriffe im Kopf-Hals-Bereich wurden entsprechend ausgeschlossen. Die Patienten wurden für die klinische Studie schriftlich aufgeklärt und mussten dementsprechend einwilligungs- und aufklärungsfähig sein. Für das Verstehen und eventuelle Reagieren auf intraoperative Kommandos sollten die Patienten der deutschen oder englischen Sprache mächtig sein.

Ausschlusskriterien waren demnach nicht einwilligungsfähige, betreute Patienten. Außerdem durften für die isolierte Unterarmtestung keine Lymphadenektomie oder Thrombose des dominanten Arms vorliegen. Weitere Ausschlusskriterien waren Schwerhörigkeit und Schwangerschaft. Eine postoperative Nachbeatmung auf Intensivstation war ebenso ein Ausschlusskriterium.

Body mass index (BMI), Komorbiditäten, Medikamentenanamnese und explizit die Einnahme von Beta-Blockern und Benzodiazepinen wurde während des Aufklärungsgesprächs erhoben und dokumentiert.

Außerdem wurde eine zuvor schon mal stattgefundene intraoperative Wachheit („awareness“) dokumentiert.

2.1.3 Klinischer Ablauf

Präoperativer Ablauf:

Die Patienten wurden mit einer jeweiligen Patienten-ID in die Gruppen A bis D randomisiert. Diese Gruppen beinhalteten unterschiedliche verbale Kommandos und Wortreihenfolgen. Mit Hilfe der „numeric rating scale“ (NRS) wurde das Symptom „Angst“ bei jedem Patienten abgefragt. Dabei stellte die Zahl 1 einen angstfreien Zustand dar, während 10 für eine maximale Angstsymptomatik stand.

Der Patient erhielt im operativen Vorbereitungsraum der Anästhesie eine EEG-Haube mit insgesamt 31 Elektroden. Vor Einleitung der Narkose erfolgte für jeden Patienten die Aufnahme eines Baseline-EEG. Hierfür nahmen wir jeweils eine Minute den Zustand „Augen geöffnet“ und „Fixierung eines Punktes“ und „geschlossene Augen“ mit einer einmaligen Wiederholung auf und dokumentierten die jeweiligen Zeiten.

Zusätzlich platzierten wir eine Videokamera so, dass vorwiegend der dominante Arm bzw. die Hand aufgenommen werden konnte, der Kopfbereich des Patienten allerdings nicht. Durch dieses zusätzliche Device wurde versucht eine willkürliche, spontane Handbewegung von einer gezielten Handbewegung zu unterscheiden.

Einleitungsphase:

Jeder Patient erhielt nach innerklinischem Standard ein Monitoring, das Blutdruck (nicht invasiv, am nicht dominanten Arm), EKG (3-Kanal EKG) und periphere Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie) aufzeichnete. Der nicht dominante Arm diente für den peripheren intravenösen Zugang, der dominante Arm zur Detektion der neuromuskulären Blockade mittels „TOF-Messung“. Eine zusätzliche Blutdruckmanschette brachten wir am dominanten Unterarm an. Substanzen für die anästhesiologische Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose waren für einen Anästhesisten, der unabhängig von der Forschungsgruppe agierte, frei wählbar.

Die Einleitung der Anästhesie führten wir mit den Opioiden Sufentanil oder Remifentanil durch, als Induktionshypnotikum verwendeten wir nur Propofol. Um zu verhindern, dass der dominante Arm durch Gabe des Muskelrelaxans neuromuskulär blockiert wird, erfolgte vor Gabe des Muskelrelaxans Rocuronium (innerklinischer Standard) das Aufpumpen der zusätzlichen Blutdruckmanschette am Unterarm auf suprasystolische Werte (50 mmHg über aktuellen systolischen Blutdruck).

Nachdem die Blutdruckmanschette den gewünschten suprasystolischen Wert erreicht hatte, injizierten wir das Muskelrelaxans. 10 Sekunden vor und nach Intubation gaben wir dem Patienten verbale Kommandos. (siehe Abbildung XX).

Die Kommandos vor Intubation waren für alle Patienten gleich, während die Aufforderungen nach der Intubation, eingeteilt nach der jeweiligen Patientengruppe A bis D, unterschiedliche Aufforderungen und Wortreihenfolgen enthielten.

Zeigte ein Patient eine Handbewegung und somit eine Kontaktierbarkeit („responsiveness“) wurde der exakte Zeitpunkt notiert und möglichst zügig die Narkose durch zusätzliche Gabe des Hypnotikums vertieft.

Es war wichtig den Druck der Blutdruckmanschette am dominanten Unterarm nach spätestens 20 Minuten abzulassen und kurz vor Ablassen die Messung des TOFs vorzunehmen. Damit konnte eine fehlende Relaxierung des dominanten Arms verifiziert werden. Anschließend wurde der Patient in den Operationssaal gebracht.

Abbildung 6

PRE INTUBATION COMMAND:

Immediately before intubation the subject will be asked,
“[NAME], squeeze my hand.”

Followed by “[NAME], if you are in pain squeeze my hand two times.”

Followed by “[NAME], if you are ok squeeze my hand two times.”

Post INTUBATION COMMAND List A.:

After intubation (within 10s of tube passing through cords) the subject will be asked,

“[NAME], BIRDS fly NORTH.”

Followed by “[NAME], squeeze my hand.”

Followed by “TABLE”

Followed by “[NAME], if you are in pain squeeze my hand two times.”

Followed by “HAT”

Followed by “[NAME], if you are ok squeeze my hand two times.”

Followed by “PENCIL”

Followed by “[NAME], show me two fingers”

Followed by “LAMP”

Followed by “[NAME], if FISH swim in the SEA, squeeze my hand”

Followed by “STOVE”

Followed by “[NAME], if STONES float on WATER, squeeze my hand.”

Followed by “BASKET”

Followed by “[NAME], squeeze my hand.”

Followed by “INDUSTRY”

Followed by “OFFICE”

Followed by “JOURNAL”

Followed by “[NAME], squeeze my hand.”

Abbildung 6: Kommandos vor und nach Intubation. Hier für die randomisierte Gruppe A

Aufrechterhaltungsphase:

Die Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie erfolgte entweder balanciert durch die Gabe des Opioids Sufentanil und das inhalative Hypnotikum Sevofluran oder total intravenös (TIVA) durch das kurzwirksame Opioid Remifentanil und das Hypnotikum Propofol.

Vor allem nach dem Hautschnitt als zweiten starken Schmerzstimulus gaben wir die gleichen Kommandos wie vor der Intubation. Je nach Operationsdauer wiederholten wir diese Kommandos alle 30 Minuten. War es aufgrund des operativen Eingriffs erforderlich, erneut eine neuromuskuläre Blockade vorzunehmen, wurde wie vorher beschrieben vor Gabe des Muskelrelaxans die zusätzliche Blutdruckmanschette für maximal 20 Minuten auf suprasystolische Werte aufgepumpt.

Zeichen einer Kontaktierbarkeit, in diesem Fall eine gezielte Handbewegung dokumentierten wir mit exakter Zeitangabe.

Ausleitungsphase:

Das Ende der Anästhesie bezeichnete den Zeitpunkt, an dem der/die Anästhesist*in die Zufuhr des inhalativen Hypnotikums Sevofluran abdrehte bzw. die total intravenöse Anästhesie mit Propofol und Remifentanyl beendete. Nach diesem ersten klinischen Endpunkt prüften wir erneut, durch Wiederholung der Prä-Intubations-Kommandos, die Kontaktierbarkeit („responsiveness“) des Patienten.

Sobald ein Wert der mittleren alveolären Konzentration (MAC) von 0,2 erreicht war, wiederholten wir abermals die Prä-Intubations-Kommandos. Analog zu der Erfassung des MAC 0,2 erfassten wir bei einer Aufrechterhaltung mit Propofol (TIVA) die Beendigung der intravenösen Anästhetikazufuhr.

Nach diesen zwei Endpunkten dokumentierten wir die weiteren klinischen Events „erster Schluckversuch“, „erste spontane Handbewegung“, „Augenöffnen“, Extubation und „erste Reaktion auf Aufforderung“ mit ihren jeweiligen Zeitpunkten.

Ende der Anästhesie bezeichnete hier der Überwachungsbeginn im Aufwachraum.

Postoperatives Screening:

15 Minuten nach Ankunft im Aufwachraum wurde nach der Richmond Agitation-Sedation Scale (NRS) mit einem numerischen Wert von + 4 (höchste Agitationsstufe) bis -4 (starke Sedierung) der Sedierungs- bzw. Agitationsgrad festgehalten. Auch innerhalb dieses Zeitraums wendeten wir zum Screening eines Delirs, Werkzeuge, wie die Abfrage des „Ananasbaums“ und „Nursing Delirium Screening“ (Nu-DESC Score) an. Zusätzlich befragten wir den Patienten nach postoperativen Schmerzen und Angstsymptomatik mit Hilfe der „numeric rating scale“ (NRS).

Nach 60 Minuten erfolgten Screenings zur Testung des expliziten und impliziten Gedächtnisses. Hierfür fragten wir anhand eines „word retrieval task“ die intraoperativ genannten Wörter (siehe postoperative Kommandos Abbildung X) ab. Der Patient sollte Wörter nennen, die er explizit erkannte, anderenfalls sollte er das intraoperativ genannte Wort erraten (implizit). Außerdem führten wir erneut zur Prüfung der Aufmerksamkeit die Abfrage des „Ananasbaums“ und den „Nu-DESC Score“ durch. Zusätzlich musste der Patient die Symptome Angst und Schmerz anhand der numerischen Skala einstufen.

Abbildung 7

Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS):

+4	Combative (violent)
+3	Very agitated (pulling tubes/catheters, aggressive)
+2	Agitated (frequent non-purposeful movement)
+1	Restless (anxious but movements not aggressive or vigorous)
0	Alert and calm
-1	Drowsy (not fully alert, but has sustained awakening (eye opening or contact to voice >10secs))
-2	Light sedation (briefly awakens with eye contact to voice)
-3	Moderate sedation (movement or eye opening to voice but no eye contact)
-4	Deep sedation (no response to voice but movement or eye opening to physical stimulation)

Abbildung 7 zeigt die RASS-Skala zur Beurteilung des Agitations- und Sedierungsgrades

Des Weiteren fragten wir zur Detektion einer expliziten Erinnerung an das operative Geschehen („awareness“) nach 24 Stunden und 7 Tagen die „Modified Brice Questionnaire“ ab. Weitere Screenings in diesem Zeitraum waren die Befragung der Zufriedenheit der Patienten, sowie Fragen zu 10 Symptomen, die mit einer Allgemeinanästhesie zusammenhängen können. (Übelkeit/Erbrechen, postoperatives Shivering u.ä.).

2.1.4 EEG-Messaufbau

Während der Aufwachphase nahmen wir wie prä- und intraoperativ ein 16-Kanal-EEG auf. Jeder Patient erhielt eine EEG-Haube (*MultiCap-Flat, GVB-geliMED GmbH, Bad Segeberg, Deutschland*). Um Verzögerungen im anästhesiologischen Vorbereitungsraum zu verhindern, waren die Elektroden in der Haube vorgefasst und wurden zur Reduktion von Übertragungswiderständen auf unter 20 kΩ mit einem Elektrodengel (*conductive electrode cream, Synapse®, Kustomer Kinetics, Inc., Arcadia, Kalifornien, USA*) unterspritzt. Die Anordnung der insgesamt 31 Oberflächenelektroden (*GVB-geliMED GmbH, Bad Segeberg, Deutschland*) erfolgte entsprechend dem konventionellen 10-20-System.

Regression war das Risiko einer Reaktion mit dem weiblichen Geschlecht erhöht (Odds Ratio [ORadjusted]=2,7; 95% Konfidenzintervall [CI], 1,1-7,6; P=0,022) und mit kontinuierlicher Anästhesie vor der Laryngoskopie verringert (ORadjusted=0,43; 95% CI, 0,20-0,96; P=0,041). Antworten erfolgten eher nach einer Aufforderung zu antworten als nach einer unsinnigen Anweisung. Allerdings sind weitere Untersuchungen erforderlich, um die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Risiko von Bewusstseinsstörungen zu verstehen. (Lennertz et al. 2022)

2.2 Aufwachverhalten mit klinischen Endpunkten

Für diese Promotionsarbeit wurde der zuvor schon beschriebene Messablauf der ConsCIOUS 2-Studie verwendet. Am Ende der Anästhesie (Ende der Anästhesiezufuhr) wurden klinische Events als Endpunkte markiert und diese zeitlich dokumentiert. Dabei war es nicht wichtig, dass die Patient*innen diese Events in der vorgegebenen Reihenfolge durchliefen. Entscheidender war die Dokumentation des Zeitpunktes zum jeweiligen Event und die Aufzeichnung des Mehrkanal-EEGs während dieser Aufwachphase.

Abbildung 9

Start Emergence (End Anesthetic)	IFT Testing Done	Yes/No
	If no, why not:	
End Anesthetic	TIME	: :

0.2 MAC Emergence	IFT Testing Done	Yes/No
	If no, why not:	
0.2 MAC	TIME	: :

Emergence Important Times		
First Swallow	Time:	: :
First Spontaneous Hand Movement	Time:	: :
Eyes Open	Time:	: :
Extubation	Time:	: :
First Response to Command Upon Emergence	Time:	: :

Abbildung 9 zeigt die Originalvorlage der ConsCIOUS2-Studie zur Dokumentation der Zeit für die jeweiligen Endpunkte während der Aufwachphase.

Beginn der klinischen Endpunkte bildet das Ende der Anästhetikazufuhr („end Anesthetic“, AnEnd), gefolgt von dem Erreichen eines MAC von 0,2 Vol % und den nachfolgenden Events „erster Schluckversuch“ („first swallow“), erste spontane Handbewegung („first spontaneous hand movement“), Augenöffnen („eyes open“), Entfernung des endotrachealen Tubus („Extubation“) und der ersten Reaktion auf Aufforderung („first response to command“).

2.3 Zeit-Analyse

Bei der Analyse der Aufwachphase wurde im ersten Schritt untersucht, ob bestimmte klinische Events in einer geordneten Reihenfolge durchlaufen werden oder ob Patienten diese eher zufällig durchlaufen. Außerdem analysierten wir die Zeiten bis zum Erreichen der jeweiligen klinischen Events, um zu sehen, ob Responder und nicht Responder sowie Frauen und Männer diesbezüglich Unterschiede aufwiesen. Die Gruppeneinteilung basiert auf den Ergebnissen der ConsCIOUS2-Studie, welche gezeigt hat, dass Kontaktierbarkeit in gewissem Ausmaß existiert und dass Frauen häufiger betroffen sind als Männer. Um festzustellen, ob sich die Gruppen bezüglich des Erreichens der klinischen Events unterschieden, wurde der Rank Sum Test von Wilcoxon durchgeführt. Hierfür haben wir die MATLAB eigene Funktion `ranksum()` genutzt und das Signifikanzniveau auf 5% gesetzt. Ergebnisse zur Reihenfolge haben wir anhand von Tortediagrammen visualisiert. Die zeitliche Dauer bis zum Erreichen der klinischen Events stellten wir mittels Boxplots dar. Dokumentiert wurden jeweils Median sowie 25 % und 75 % Quantile für die jeweiligen Gruppen sowie für das komplette Patientenkollektiv.

2.4 EEG-Analyse

Um die EEG-Muster zum Zeitpunkt der klinischen Events herauszufiltern, wählten wir EEG-Sequenzen jeweils 30 Sekunden vor und 30 Sekunden nach dem jeweiligen klinischen Endpunkt für die Auswertung aus. Danach werteten wir die einminütigen Sequenzen für alle Patient*innen und die jeweiligen Gruppen aus. Das Roh-EEG wurde mit einem 0.5 Highpass und 47 Lowpass Filter gefiltert und anschließend mittels Fast-Fourier Transformation in ein Leistungsdichtespektrum, auch Powerspektrum genannt, zerlegt. Dies erfolgte mit Hilfe der Matlab Funktion `pwelch()`. Die NFFT setzten wir auf 256, wodurch sich eine Frequenzauflösung von 0.488 Hz ergab. Die restlichen Inputparameter der Funktion modifizierten wir nicht.

Die Power Spectral Density Analyse verwendeten wir, um Differenzen der Signalstärke in bestimmten Frequenzbereichen der aufgenommenen Patientendaten erkennen und beurteilen zu können. Für jeden Patient lag demnach für jedes klinische Event ein PSD vor. Diese konnten genutzt werden, um zu sehen, ob es spektrale Unterschiede zwischen den Events gibt, z.B. zwischen dem klinischen Event MAC 0.2 und First Swallow. Darüber hinaus konnte untersucht

werden, ob es spektrale Unterschiede zwischen den Gruppen gibt, wenn dieselben Events betrachtet werden, d.h. ob Responder und Nicht Responder beispielweise unterschiedliche EEG-Muster aufweisen, wenn sie einen MAC-Wert von 0.2 erreicht haben.

Neben den 1-minütigen EEG-Abschnitten, um die Events herum untersuchten wir zusätzlich die gesamte Aufwachphase auf spektrale Unterschiede hin. Hierfür erstellten wir Density Spectral Arrays (DSA), welche sich aus den Powerspektren von jeweils 5 Sekunden EEG ergeben. Um dem nicht stationären Charakter des EEGs gerecht zu werden, wählten wir zusätzlich ein sliding window von 2 Sekunden. Um eine Vergleichbarkeit der Aufwachphasen herzustellen, verwendeten wir nicht absolute Zeiteinheiten, sondern eine auf 100% normierte Aufwachphase als Basis der Vergleiche.

Zur Erfassung statistisch signifikanter Unterschiede wurde für Analyse der PSD und DSA die *area under the curve* (AUC) gewählt und mit der MATLAB basierten MES Toolbox berechnet. (Hentschke and Stüttgen 2011) Nach dem traditionellen akademischen Punktesystem können die AUC-Werte wie folgt interpretiert werden: ausgezeichnet: $1 \geq AUC \geq 0,9$; gut: $0,9 > AUC \geq 0,8$; mittelmäßig: $0,8 > AUC \geq 0,7$; schlecht: $0,7 > AUC \geq 0,6$; oder nicht bestanden: $AUC < 0,6$. (Mandrekar 2010)

Wenn das 95%-Konfidenzintervall nicht $AUC=0,5$ enthält, kann der Unterschied als signifikant angesehen werden. Für den Vergleich der Leistungsspektraldichte haben wir nur dann signifikante Ergebnisse definiert, wenn mindestens zwei benachbarte Frequenzen signifikante Unterschiede aufwiesen, um Mehrfachtests zu berücksichtigen. Ähnliche Verfahren wurden bereits von uns oder anderen Gruppen genutzt. (Akeju et al. 2014) (Kreuzer et al. 2020)

3 ERGEBNISSE

3.1 Studienpopulation

Insgesamt 37 junge, gesunde Patient*innen wurden zu ihrem Aufwachverhalten untersucht. Davon waren 15 (40,5 %) Frauen und 22 (59,5 %) Männer.

Von diesen 37 Patient*innen zeigten 11 Probanden (29,7 %), davon 8 weibliche, eine Kontaktierbarkeit („responsiveness“).

Nach der *American Society of Anesthesiologists* Klassifikation (ASA) hatten 28 Patient*innen einen ASA-Status 1 und 9 einen ASA-Status 2. Die elektiven operativen Eingriffe erhielten die Patient*innen vor allem im orthopädischen Bereich (31), während 6 Eingriffe in anderen operativen Bereichen stattfanden. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte hauptsächlich balanciert durch die Kombination aus Sufentanil und Sevofluran (29), 5 Patient*innen erhielten mit Propofol und Remifentanil eine total intravenöse Narkoseform (TIVA), drei erhielten eine Kombination aus einer Regionalanästhesie und Allgemeinanästhesie mit Sevofluran. Die durchschnittliche OP-dauer betrug 143 Minuten. Der durchschnittliche BMI aller 37 Patient*innen war 26,1 kg/qm. Keiner von ihnen erhielt eine Prämedikation mit Benzodiazepinen. ebenso nahm keiner eine antihypertensive Medikation in Form eines Beta-Blockers ein.

Abbildung 10

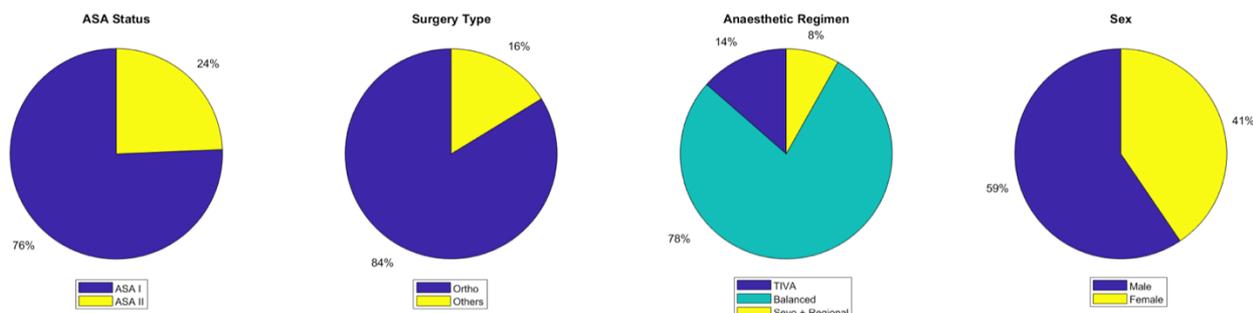


Abbildung 10 zeigt als Kreisdiagramm die Prozentberechnungen (von links nach rechts): für ASA-Status, Art des Eingriffs, Art der Narkoseaufrechterhaltung und Verteilung zwischen Männern und Frauen innerhalb der Studienpopulation.

3.2 Density Spectral Array: DSA

Abbildung 11

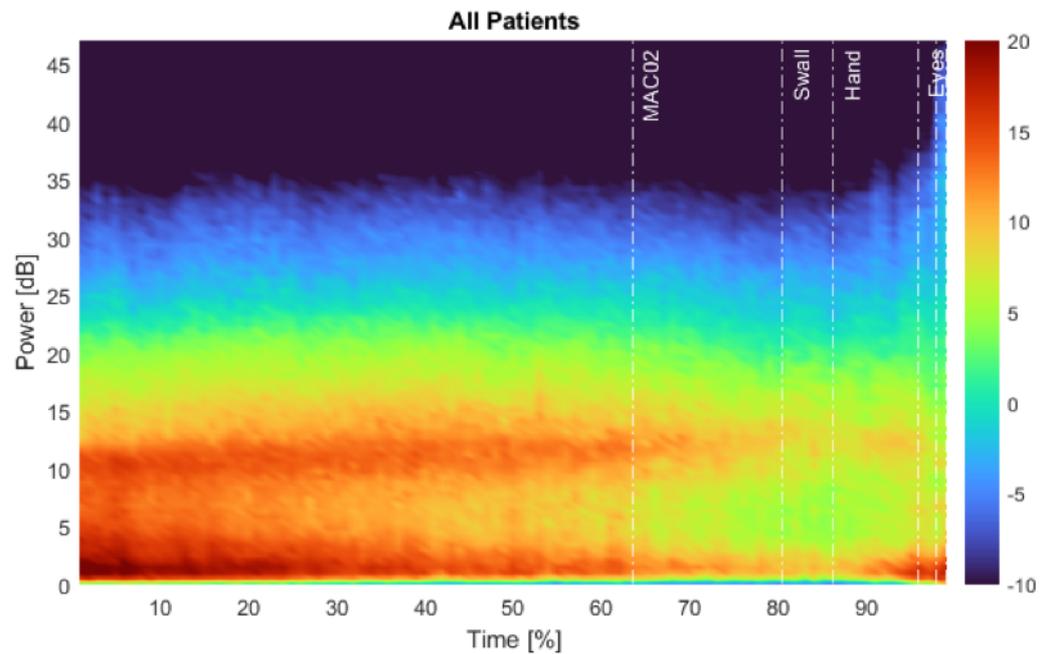


Abbildung 11 zeigt eine Density Spectral Array (DSA) über die Zeit. Die Leistung (Power in dB) ist über einen Zeitverlauf (Time) in % dargestellt. Bei allen Patient*innen zeigt sich bei noch tieferem Narkosegrad ein charakteristisches Delta- und Alphaband, das über die Zeit mit abnehmender Narkosetiefe ausläuft.

Die Darstellung 11 der Density Spectral Array (DSA) zeigt die charakteristische Darstellung einer Aufwachphase aus einer Allgemeinanästhesie. Die Leistung (Power in dB) wurde dem zeitlichen Verlauf (Time in %) gegenübergestellt. Hier dargestellt für alle 37 Patient*innen signalisierten die roten und orangen Töne eine Narkosetiefe mit einer gehäuften Aktivität in Alpha- und Deltaoszillationen (Alpha- und Deltaband) während der Zeitspanne 0 bis 40 %; d.h. eine Narkosetiefe, in der sie keine Kontaktierbarkeit zeigten. Über den zeitlichen Verlauf kam es zu einer Reduktion der Power in diesen Bändern, das als Auslaufen („Fading“) der roten und orangen Töne zu erkennen ist. Gleichzeitig ergab sich mit zunehmendem flachen Narkosegrad eine Zunahme der Power in höheren Frequenzen. So zeigte sich während den Zeiteinheiten 90 bis 100% die Zunahme der Power im Frequenzbereich 20 bis 30 Hz, hier zu erkennen als Zunahme des grün-blauen Farbspektrums.

3.3 Zeitlicher Vergleich der Events

Initial untersuchten wir, ob die klinischen Events in einer gesetzten Reihenfolge durchlaufen wurden. Hierfür detektierten wir für das Erreichen eines Events, an welcher Stelle (1 bis 6) dieses mit welcher Häufigkeit (Angaben in Prozent) stand. (Siehe Abbildung 10) Es zeigte sich eine klar gesetzte Reihenfolge von 1 bis 3 für die Events „MAC 0,2“, „swallow“ und „hand movement“. Folgeevents „eyes open“, „extubation“ und „first response to command“ wurden in unterschiedlicher Reihenfolge durchlaufen.

Zudem wurde das Erreichen der klinischen Events für alle Patient*innen (37) in Form einer perzentilen Darstellung der Zeit angegeben. Damit ergaben sich Mittelwerte aller Patient*innen für das jeweilige Erreichen eines klinischen Events von dem Zeitpunkt „Anästhesie Ende“ (AnEnd) als Zeitpunkt Null.

Wir beobachteten, dass ab dem Zeitpunkt 0 (AnEnd) bis zu dem Erreichen des ersten klinischen Events MAC 0,2 die längste Zeitspanne bestand (10,8 [5,7; 171]). Das Event „first swallow“ folgte auch leicht verzögert nach 13,7 [9,5; 18,3] Minuten, die nächsten klinischen Events folgten in kurzer zeitlicher Abfolge. Die letzten Events „Extubation“ und „first response to command“ wurden wieder mit einer zeitlichen Verzögerung erreicht. (siehe dazu Tabelle 2)

Vergleicht man nun Frauen (15) und Männer (22) bezüglich des zeitlichen Durchlaufens dieser klinischen Endpunkte, so zeigte sich, dass der weibliche Anteil dieses Patientenkontingents vor allem für das Erreichen des MAC 0,2 im Durchschnitt 3,2 Minuten länger benötigte als der männliche Teil der Probanden. Auch die nächsten Endpunkte erreichten die weiblichen Patienten etwas langsamer. Vor allem die letzten zwei Endpunkte „Extubation“ und „erste Reaktion auf Aufforderung“ (first response to command) erreichten die Patientinnen mit 1,9 und 2,0 Minuten erneut später. Statistisch bestand hierfür jedoch kein signifikanter Unterschied. Entsprechende Werte für die Dauer bis zum Erreichen der Endpunkte sowie die Ergebnisse der Signifikanztests sind in Tabelle 3 dargestellt.

Eine ähnliche zeitliche Verzögerung zeigte sich auch zwischen den Patient*innen, die eine („responder“) bzw. keine Kontaktierbarkeit („non-responder“) während der Intubation aufwiesen. So erreichten „responder“ (R) ab dem Zeitpunkt 0 (AnEnd) alle klinischen Events mit deutlicher Verzögerung im Gegensatz zu der Gruppe der „non-responder“ (N-R). Entsprechende Werte für die Dauer bis zum Erreichen der Endpunkte sowie die Ergebnisse der Signifikanztests sind in Tabelle 4 dargestellt.

Zeitliche Reihenfolge der Events:

Um eine Reproduzierbarkeit des Aufwachverhaltens erzielen zu können und hierfür spezifische klinische Events zu charakterisieren, war es sinnvoll, die 7 klinischen Endpunkte dieser Studie auch auf ihre Reihenfolge hin zu überprüfen. Dabei ermittelten wir, wie oft jedes Event an welcher Stelle durchlaufen wurde.

Abbildung 12

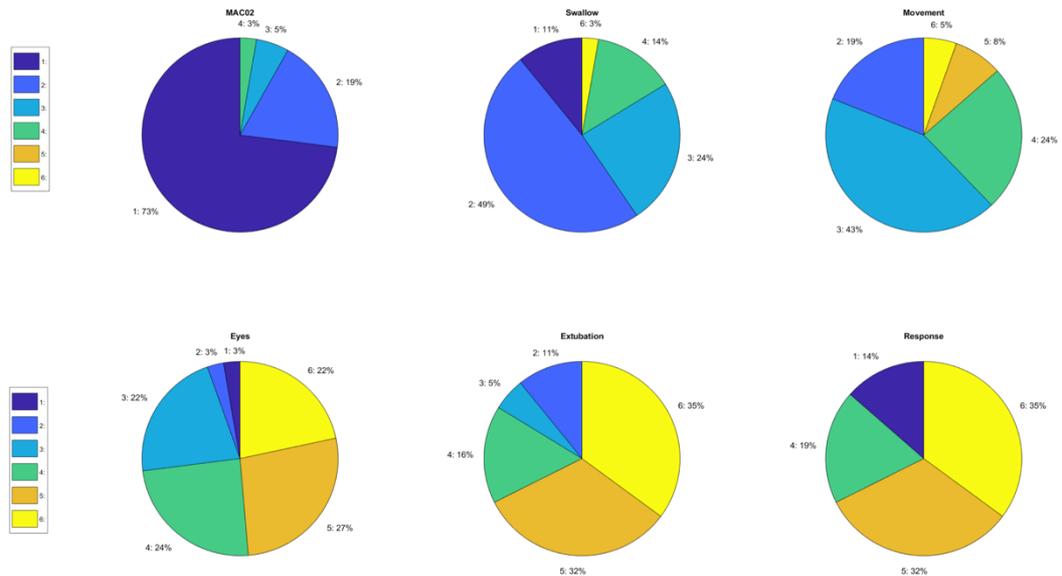


Abbildung 12 zeigt anhand von Kreisdiagrammen, welche Events prozentual an 1. bis 6. Stelle steht. So ist ersichtlich, dass das klinische Event „MAC 0,2“ zu 73% als erster Endpunkt der Aufwachphase erreicht wird. Das Event „swallow“ wird zu 49% an 2. Stelle, zu 24% an 3. Stelle erreicht. Der Endpunkt „first hand movement“ wird zu 43% an 3. und zu 24% an 4. Stelle erreicht. Die darauffolgenden Events sind bezüglich der Reihenfolge voneinander schwerer zu separieren.

Eine gesetzte Reihenfolge war demnach für die ersten Events „MAC 0,2“, „first swallow“ und „first hand movement“ zu verzeichnen. Die darauffolgenden Events wurden in unterschiedlicher Reihenfolge durchlaufen. So wurde der klinische Marker „eyes open“ zu 27% an 5., zu 24% an 4. Und zu 22% an 6. Stelle durchlaufen. Für die beiden letzten Events „Extubation“ und „first response to command“ zeigten zu gleichen Prozentzahlen ein Erreichen an 5. Stelle (32 %) und 6. Stelle (35%), so dass diese klinischen Ereignisse als Endpunkte untereinander austauschbar waren.

Vergleich der zeitlichen Abfolge für alle Patient*innen:**Tabelle 2**

All Patients	
MAC02	10.808 [5.750; 17.108]
First Swallow	13.699 [9.475; 18.267]
F. Spontaneous Hand Movement	14.683 [9.875; 21.246]
Eyes Open	16.300 [12.979; 22.971]
Extubation	16.867 [13.167; 21.729]
First Response to Command	16.650 [13.354; 23.233]

Tabelle 2 Dauer (in Minuten) bis zum Erreichen der klinischen Endpunkte. Dargestellt ist der Mittelwert in Minuten aller 37 Patient*innen für das Erreichen des jeweiligen klinischen Events in der Aufwachphase ab dem Zeitpunkt 0 „Anästhesie Ende“ (AnEnd). Eckige Klammern enthalten jeweils das 25% und 75% Perzentil.

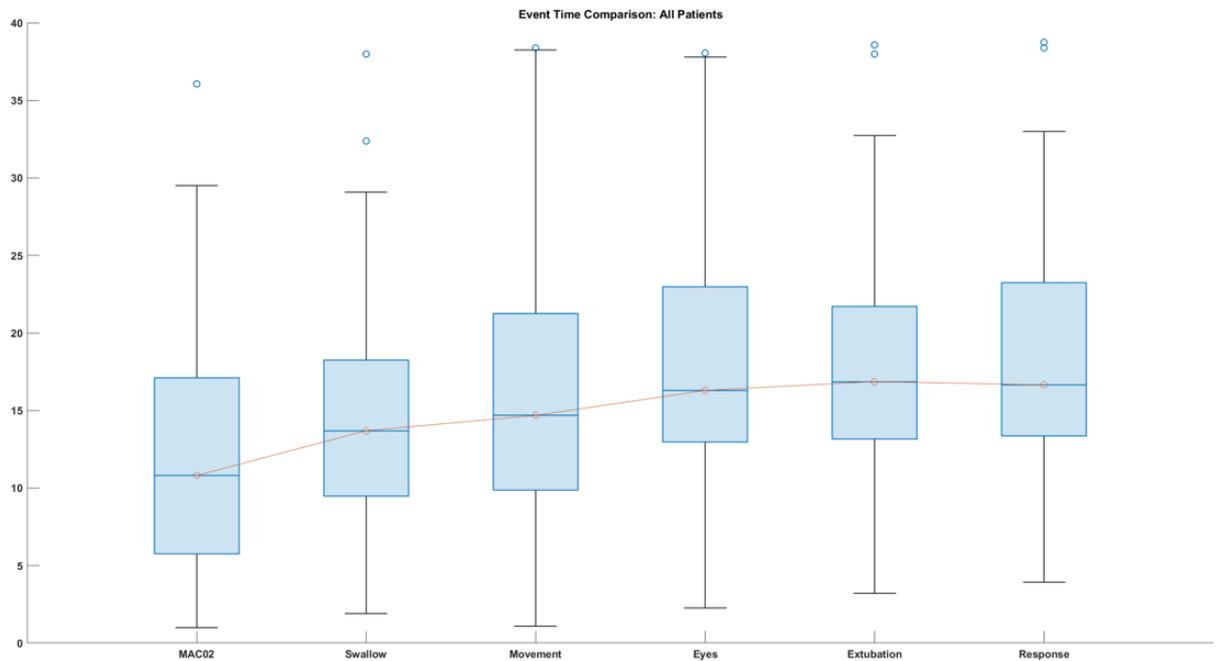
In Tabelle 2 wurde der Mittelwert für das jeweilige Erreichen eines Events für alle Patient*innen ab dem Zeitpunkt 0 („AnEnd“) ermittelt. So erreichten alle Patient*innen im Schnitt den klinischen Endpunkt MAC 0,2 nach 10,8 [5,7; 17,1] Minuten.

Auch der Endpunkt „first swallow“ wurde mit einer zeitlichen Verzögerung mit 13,7 [9,5; 18,3] erreicht. Im Anschluss folgten nach 14,7 [9,9; 21,2] Minuten die erste spontane Handbewegung („first hand movement“), nach 16,3 [13,0; 23,0] Minuten das Augenöffnen („eyes open“), gefolgt von der Extubation nach 16,9 [13,2; 21,7] und der ersten Reaktion auf Aufforderung („first response to command“) nach 16,7 [13,4; 23,2] Minuten.

Demnach wurden die letzten beiden Endpunkte „Extubation“ und „first response to command“ wieder etwas verzögert erreicht. Es zeigte sich allerdings, dass beide Events in der zeitlichen Abfolge nicht deutlich zu unterscheiden waren.

In Abbildung 13 wird nochmals anhand von Boxplots ersichtlich, welche klinischen Endpunkte eine deutliche zeitliche Verzögerung aufwiesen. So sieht man auch hier ein spätes Erreichen des klinischen Events MAC 0,2 ab dem Nullpunkt Ende der Anästhesie („AnEnd“). Auch der Endpunkt „first swallow“ präsentierte sich bei allen Patient*innen mit einer zeitlichen Verzögerung.

Abbildung 13



Die Abbildung 13 zeigt das zeitliche Erreichen der klinischen Events für alle Patient*innen. Ab dem Zeitpunkt 0 (EndAn) wird das Erreichen des jeweiligen klinischen Endpunktes aller 37 Patient*innen aufgezeigt. Die lange Zeitspanne zwischen „End of Anesthetic“ (AnEnd) als Zeitpunkt 0 und MAC 0,2 ist deutlich zu erkennen. Auch das Event „first swallow“ wird mit einer zeitlichen Verzögerung von 13,7 Minuten erreicht. Die nächsten klinischen Events folgen in kürzerer zeitlicher Abfolge.

Vergleich der zeitlichen Abfolge zwischen Frauen und Männern

Tabelle 3

**Event Time Comparison
Sex**

	All Patients	Female	Male	Difference: Male /Female [P-Value]
MAC02	10.808 [5.750; 17.108]	13.075 [5.000; 17.617]	9.892 [6.000; 13.800]	3.183 [0.9243]
First Swallow	13.699 [9.475; 18.267]	13.350 [6.604; 19.062]	14.050 [11.500; 17.800]	- 0.700 [0.6097]
F. Spontaneous Hand Movement	14.683 [9.875; 21.246]	15.867 [7.113; 21.304]	14.592 [12.833; 20.450]	1.275 [0.7453]
Eyes Open	16.300 [12.979; 22.971]	15.817 [8.992; 22.804]	16.767 [14.500; 23.450]	- 0.900 [0.4124]
Extubation	16.867 [13.167; 21.729]	18.167 [6.630; 21.221]	16.233 [14.567; 23.617]	1.933 [0.8406]
First Response to Command	16.650 [13.354; 23.233]	17.817 [9.600; 22.767]	15.833 [14.000; 23.283]	1.983 [0.8406]

Tabelle 3 zeigt den Vergleich bezüglich des zeitlichen Erreichens jedes einzelnen Events ab dem Zeitpunkt 0 (AnEnd) für das weibliche und männliche Patientenkollektiv. Es zeigt sich, dass die Probandinnen für das Erreichen des MAC 0,2 13,1 [5,0; 17;6] Minuten, d.h. 3,2 Minuten länger benötigen

als der männliche Anteil. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht nicht. Für die nächsten Events zeigt sich zwischen dem weiblichen und männlichen Patientenklientel keine eindeutige zeitliche Verzögerung.

Der Vergleich zwischen der weiblichen und männlichen Patientenpopulation zeigte, dass der weibliche Anteil im Gegensatz zum männlichen Patientenklientel den Endpunkt „MAC 0,2“ mit einer Differenz von 3,2 Minuten später erreichte.

„First swallow“ erreichten die Probandinnen nach 13,4 [6,6; 19,1] und die Probanden nach 14,1 [11,5; 17,8] Minuten. Erst bei den Endpunkten „Extubation“ und „first response to command“ waren erneut zeitliche Verzögerungen für die weibliche Patientengruppe ersichtlich. So erreichte der weibliche Anteil den klinischen Marker „Extubation“ nach 18,2 [6,6; 21,2] Minuten, der männliche Anteil nach 16,2 [14,6; 23,6] Minuten. Es ergab sich eine Differenz von 1,9 Minuten. Auch das letzte klinische Event „first response to command“ erreichte das weibliche Patientenklientel nach 17,8 [9,6; 22,8] Minuten, das männliche nach 15,8 [14,0; 23,3] Minuten. Die zeitliche Differenz zwischen Frauen und Männern betrug 2,0 Minuten.

Vergleich der zeitlichen Abfolge zwischen „responder“ und „non-responder“

Analog zu Tabelle 3 wies der zeitliche Vergleich zwischen Patient*innen mit Kontaktierbarkeit „responder“ und denen ohne Kontaktierbarkeit („non-responder“) auch Unterschiede auf (siehe Tabelle 4).

Der Anteil der „responder“ erreichte alle klinischen Endpunkte mit zeitlicher Verzögerung. Das Event „MAC 0,2“ erreichten sie nach 15,7 [5,5; 18,5]. Die Differenz zu der Gruppe der „non-responder“ betrug 6,5 Minuten. Der Endpunkt „first swallow“ wurde nach 16,1 [10,1; 20,1] Minuten, d.h. mit einer zeitlichen Verzögerung von 2,4 Minuten durchlaufen. Auch die restlichen Events zeigten ein späteres Erreichen für die Gruppe der „responder“. Vor allem das letzte Event „first response to command“ erreichte das Patientenklientel der „responder“ erst nach 20,7 [16,3; 23,4] Minuten, die Gruppe der „non-responder“ nach 15,4 [12,9; 21,4], somit mit einer zeitlichen Differenz von 5,3 Minuten.

Tabelle 4

**Event Time Comparison
Responder Non-Responder**

	All Patients	Responder	Non-Responder	Difference: Responsive/Non- Responsive [P-Value]
MAC02	10.808 [5.750; 17.108]	15.650 [5.500; 18.500]	9.116 [5.858; 14.708]	6.533 [0.3788]
First Swallow	13.699 [9.475; 18.267]	16.067 [10.100; 20.129]	13.683 [9.400; 16.650]	2.383 [0.5835]
F. Spontaneous Hand Movement	14.683 [9.875; 21.246]	17.583 [12.871; 22.333]	14.417 [9.500; 17.983]	3.167 [0.5170]
Eyes Open	16.300 [12.979; 22.971]	19.150 [14.108; 23.317]	15.825 [12.967; 17.950]	3.325 [0.2952]
Extubation	16.867 [13.167; 21.729]	18.717 [17.179; 23.504]	15.892 [12.917; 19.417]	2.825 [0.1579]
First Response to Command	16.650 [13.354; 23.233]	20.683 [16.288; 23.383]	15.425 [12.917; 21.417]	5.258 [0.2127]

Tabelle 4 zeigt den Vergleich bezüglich des zeitlichen Erreichens jedes einzelnen Events ab dem Zeitpunkt 0 (AnEnd) für „responder“ und „non-responder“. Die Gruppe der „responder“ erreicht im Gegensatz zu dem Anteil der „non-responder“ alle klinischen Events zu einem späteren Zeitpunkt. Die Unterschiede zeigen keine Signifikanz.

Analog zu Tabelle 4 zeigt die graphische Darstellung M/F und R/N-R (Plots 3 und 4) den schon beschriebenen Sachverhalt des zeitlichen Unterschieds zwischen Frauen und Männern. Demnach erreichten Frauen die Events „MAC 0,2“, „Extubation“ und „first response to command“ mit zeitlicher Verzögerung im Gegensatz zur männlichen Patientenpopulation.

Auch für die Gruppen „responder“ und „non-responder“ zeigten sich Unterschiede des zeitlichen Erreichens der klinischen Marker.

Als Beispiel erreichte die Gruppe „R“ im Vergleich zur Gruppe „NR“ den klinischen Endpunkt MAC 0,2 nach 15,7 bzw. 9,1 Minuten. Auch für den letzten Endpunkt „first response to command“ benötigte die Gruppe „R“ 20,7 Minuten, die Gruppe „N-R“ 15,4 Minuten.

Abbildung 14

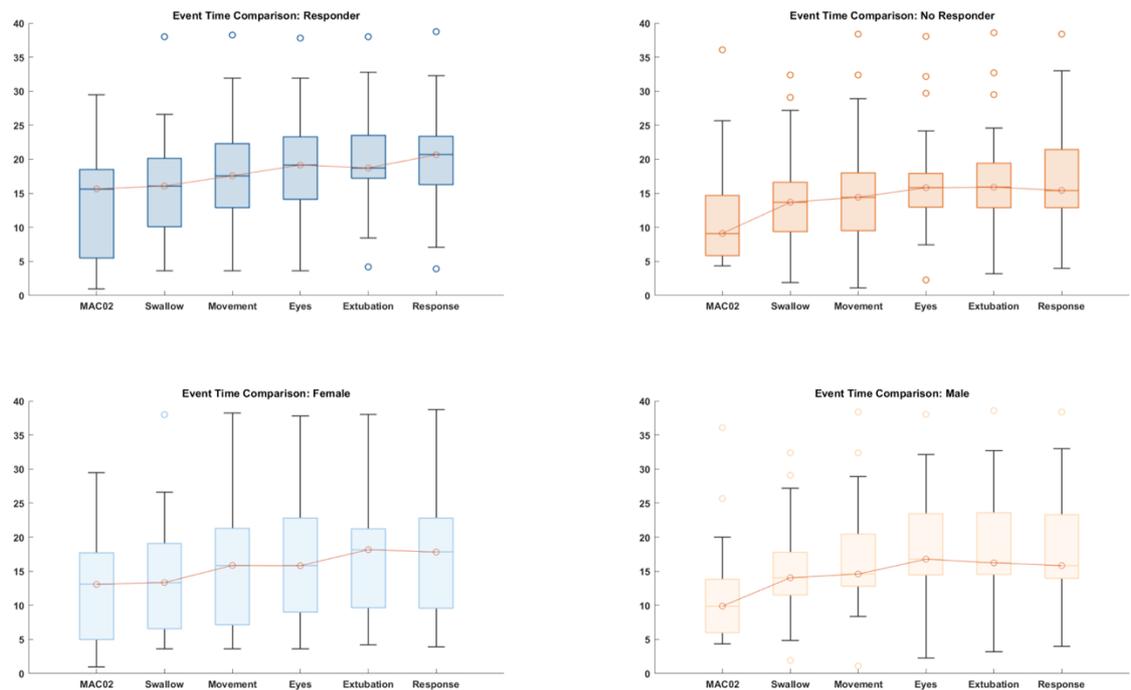


Abbildung 14 zeigt in graphischer Darstellung den oben beschriebenen Sachverhalt. Innerhalb der Perzentile für Frauen und Männer erkennt man das deutlich langsamere Erreichen des Punktes „MAC 0,2“ und der letzten klinischen Events „Extubation“ und „first response to command“ für das weibliche Patientenkontinuum (Plots 3 und 4). Analog dazu zeigen die beiden oberen Plots 1 und 2 den Vergleich zwischen „responder“ (R) und „non-responder“ (N-R). Das Patientenkontinuum „R“ erreicht im Gegensatz zu den „N-R“ die klinischen Endpunkte deutlich verzögert.

3.4 Vergleich der Powerspektren

Zum direkten und anschaulichen Vergleich der einzelnen klinischen Events untereinander wurde die spektrale Leistungsdichte der 6 frontalen EEG-Elektroden verglichen. Spektral zeigten sich signifikante Unterschiede im Powerspektrum zwischen einigen klinischen Events. Insbesondere das Event „Anästhesie Ende“ (AnEnd) unterschied sich deutlich von allen anderen erfassten Zeitpunkten. Zwischen „AnEnd“ und MAC 0,2 war ein signifikanter Unterschied in den niedrigen Frequenzen von 0 – 10 Hz (Delta und Theta) erkennbar, der Rest des Spektrums von 10 – 45 Hz hingegen zeigte keine signifikanten Unterschiede. Zwischen dem initialen Endpunkt „AnEnd“ und zeitlich späteren Events wie „first swallow“, „hand movement“, „eyes open“, „Extubation“ und „first response to command“ waren die Unterschiede im Bereich von 5 – 20 Hz (Theta, Alpha, Beta) und in zunehmend hochfrequenten Bereichen von 20 – 45 Hz zu sehen. Auch wies das Event MAC 0,2 signifikante Unterschiede zu den Folgemarkern „first swallow“ auf. Es unterschied sich vor allem im Bereich der höheren Frequenzen (30-45 Hz). Für die nachfolgenden

Events „hand movement“, „eyes open“, „extubation“ und „first response to command“ zeigten sich zusätzlich zunehmend signifikante Unterschiede in dem Frequenzbereich 10 bis 20 Hz. (Siehe Appendix)

Weitere signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen dem Endpunkt „first swallow“ und den ersten zwei Events „AnEnd“ (5-10 Hz; 30-45 Hz) und „MAC 0,2“ (30-45 Hz). Der klinische Marker „first swallow“ zeigte außerdem zu den letzten beiden klinischen Events „Extubation“ und „first response to command“ im Bereich der hohen Frequenzen 30 bis 45 Hz und 40 bis 45 Hz signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 5).

Zeitlich schnell aufeinander folgende Events wie „first swallow“, „first hand movement“ und „eyes open“ wiesen untereinander in der spektralen Analyse keine signifikanten Unterschiede auf. Die zuvor für das zeitliche Durchlaufen der klinischen Events beschriebenen Unterschiede für das weibliche und männliche Patientenklientel zeigten sich in den Spektralanalysen der EEGs nicht. Ähnlich verhielt es sich mit dem Vergleich der Patient*innen mit und ohne Kontaktierbarkeit („responder“ vs. „non-responder“).

Vergleich Anästhesie-Ende zu allen anderen klinischen Events:

Abbildung 15

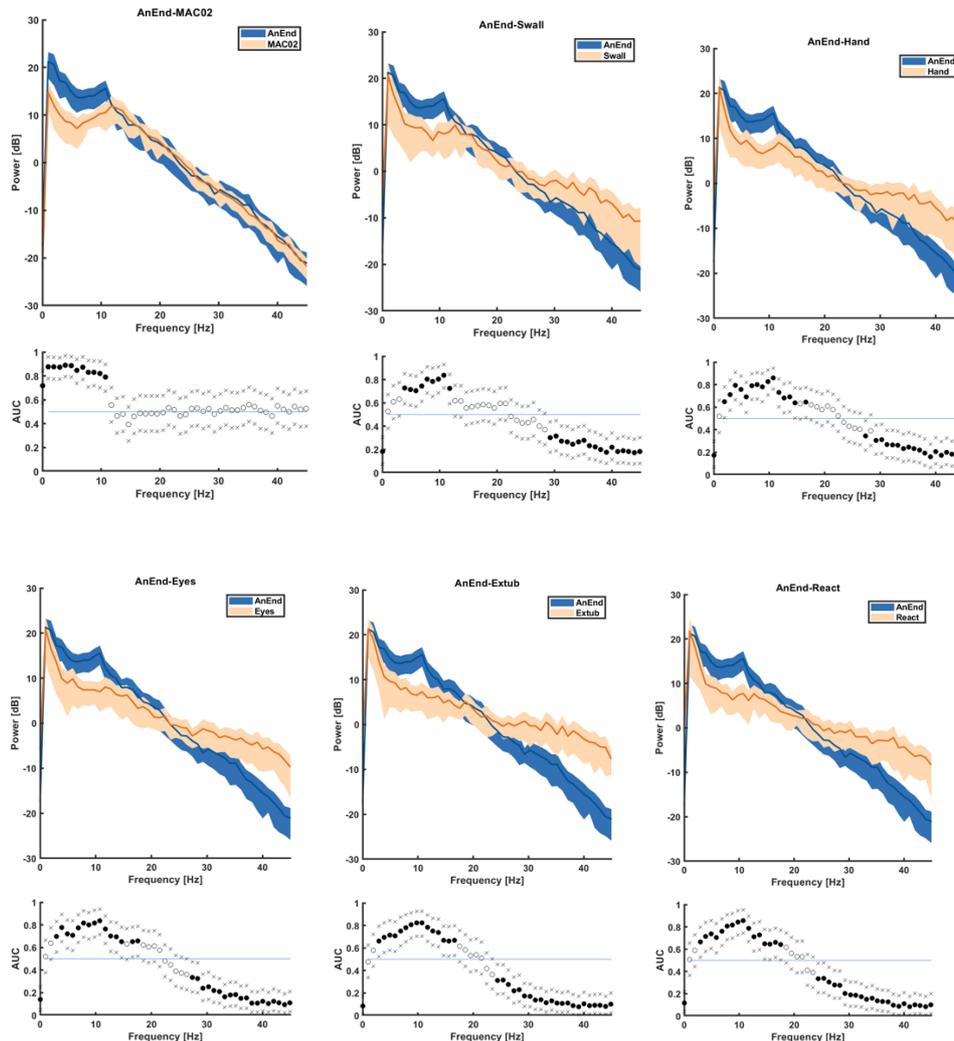


Abbildung 15 zeigt den Vergleich des klinischen Endpunkts „AnEnd“ zu allen anderen Events für die gesamte Patientenpopulation als spektrale Darstellung. Während „AnEnd“ (blaue Kurve) einen deutlichen Alphapeak aufweist, zeigt sich dieser mit zunehmend flacherem Narkosegrad nicht mehr (gelbe Kurven). Zwischen „AnEnd“ und Events flacheren Narkosegrades zeigen sich außerdem signifikante Unterschiede zunehmend in höheren Frequenzbereichen.

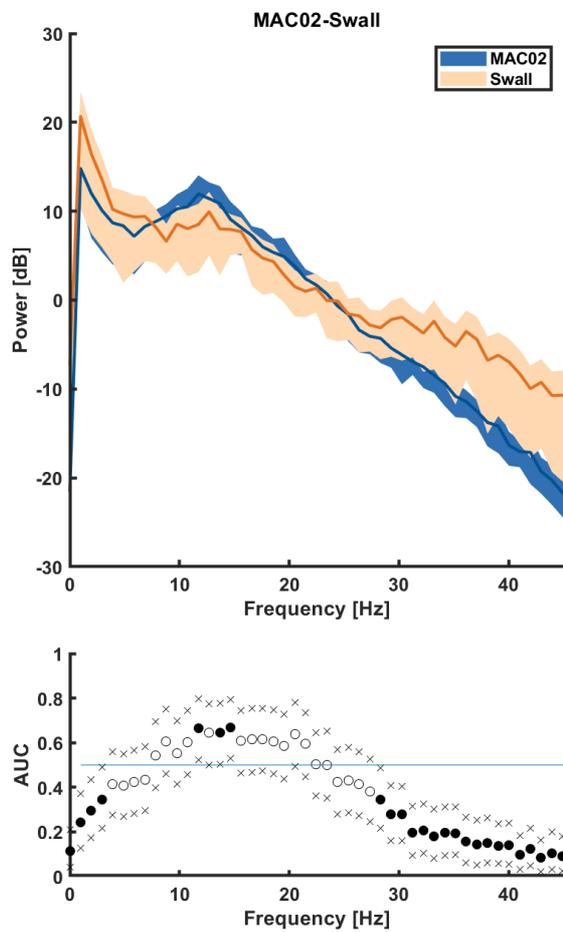
Zwischen „AnEnd“ und „MAC 0,2“ ergaben sich im niedrigeren Frequenzbereich Delta und Theta (0 bis 10 Hz) signifikante Unterschiede. Die hier als „AnEnd“ dargestellte blaue Kurve wies im Bereich niedrigerer Frequenzen den für tiefere Narkosegrade typischen Alphapeak auf. Auch für das Event „MAC 0,2“ war dieser Peak noch zu verzeichnen. Die Steilheit der blauen Kurve („AnEnd“) war durch synchronere EEG-Muster in langsamen Frequenzbereichen und eine Unterdrückung der schnellen Frequenzen zu erklären. Bei Events flacheren Narkosegrades erkannte man eine Abflachung der Kurve (gelb) durch eine Desynchronisation und Zunahme der schnellen Frequenzen im EEG. Je weiter sich die klinischen Events von „AnEnd“ zeitlich

Ergebnisse

entfernten, desto mehr zeichneten sich Unterschiede in höheren Frequenzbereichen von 25 bis 30 Hz ab. Vergleicht man zum Beispiel „AnEnd“ dem Event „Extubation“ ergeben sich signifikante Unterschiede in den Frequenzbereichen 0 bis 20 Hz und 25 bis 45 Hz.

Vergleich „MAC 0,2“ zu „swallow“:

Abbildung 16



In Abbildung 16 sind die klinischen Events „MAC 0,2“ und „first swallow“ gegeneinander dargestellt. Signifikante Unterschiede zeigen sich in niedrigen Frequenzen (0 bis 5 Hz) und höheren Frequenzbereichen (30 bis 45 Hz). Hier dargestellt als Bereich mit schwarzen Punkten.

Ein typischer Alphapeak im Bereich der niedrigeren Frequenzen war hier vor allem für das Event „MAC 0,2“ mit einem tieferen Narkosegrad zu erkennen. Mit zunehmender Höhe der Frequenzen ergab sich durch Desynchronisation der EEG-Muster ein flacherer Narkosegrad und somit eine leicht flachere Kurve für das Event „erster Schluckversuch“ („swallow“). Signifikante Unterschiede waren in den Frequenzbereichen 0 bis 5 Hz und 30 bis 45 Hz darstellbar.

Vergleich schnell aufeinander folgender Events:

Abbildung 17

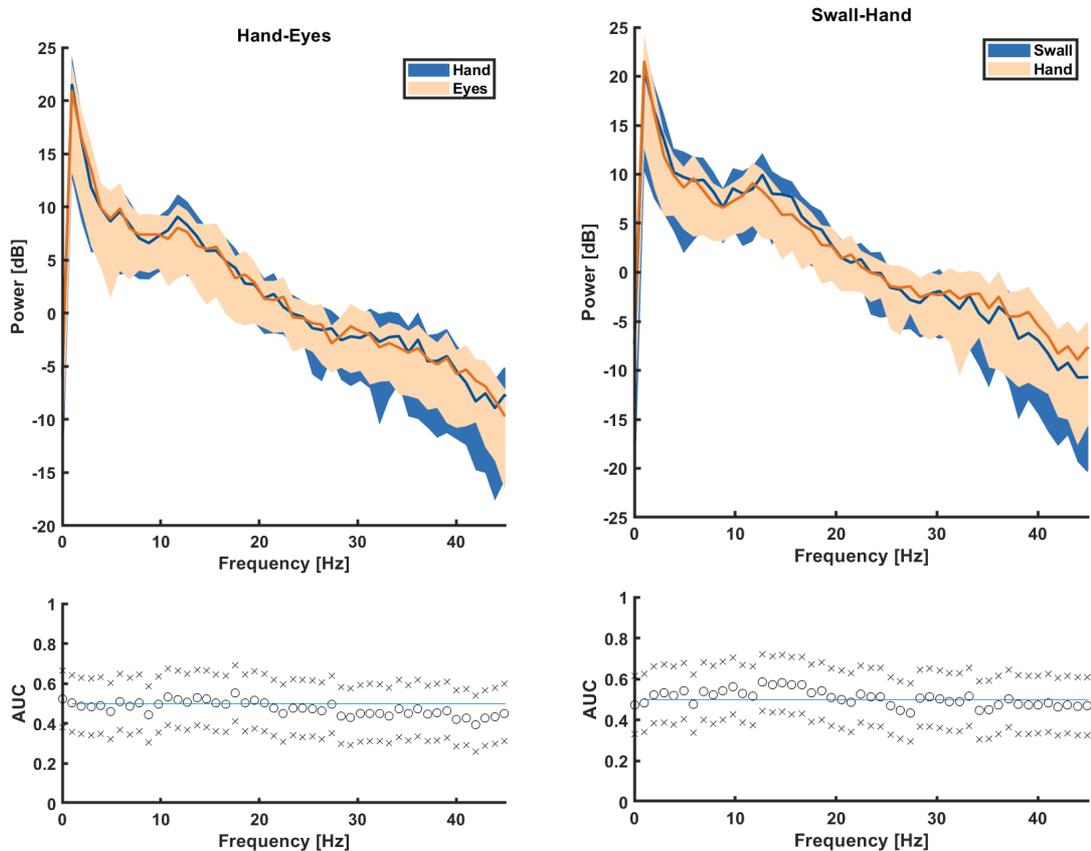


Abbildung 17 zeigt exemplarisch zwei schnell aufeinander folgende Events. Sowohl für den Eventvergleich „first swallow“ (swall) zu „first hand movement“ (hand) als auch für den Vergleich „first hand movement“ (hand) zu „eyes open“ (eyes) zeigen sich in keinem Frequenzbereich signifikante Unterschiede.

Sowohl in den hohen, als auch in den niedrigen Frequenzen zeigten diese Endpunkte ähnliche Verläufe des Powerspektrums. Insbesondere im Vergleich zu dem Endpunkt „AnEnd“ präsentierten sich die Powerspektren der klinischen Events „erste Handbewegung“ („Hand“) und „erster Schluckversuch“ („Swallow“) mit einer Zunahme der Leistung in den höheren und Abnahme der Leistung in den niedrigeren Frequenzen, d.h. es zeigte sich desynchronisiertes EEG. Ein typischer Alpha-Peak wie bei Events tieferer Hypnosestadien („AnEnd“ oder „MAC 0,2“) blieb für diese schnell aufeinander folgenden Events mit einem flacheren Narkosegrad aus. Die Signifikanz wurde auch hier mit Hilfe der Area under the curve (AUC) ermittelt und bei vorhandener Signifikanz als Bereich mit schwarzen Punkten markiert.

Vergleich female/ male und responder/ non-responder:

Abbildung 18

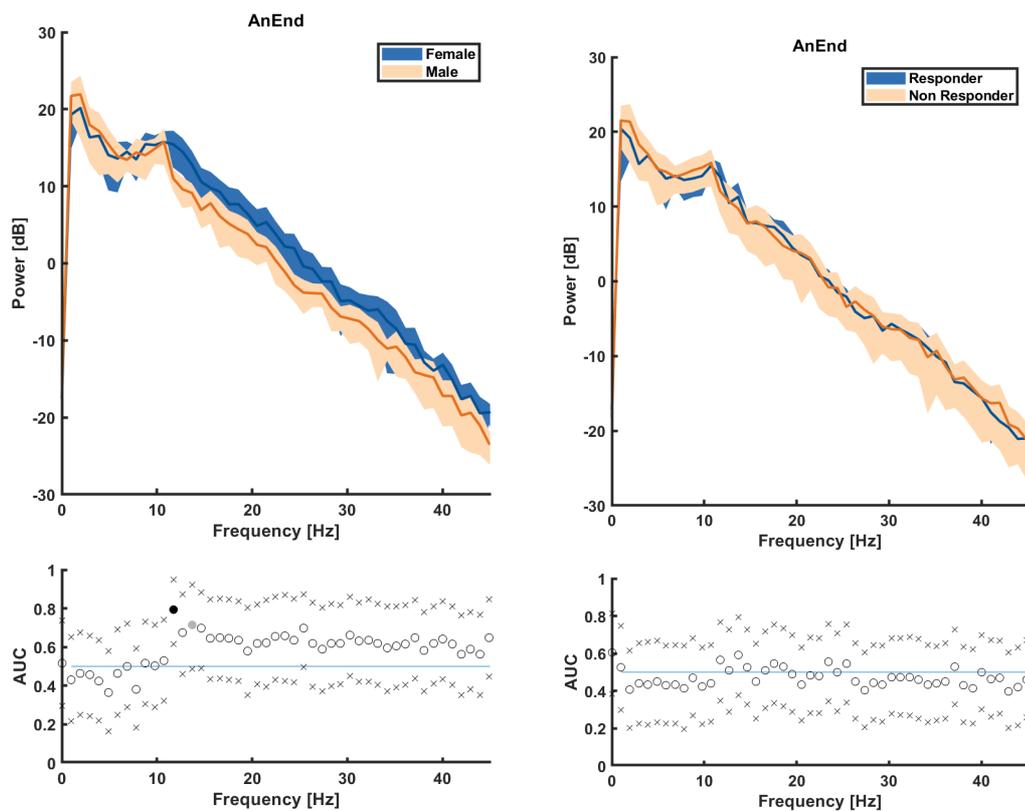


Abbildung 18 zeigt, dass keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der spektralen EEG-Analysen zwischen Frauen (female) und Männern (male) bzw. zwischen „responder“ und „non-responder“ darstellbar sind. Für das Event „AnEnd“ zeigen sich zwischen Frauen („female“) und Männern („male“) Abbildung a) und zwischen der Gruppe „responder“ und „non-responder“ Abbildung b) weder in den niedrigen noch in den höheren Frequenzen signifikante Unterschiede.

Als Beispiel wurde das Ende der Anästhesie („AnEnd“) aufgeführt. In allen 4 Gruppen kam es im Rahmen der Aufwachphase zu einer sukzessiven Zunahme der Frequenzen (Hz) bei gleichzeitiger Reduktion der Leistung (Power). Ein signifikanter Unterschied in niedrigen oder höheren Frequenzen war nicht zu vermerken. Das Ausbleiben signifikanter Unterschiede zwischen den genannten Gruppen zeigte sich für alle klinischen Endpunkte.

Tabelle 5

	AnEnd		Mac 0,2		Swallow		Hand		Eyes		Extub.		Response	
		Hz		Hz		Hz		Hz		Hz		Hz		Hz
AnEnd	✗													
Mac 0,2	✓	0-10	✗											
Swallow	✓	5-10 30-45	✓	30-45	✗									
Hand	✓	0-10 30-45	✓	10-20 30-45	--			✗						
Eyes	✓	0-15 30-45	✓	10-20 30-45	--		--			✗				
Extub.	✓	5-20 25-45	✓	10-20 25-45	✓	30-45	--		--			✗		
Response	✓	5-20 25-45	✓	10-20 25-45	✓	40-45	--		--		--			✗

Tabelle 5 stellt tabellarisch die Unterschiede der spektralen Analyse der einzelnen Events zu einander dar. Mit „✓“ werden Unterschiede markiert. Der jeweilige Frequenzbereich, in dem eine signifikante Unterscheidung möglich war, wird mit „Hz“ angegeben. Bestanden keine Unterschiede, wird dies mit einem „--“ gekennzeichnet. Zwei gleiche Events heben sich auf „✗“.

Signifikante Unterschiede zeigten sich vor allem zwischen Events tieferer Hypnosestadien („AnEnd“) und MAC 0,2 zu allen anderen Events. Während sich diese Unterschiede zwischen „AnEnd“ und „MAC 0,2“ vor allem im Bereich niedriger Frequenzen zeigten (0-10 Hz), waren bei Events mit zunehmend flacherem Narkosegrad auch Unterschiede in den höheren Frequenzen (30-45 Hz) zu verzeichnen. Aber auch der klinische Marker „first swallow“ zeigte sich als Unterscheidungspunkt zu den ersten („AnEnd“, „MAC 0,2“) und letzten Events („Extubation“, „first response to command“). Schnell aufeinander folgende Events waren nicht voneinander zu unterscheiden. So zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Events „first swallow“, „first hand movement“ und „eyes open“.

3.5 DSA-Darstellung „female“ / „male“ und „responder“ / „non-responder“

DSA „female“ / „male“

Abbildung 19

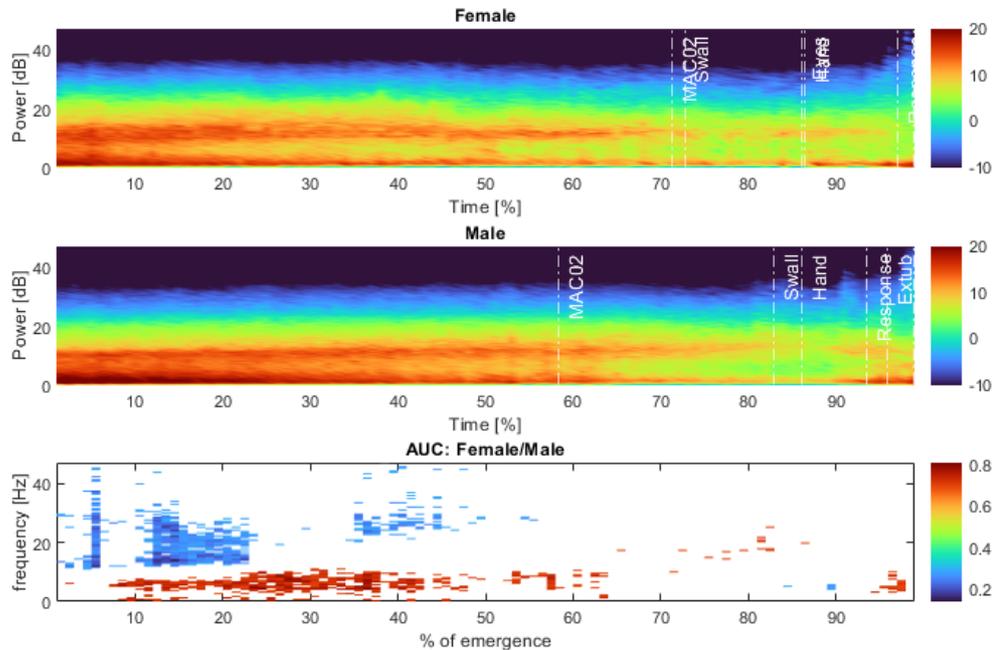


Abbildung 19 zeigt als Density Spectral Array (DSA) den Vergleich zwischen dem weiblichen und männlichen Patientenklientel. Die Leistung (Power in dB) wird gegen den zeitlichen Verlauf (% emergence) aufgetragen, wobei „AnEnd“ den Nullpunkt abbildet. Auch hier signalisieren das Alpha- und Deltaband (orange und rote Töne) einen tieferen Narkosegrad. Die letzte Grafik zeigt dabei für Männer eine vermehrte Deltaaktivität (rote Pixel), für Frauen eine erhöhte Aktivität im Beta-Bereich (blaue Pixel).

In Abbildung 19 zeigte sich wieder das charakteristische „Fading“ der Power-Bänder Alpha und Delta über die Zeit. Diese charakteristische Darstellung der Aufwachphase war für die weibliche und männliche Studienpopulation gleichermaßen nachweisbar. Die letzte Grafik wies in Form von Pixeln, die durch Auswertung der AUC-Unterschiede zustande kamen, Unterschiede zwischen dem männlichen und weiblichen Patientenklientel auf. Hierbei zeigte sich eine gehäufte Aktivität in den Frequenzbereichen 5 bis 10 Hz (Delta), dargestellt als rote Pixel im Zeitintervall zwischen 10 und 20% of emergence für die Männer. Im Bereich 10 bis 30 Hz (Beta) war während 5 und 20 % of emergence (blaue Pixel) eine gehäufte Aktivität für das weibliche Patientenklientel zu erkennen. Jeweilige Unterschiede waren vor allem zwischen den Events „AnEnd“ und „MAC 0,2“ zu detektieren. Ab dem klinischen Event „MAC 0,2“ und den darauffolgenden Events waren keine Unterschiede zwischen der weiblichen und männlichen Patientenpopulation zu verzeichnen.

Auch für die Gruppeneinteilung „responder“, „non-responder“ konnte das charakteristische Auslaufen der Alpha- und Deltabänder“ gezeigt werden (Abbildung 20). Allerdings waren hier

zu keinem Zeitpunkt in einem spezifischen Frequenzbereich Unterschiede zwischen den Gruppen zu erfassen.

DSA „responder“ / „non-responder“

Abbildung 20

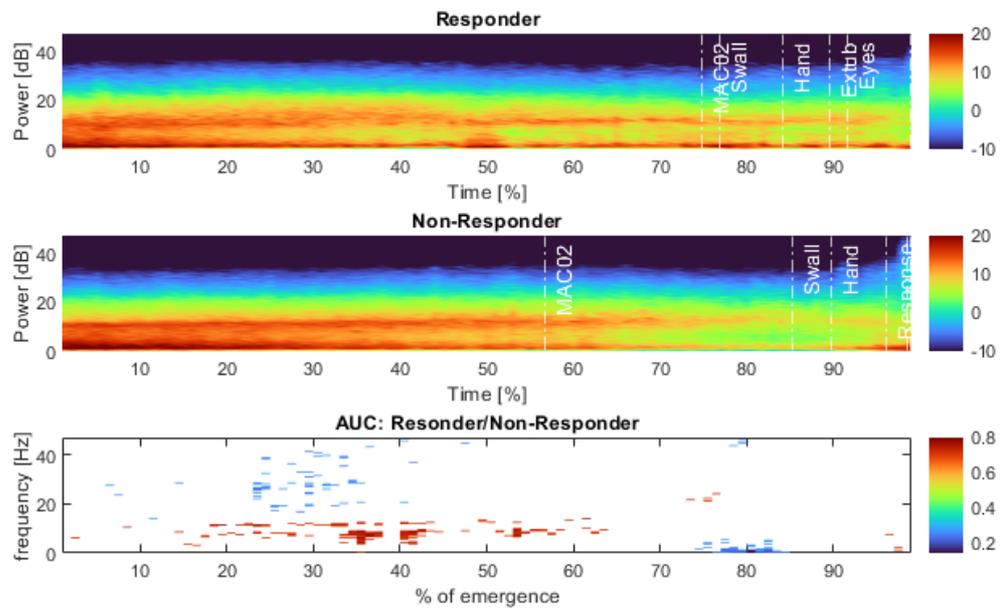


Abbildung 20 zeigt anhand einer DSA-Darstellung das Fading der Powerbänder Alpha und Delta für die Gruppen „responder“ und „non-responder“.

Zwischen dem Patientenkollektiv der „responder“ und „non-responder“ zeigen sich unter Berechnung der AUC keine deutlichen Unterschiede. Dies gilt sowohl für die Zeit zwischen den Events „AnEnd“ und „MAC 0,2“ als auch alle Folgevents.

4 DISKUSSION

Die Aufwachphase aus einer Allgemeinanästhesie stellt nach wie vor auch für erfahrene Anästhesist*innen einen nicht komplett voraussagbaren Verlauf dar. Im Gegensatz zur Einleitungs- und Aufrechterhaltungsphase einer Allgemeinanästhesie, ist das Wiedererlangen von Schutzreflexen und kognitiven Funktionen nicht genau vorhersagbar. Demnach sollte den klinischen Endpunkten und der zeitlichen Reihenfolge dieser Endpunkte während der Aufwachphase Beachtung geschenkt werden. Dadurch ließe sich die verminderte Kalkulierbarkeit reduzieren und ein Aufwachen aus der Allgemeinanästhesie als reproduzierbarer Ablauf darstellen.

In der Aufwachphase kann ein/e Anästhesist*in viel richtig, aber auch falsch machen; Laryngospasmus, inadäquate Schutzreflexe mit notwendiger Re-Intubation und postoperatives Delir sind hier nur als ein paar Negativbeispiele genannt, um die Auswirkungen einer „falschen“ Ausleitung zu signalisieren.

Nicht nur innerklinisch, sondern auch studienübergreifend könnte eine standardisierte, an klinischen Endpunkten orientierte Aufwachphase als vergleichbarer Ablauf gegenübergestellt werden.

Um einen strukturierten Ablauf darzustellen, analysierten wir das zeitliche Erreichen der klinischen Endpunkte für alle Patienten, weibliche und männliche Probanden, sowie für die Gruppe der „responder“ und „non-responder“. Außerdem durchleuchteten wir, ob eine gesetzte Reihenfolge der einzelnen Events ersichtlich war. In dieser Promotionsarbeit ordneten wir zusätzlich jedem klinischen Event die spektrale Leistung zu, um spezifische EEG-Muster für ein jeweiliges Event anhand einer spektralen Analyse der 6 frontalen EEG-Kanäle zu erfassen. Auch hier analysierten wir, ob ein geschlechterspezifischer Unterschied in der spektralen Leistung vorlag und ermittelten den gleichen Sachverhalt für die Gruppe der „responder“ und „non-responder“.

Abschließend zeichneten wir die Aufwachphase für Frauen und Männer, sowie für „responder“ und „non-responder“ im Zeitraum um die klinischen Events anhand der Density Spectral Array auf.

4.1 Density Spectral Array

Wie anhand der Darstellung der Density Spectral Array (DSA) für die gesamte Patientenpopulation zu erkennen war, zeigte sich das charakteristische „Fading“ des Delta- und Alphabandes über die Zeit; mit abnehmender Narkosetiefe war eine Zunahme der spektralen Power in den höheren Frequenzen zu verzeichnen. Diese spezifischen Zeichen charakterisieren

einen typischen Verlauf einer Aufwachphase aus einer Allgemeinanästhesie. So wurde schon in einigen Studien beschrieben, dass das Durchlaufen bestimmter EEG-Trajektorien in der Aufwachphase mit der Entstehung eines postoperativen Delirs korrelierte. Auch zeigte sich während tieferer Narkosegrade eine gehäufte Alphaaktivität vor allem bei jungen Patienten, während diese teilweise bei älteren Patienten reduziert war. Eine reduzierte Alphaaktivität deutete auf ein kognitiv älteres Gehirn hin und konnte häufiger mit postoperativ deliranten Zuständen in Verbindung gebracht werden. (Hesse et al. 2019), (Lutz et al. 2022)

Es zeigte sich, dass das Vorhandensein eines Delta- und Alphabandes und damit eine gehäufte Aktivität in den Frequenzbereichen 8 und 13 Hz (Alpha) und <1 Hz (Delta) einen tiefen und somit adäquaten Narkosegrad signalisieren. Anästhetika wie Propofol und Sevofluran erzeugen durch ihre spezifische zentralvenöse Wirkung vor allem im Bereich der frontalen EEG-Ableitungen die charakteristischen Alpha- und Deltaoszillationen. Auch ist ein noch ausgeprägtes Vorhandensein dieser Bänder während eines adäquaten Narkosegrades vor allem für ein junges Patientenkontinuum charakteristisch, während die Alpha- und Deltabänder vor allem mit zunehmendem Alter nicht mehr so ausgeprägt erscheinen. (Purdon et al. 2015) Mit abnehmender Narkosetiefe, d.h. in der Ausleitungsphase, laufen diese beiden Bänder aus und werden durch eine gehäufte Aktivität der höheren Frequenzen (15 bis 30 Hz) ersetzt.

Somit konnten wir anhand der Darstellung der DSA zeigen, dass die Aufwachphase dieser homogenen jungen Studienpopulation mit den schon zuvor beschriebenen Aufwachphasen im EEG vergleichbar ist und damit valide zu sein scheint.

4.2 Zeitlicher Vergleich

Im zeitlichen Vergleich der klinischen Events für alle 37 Patient*innen zeigte sich, dass vor allem der klinische Endpunkt MAC 0,2 mit zeitlicher Verzögerung erreicht wurde. Der erste Schluckversuch „first swallow“ war das nächste klinische Event, das zeitlich noch von den darauffolgenden klinischen Markern zu unterscheiden war. Events wie die erste Handbewegung („first hand movement“) und Augenöffnen („eyes open“) waren in ihrer zeitlichen Abfolge von einander kaum zu unterscheiden. Die letzten beiden Endpunkte wurden zeitlich wieder etwas verzögert erreicht, glichen sich allerdings in ihrem zeitlichen Durchlaufen. So war es auch nicht verwunderlich, dass bezüglich einer gesetzten Reihenfolge vor allem die Events hervortraten, die schon zuvor zeitlich verzögert erreicht worden waren. So konnte der Beginn mit dem Beenden der Anästhesiezufuhr („AnEnd“) festgelegt werden. Demnach zeigte sich eine gesetzte Reihenfolge für die Events MAC 0,2 (2. Stelle), „first swallow“ (3.Stelle) und „hand movement“ (4. Stelle). Für die übrigen Events wie „eyes open“, „Extubation“ und „first response to command“ war es schwieriger eine Reihenfolge festzulegen, da sie sich prozentual bezüglich ihrer Platzierungen kaum unterschieden. Hinzu kommt, dass der Zeitpunkt „Extubation“ kein rein

patientenabhängiges Ereignis darstellt. Ohne präzise festgelegte Kriterien, die zur Extubation erfüllt sein müssen, ist das „klinische Ereignis“ Extubation arbiträr und vom durchführenden Anästhesisten abhängig: im einen Fall mag die gerichtete Antwort auf Aufforderung ein Extubationskriterium gewesen sein, im anderen Fall mag die Extubation bei ausreichender Spontanatmung bereits schlafend erfolgt sein.

Folglich erscheint es nicht sinnvoll für die Reproduzierbarkeit der Aufwachphase aus einer Allgemeinanästhesie 7 Events festzusetzen. Vielmehr können zukünftig 4 sinnvolle Marker festgehalten und während Aufwachphasen analysiert werden. Anhand der vorher genannten Daten wären diese vier Marker das Ende der Anästhesiezufuhr („AnEnd“), das Erreichen des MAC 0,2, der erste Schluckversuch („first swallow“) sowie die erste Reaktion auf Aufforderung („first response to command“). Wir wählten die letzten beiden Endpunkte, da diese im anästhesiologischen Setting umsetzbar und von klinischer Relevanz sind. So ist es wichtig, dass ein Patient sowohl ausreichende Schutzreflexe aufzeigt als auch eine adäquate Reaktion auf verbale Kommandos signalisiert, die auf ein Wiedererlangen der kognitiven Funktionen rückschließen lässt.

Bei der Analyse des weiblichen und männlichen Patientenkontexts bezüglich des zeitlichen Erreichens der einzelnen klinischen Events fiel auf, dass vor allem das erste Event MAC 0,2 und die letzten klinischen Endpunkte „Extubation“ und „first response to command“ von der weiblichen Patientenpopulation später erreicht wurden. Auch die Gruppe der „responder“ durchlief alle klinischen Events mit zeitlicher Verzögerung. Es ist zu erwähnen, dass die 11 Personen, die eine Kontaktierbarkeit („responsiveness“) aufwiesen hauptsächlich Frauen (72,7%) waren. Auch wenn die Ergebnisse bezüglich des zeitlichen Erreichens der klinischen Endpunkte nicht signifikant waren, so zeichnete sich, wie in der ConsCIOUS 2-Studie, auch in dieser Promotionsarbeit ab, dass die Gruppe der „responder“ hauptsächlich weiblich und für diesen Anteil zeitliche Verzögerungen bezüglich des Erreichens der jeweiligen Events ersichtlich waren. (Lennertz et al. 2022)

Die Kontaktierbarkeit wurde mit Hilfe des isolierten Unterarmtests („isolated forearm technique“) gemessen und signalisierte einen Bewusstseinsgrad, wobei das inhaltlich Erlebte direkt abgefragt wurde und ein zeitgleiches Antworten des Patienten erlaubte (siehe dazu Punkt 1.5). Diese Patientengruppe, die eine Kontaktierbarkeit aufwies, umging die Wirkung der Anästhetika, die normalerweise Schlaf-Wach-Kerne, neuronale Schaltkreise im Hirnstamm, Thalamus und Kortex modulieren, um das Bewusstsein zu unterdrücken. (Mashour and Hudetz 2017)

Demnach war es nicht verwunderlich, dass genau dieses Patientenkontext die klinischen Endpunkte später erreichte. Eine Theorie ist sicherlich, dass größere Aufmerksamkeit auf diese Gruppe gerichtet und auf die initial gemessene Kontaktierbarkeit mit vermehrter Anästhetikazufuhr reagiert wurde. Eine andere Vermutung für das verzögerte Aufwachverhalten könnte im Bewusstseinsgrad selbst begründet liegen; wenn diese Patienten auf einem

durchgehend aktiviertem Bewusstseinsniveau in die Aufwachphase gelangten, konnte das Bewusstsein durch ein inadäquates Durchlaufen der EEG-Trajektorien verspätet wiedererlangt worden sein. (Hesse et al. 2019)

Eine Aussage über die Folgen dieser zeitlichen Verzögerung konnte nicht getroffen werden. Die Studien ConsCIOUS1 und -2 zeigten allerdings, dass die Gruppe der „responder“ eine erhöhte Vulnerabilität für das Entstehen eines postoperativen Delirs, vermehrtes postoperatives Zittern („Shivering“) und eine allgemeine Unzufriedenheit mit der postoperativen Schmerztherapie aufwies. (Lennertz et al. 2022) (Sanders et al. 2017)

Die zeitlichen Verzögerungen in Hinblick auf das Erreichen einzelner Events zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die Anzahl der Studienteilnehmer war mit insgesamt 37 Patient*innen limitiert. Zudem war vor allem der klinische Marker „Ende der Anästhesie“ („AnEnd“) nicht patientenspezifisch und wurde durch den/die Anästhesist*in festgelegt. Der Marker „MAC 0,2“ ließ sich streng genommen nur auf eine Narkoseaufrechterhaltung mit Sevofluran beziehen. Für eine total intravenöse Narkoseform (TIVA) mit der Aufrechterhaltung durch Propofol müssten andere plasmatische bzw. zentralvenöse Konzentrationseinheiten detektiert werden. Postoperative Screenings für Delir, Schmerzen oder Zufriedenheit wurden in dieser Promotionsarbeit nicht beleuchtet.

4.3 Vergleich der Powerspektren des EEGs

Während der spektralen Analyse der EEGs zu den klinischen Events fiel auf, dass sich vor allem Events tieferen Narkosegrades zu Events flacheren Narkosegrades signifikant unterschieden. So waren die klinischen Endpunkte „Ende der Anästhesie“ („AnEnd“) und MAC 0,2 zu den Markern „Extubation“ und „first response to command“ anhand ihrer spektralen EEG-Sequenz deutlich voneinander zu unterscheiden. Wie schon zuvor für das zeitliche Durchlaufen zu erkennen war, zeigten sich Unterschiede im spektralen EEG bei den Events, die auch zeitlich voneinander zu unterscheiden waren. Demnach waren MAC 0,2, „first swallow“, „Extubation“ und „first response to command“ auch in den spektralen EEG-Mustern gut voneinander zu separieren. Es muss hierbei betont werden, dass sich nicht nur Anfangs- und Endmarker, also vorhandene Narkosetiefe und wacherer Bewusstseinsgrad, voneinander differenzieren ließen, sondern auch ein Marker, der zwischen diesen Bewusstseinsgraden lag, sich als spektrale EEG-Sequenz hervorheben ließ. Theoretisch könnte man diese spezifischen spektralen EEG-Muster nutzen, um zusammen mit anderen Überwachungsparametern die aktuelle Phase während des Aufwachens zu ermitteln und den Ausleitungsverlauf in kleinere erkennbare Abschnitte zu gliedern. Somit würde man der Tatsache entgegenwirken, dass die Ausleitung aus einer Allgemeinanästhesie eine unstrukturierte und unkalkulierbare Phase in der Anästhesie bliebe.

Das Fehlen von Unterschieden in den spektralen Ansichten des EEGs zwischen dem weiblichen und männlichen Patientenkollektiv, sowie zwischen der Gruppe der „responder“ und „non-responder“ ließ darauf schließen, dass die spezifischen EEG-Sequenzen für die jeweiligen Events für alle Patient*innen gleich und somit adäquat vergleichbar waren. Somit konnten wir charakteristische spektrale EEG-Sequenzen gruppenübergreifend herausfiltern und eine Reproduzierbarkeit der Aufwachphase demonstrieren.

Wie schon zuvor in Punkt 5.2.1 beschrieben, bezogen sich die genannten Ergebnisse auf eine kleine Fallzahl von 37 Patient*innen. Um die signifikanten Unterschiede zu unterstreichen, müssten größer angelegte Studien folgen. Es wurde nur auf Gruppenunterschiede zwischen Frauen und Männern, wie auch zwischen „respondern und „non-respondern“ eingegangen. Zukünftig könnte man durch die Analyse substanzspezifischer und anderer demographischer Unterschiede die Aussage über eine Reproduzierbarkeit der Aufwachphase anhand klinischer Endpunkte erweitern. Zudem wurden vorwiegend die spektralen EEG-Sequenzen während eines Zeitraums von 30 Sekunden vor und 30 Sekunden nach dem jeweiligen klinischen Event beleuchtet. Für weitere Aussagen bezüglich der Aufwachphase könnten längere Zeitsequenzen analysiert werden.

4.4 DSA: Vergleich zwischen Frauen und Männern

Wie schon unter Punkt 5.1 beschrieben, spiegelte die Darstellung der DSA für alle Patient*innen eine valide, durch mehrere Studien belegte, Aufwachphase wider. Entscheidend erschien in dieser Promotionsarbeit die Betrachtung der DSA für Frauen und Männer. Während Männer zwischen den klinischen Endpunkten „Anästhesie Ende“ („AnEnd“) und MAC 0,2 deutlich vermehrte Aktivität in den niedrigen Frequenzen (0-10 Hz) aufwiesen, präsentierte sich der weibliche Anteil in diesem Abschnitt schon aktivierter und zeigte vermehrt Aktivitäten in höheren Frequenzen (10-20 Hz). Diese Beobachtungen machten zuvor auch schon andere Studien. So zeigte sich bei Frauen ein deutlich erhöhter Propofolverbrauch während der Narkoseaufrechterhaltung und von dem Ende der Anästhesiezufuhr bis zur Extubation eine deutlich kürzere Aufwachzeit als bei den männlichen Probanden. (Haensch et al. 2009) (Wilhelm et al. 2005) Unsere Beobachtung über eine vermehrte Aktivität der höheren Frequenzen des weiblichen Patientenkontexts würde dies unterstützen. Allerdings ermittelten wir im zeitlichen Durchlaufen der klinischen Events eine zeitliche Verzögerung für den weiblichen Anteil der Probanden. Dies könnte man dadurch erklären, dass in unserem Fall die erhöhte Aktivität der Probandinnen im EEG registriert und mit einer Vertiefung der Narkose reagiert wurde. Es ist aber eventuell auch der Tatsache geschuldet, dass die meisten Patient*innen, die eine Kontaktierbarkeit aufwiesen, Frauen waren und deshalb dieser Patientenanteil eine verlängerte, (inadäquate) Aufwachphase zeigte, in der DSA sich allerdings trotzdem aktivierter präsentierte. So würden wir uns wieder den Ergebnissen der

ConsCIOUS2-Studie anschließen. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass auch während der Aufwachphase explizit geschlechterspezifische Unterschiede im EEG detektiert werden müssen. Somit könnte das Erfassen geschlechterspezifischer EEG-Muster während klinischer Events helfen, ein abruptes Aufwachen und damit ein Durchlaufen ungünstiger EEG-Trajektorien mit gehäuftem Auftreten eines postoperativen Delirs vorherzusagen. (Hesse et al. 2019)

4.5 Ausblick

Um das Aufwachen aus einer Allgemeinanästhesie als strukturierte, reproduzierbare Phase zu etablieren, müssen weitere Studien folgen, um anhand eines größeren Patientenkollektivs die durch diese Arbeit ermittelten vier klinischen Endpunkte auf ihre Reproduzierbarkeit zu prüfen. Zudem sollten weitere Messungen während der Aufwachphase folgen, die geschlechterspezifische Unterschiede, Parameter wie Co-Morbiditäten und Vormedikation sowie zusätzlich demographische Unterschiede berücksichtigen und den Sachverhalt eines verzögerten Aufwachverhaltens prüfen. Zusätzlich können weitere Folgestudien substanzspezifische Unterschiede durch ein Erfassen spezifischer EEG-Sequenzen zu den jeweiligen Endpunkten beleuchten. (Kreuzer et al. 2022)

Eine Messung der effektiven Wirkkonzentration von Propofol analog zur Messung von MAC 0,2 Vol % für Sevofluran erscheint sinnvoll, um das Abklingen verschiedener Anästhetika während der Aufwachphase zu ermitteln und eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Hierfür stellt eine Messung der Propofolkonzentration im Effektkompartiment (ZNS) mit Hilfe von „Target-Controlled-Infusion“-Spritzenpumpen (TCI) eine Möglichkeit dar.

Ferner müsste in zukünftigen Studien der Einfluss des Opioids untersucht werden. So erscheint es sinnvoll vor allem in der Ausleitungsphase zu ermitteln, wann und wieviel Opioid verabreicht bzw. bei kontinuierlicher Gabe die Zufuhr beendet wurde. Da gerade die Wirkung der Opioide Einfluss auf die Atemtätigkeit und Schutzreflexe besitzt, müsste der Effekt des Opioids zusätzlich zur Wirkung des Hypnotikums geprüft werden.

Anhand der detektierten EEG-Muster könnte man demnach prozentuale Angaben treffen, wie weit entfernt der Patient von einem wachen Bewusstseinsgrad („first response to command“) ist. Außerdem erscheint es sinnvoll zukünftig das postoperative Outcome durch Erheben geeigneter postoperativer Screenings zu ermitteln und dieses in einen Zusammenhang zu einem verzögerten Erreichen klinischer Events und spezifischen EEG-Sequenzen zu bringen.

Ob die aktuellen Narkosetiefenmonitore die spezifischen spektralen EEG-Sequenzen abbilden können, müssen weitere Studien klären. Die Unterschiede zwischen Events eines tieferen Narkosegrads, die einen typischen Alpha-Peak und langsame, synchrone Frequenzen aufweisen und Events eines flacheren Narkosegrads mit schnellen, desynchronen Frequenzen sollten auch Narkosetiefenmonitore erfassen können. Da in dieser Promotionsarbeit die sechs frontalen EEG-

Kanäle ausgewertet wurden, scheint es plausibel, dass auch ein Narkosetiefemonitor diese spezifischen EEG-Muster detektieren kann.

Folglich könnten die im Roh-EEG ermittelten Sequenzen in einen Narkosetiefemonitor zurückgespielt werden, um zu zeigen, dass die spezifischen Muster zu den jeweiligen klinischen Endpunkten auch ein Narkosetiefemonitor erfassen kann.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das Aufwachen aus einer Allgemeinanästhesie stellt trotz umfassender Überwachungsmöglichkeiten und trotz eines ausreichend hohen anästhesiologischen Ausbildungsgrades eine unkalkulierbare, oft unstrukturierte Phase dar. Zudem ist dieser Ablauf durch Bestimmung unterschiedlicher klinischer Marker, Bewegungsartefakte im Neuromonitoring und durch eine Inhomogenität des Patientenkollektivs schwer reproduzierbar. Um diese Ausleitungs- und somit Aufwachphase als einen vergleichbaren, einheitlichen Ablauf zu etablieren, filterten wir aus ursprünglich 7 klinischen Endpunkten 4 Events heraus, die sich durch ihre Abfolge, ihr zeitliches Durchlaufen und spezifischer EEG-Sequenzen hervorhoben. So wurden die klinischen Endpunkte „MAC 0,2“, „first swallow“ und „first response to command“ anhand des zeitlich verzögerten Erreichens und der klinischen Relevanz herausgefiltert. Es zeigte sich, dass ab der Beendigung der Anästhesiezufuhr die Endpunkte meist in gesetzter Reihenfolge und mit einer zeitlichen Verzögerung erreicht wurden, während sich Events mit schneller zeitlicher Abfolge in Reihenfolge und Zeit nicht voneinander unterschieden („hand movement“, „eyes open“). Dieser Sachverhalt konnte zwischen dem weiblichen und männlichen Patientenklientel, wie auch zwischen Patient*innen mit und ohne Kontaktierbarkeit gezeigt werden. Auch hier kristallisierten sich zuvor genannte Endpunkte durch ihre zeitliche Verzögerung heraus und waren von den schnell aufeinanderfolgenden Events gut abgrenzbar. Wies man diesen klinischen Events spektrale EEG-Muster zu, so unterschieden sich vor allem Events tieferen Narkosegrades von solchen mit flacherem Narkosegrad. Diese Unterschiede waren mit Zunahme eines flachen Narkosestadiums in einem niedrigen und höheren Frequenzbereich signifikant. Die schon zuvor genannten klinischen Endpunkte waren auch anhand ihrer spektralen Leistung deutlich von schnell aufeinanderfolgenden Events zu unterscheiden. Dies korrelierte mit den Ergebnissen über das zeitliche Erreichen dieser Endpunkte. Demzufolge konnten besagten klinischen Events charakteristische EEG-Sequenzen zugeordnet werden.

Die fehlenden Unterschiede in der spektralen Leistung zwischen Frauen und Männern, sowie „responder“ und „non-responder“ signalisierten, dass spezifische EEG-Muster während der klinischen Events auch gruppenübergreifend existierten und es nicht innerhalb eines Gruppengefüges zu Abweichungen kam. Diese Ergebnisse steigerten die Reproduzierbarkeit der Aufwachphase.

Die Aufwachphase für alle Patient*innen, dargestellt als Density Spectral Array, konnte verglichen mit in anderen Studien ähnlich gemessenen Aufwachphasen als valides Aufwachen aus einer Allgemeinanästhesie angesehen werden.

Es zeigte sich, dass sich der weibliche Patientenanteil auch schon vor Events mit einem flacheren Narkosegrad in der spektralen EEG-Analyse aktivierter präsentierte. Ob diese Tatsache durch einen erhöhten Anästhetikaverbrauch bei Frauen oder durch ihre häufiger registrierte Kontaktierbarkeit zu erklären ist, muss durch nachfolgende Studien analysiert werden. Dementsprechend müssten zukünftig die vier klinischen Endpunkte, die in dieser Promotionsarbeit detektiert werden konnten, auf ihre Relevanz für eine Reproduzierbarkeit der Aufwachphase geprüft werden. Ferner sollten die klinischen Events auf weitere demographische und substanzspezifische Unterschiede analysiert werden.

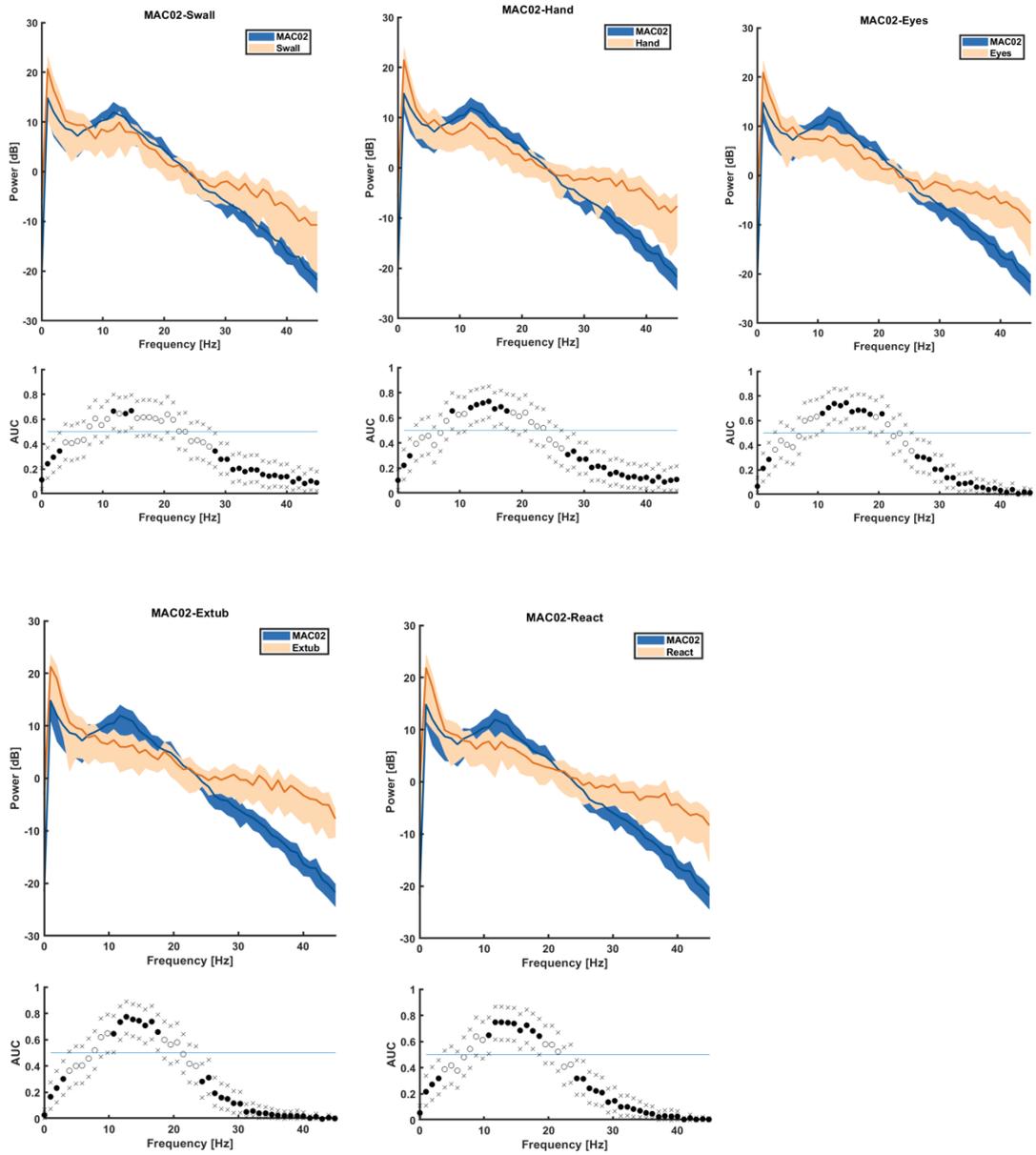
6 TABELLENVERZEICHNIS

1. Unterschiedliche MAC-Werte für einen 40-jährige Menschen	6
2. Dauer (in Minuten) bis zum Erreichen der jeweiligen klinischen Endpunkte	35
3. Vergleich des zeitlichen Erreichens jedes einzelnen klinischer Events für das weibliche und männliche Patientenklientel	36
4. Vergleich des zeitlichen Erreichens klinischer Events zwischen „responder“ und „non-responder“	38
5. Unterschiede der spektralen Analyse der einzelnen Events zu einander	46

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

1. EEG-Aufzeichnungen der Frequenzen (Wilhelm and Kreuer 2003)	12
2. Elektrodenanordnung nach dem 10-20-System	13
3. Zerlegung des Roh-EEG-Signals in Frequenzkomponenten (Schädle 2002)	14
4. Darstellung der Amplitudenspektren gegenüber der Frequenz dargestellt	14
5. Darstellung eines wachen, tieferen und sehr tiefen Narkosegrads	16
6. Kommandos vor und nach Intubation für die randomisierte Gruppe A	24
7. Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)	26
8. Anordnung der EEG-Oberflächenelektroden	27
9. Originalvorlage der ConsCIOUS2-Studie zur Dokumentation der Zeit	28
10. Darstellung der Studienpopulation	31
11. Density Spectral Array (DSA) über die Zeit	32
12. Darstellung der Rangfolge der klinischen events	34
13. Zeitliches Erreichen der klinischen Events für alle Patient*innen	36
14. Boxplot für zeitliche Verzögerungen klinischer Endpunkte	39
15. Spektrale Analyse: Vergleich AnEnd und Extubation	41
16. Vergleich MAC 0,2 zu Swallow	43
17. Spektrale Verläufe schnell aufeinander folgender Events	44
18. Vergleich Frauen/Männer und Responder/Nicht-Responder	45
19. Density Spectral Array (DSA): Geschlechtsvergleich im Zeitverlauf	47
20. Density Spectral Array (DSA): Responder/Nicht-Responder im Zeitverlauf	48

8 APPENDIX



9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<i>ASA:</i>	American Society of Anesthesiologists
<i>Awareness:</i>	intraoperative Wachheit
<i>BMI:</i>	Body Mass Index
<i>Connected consciousness:</i>	Bewusstsein mit Verbindung zur Außenwelt
<i>DSA:</i>	Density Spectral Array
<i>EEG:</i>	Elektroenzephalografie
<i>Hz:</i>	Herz
<i>IFT:</i>	Isolated Forearm Technique
<i>I.v.:</i>	Intravenös
<i>MAC:</i>	Mittlere Alveoläre Konzentration
<i>M.:</i>	Musculus
<i>N₂O:</i>	Lachgas
<i>N.:</i>	Nervus
<i>Responsiveness:</i>	Kontaktierbarkeit
<i>SEF:</i>	Spektrale Eckfrequenz
<i>TCI:</i>	Target-Controlled Infusion
<i>TIVA:</i>	Total Intravenöse Anästhesie
<i>TOF:</i>	Train-Of-Four
<i>Vol%:</i>	Volumen %

10 DANKSAGUNG

Von ganzem Herzen möchte ich meinen Eltern, Irene und Endrik Ernst, für Ihre unermüdliche Unterstützung, Motivation und konstruktive Kritik danken.

Mein ausdrücklicher Dank geht außerdem an meinen Doktorvater, Herr Prof. Schneider, der die klinische Studie ConsCIOUS2 initiiert und ermöglicht hat und mir mit Seiner fachlichen Kompetenz zur Seite stand.

Außerdem danke ich Herrn Dr. Kreuzer und Herrn Ostertag, die mir Tag und Nacht bei Fragen jeglicher Art zur Verfügung standen und mich stets durch ihr Wissen unterstützt und motiviert haben.

Zudem möchte ich mich bei dem Studienteam mit unseren Study-Nurses herzlichen bedanken, da nur in Teamarbeit Patientenrekrutierung und -aufklärung, sowie die Durchführung der klinischen Studie und das postoperative Management möglich waren.

11 LITERATURVERZEICHNIS

- Akeju, Oluwaseun, M Brandon Westover, Kara J Pavone, Aaron L Sampson, Katharine E Hartnack, Emery N Brown, and Patrick L Purdon. 2014. 'Effects of sevoflurane and propofol on frontal electroencephalogram power and coherence', *Anesthesiology*, 121: 990-98.
- Alkire, M. T., A. G. Hudetz, and G. Tononi. 2008. 'Consciousness and anesthesia', *Science*, 322: 876-80.
- Bischoff, P., and I. Rundshagen. 2011. 'Awareness under general anesthesia', *Dtsch Arztebl Int*, 108: 1-7.
- Bonhomme, Vincent, Cécile Staquet, Javier Montupil, Aline Defresne, Murielle Kirsch, Charlotte Martial, Audrey Vanhauzenhuysse, Camille Chatelle, Stephen Karl Larroque, and Federico Raimondo. 2019. 'General anesthesia: a probe to explore consciousness', *Frontiers in Systems Neuroscience*, 13: 36.
- Breckenridge, J. L., and A. R. Aitkenhead. 1983. 'Awareness during anaesthesia: a review', *Ann R Coll Surg Engl*, 65: 93-6.
- Brown, Emery N, Ralph Lydic, and Nicholas D Schiff. 2010. 'General anesthesia, sleep, and coma', *New England Journal of Medicine*, 363: 2638-50.
- Bruhn, J, H Röpcke, and T Bouillon. 2002. 'Target-Controlled Infusion (TCI): Die Verabreichung intravenöser Anästhetika mit computergesteuerten Spritzenpumpen (CME 9/02)', *CME*, 9: 02.
- Bruhn, J., H. Röpcke, B. Rehberg, T. Bouillon, and A. Hoefft. 2000. 'Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect', *Anesthesiology*, 93: 981-5.

- Campagna, J. A., K. W. Miller, and S. A. Forman. 2003. 'Mechanisms of actions of inhaled anesthetics', *N Engl J Med*, 348: 2110-24.
- Cascella, M., S. Bimonte, and M. R. Muzio. 2018. 'Towards a better understanding of anesthesia emergence mechanisms: Research and clinical implications', *World J Methodol*, 8: 9-16.
- Chander, Divya, Paul S. García, Jono N. MacColl, Sam Illing, and Jamie W. Sleigh. 2014. 'Electroencephalographic Variation during End Maintenance and Emergence from Surgical Anesthesia', *PLOS ONE*, 9: e106291.
- Daundlerer, M., and D. Schwender. 2001. 'Messung der Narkosetiefe, Awareness und EEG', *Der Anaesthesist*, 50: 231-41.
- EGER, II EL. 1965. 'Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency', *Anesthesiology*, 26: 756-63.
- Errando, C. L., J. C. Sigl, M. Robles, E. Calabuig, J. García, F. Arocas, R. Higuera, E. Del Rosario, D. López, C. M. Peiró, J. L. Soriano, S. Chaves, F. Gil, and R. García-Aguado. 2008. 'Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients', *Br J Anaesth*, 101: 178-85.
- Feyissa, A. M., and W. O. Tatum. 2019. 'Adult EEG', *Handb Clin Neurol*, 160: 103-24.
- Fleischmann, A., S. Pilge, T. Kiel, S. Kratzer, G. Schneider, and M. Kreuzer. 2018. 'Substance-Specific Differences in Human Electroencephalographic Burst Suppression Patterns', *Front Hum Neurosci*, 12: 368.
- Garcia, Paul S, Scott E Kolesky, and Andrew Jenkins. 2010. 'General anesthetic actions on GABAA receptors', *Current neuropharmacology*, 8: 2.

- Ghoneim, M. M., R. I. Block, M. Haffarnan, and M. J. Mathews. 2009. 'Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature', *Anesth Analg*, 108: 527-35.
- Glass, Peter S., Marc Bloom, Lee Kears, Carl Rosow, Peter Sebel, and Paul Manberg. 1997. 'Bispectral Analysis Measures Sedation and Memory Effects of Propofol, Midazolam, Isoflurane, and Alfentanil in Healthy Volunteers ', *Anesthesiology*, 86: 836-47.
- Haensch, Klaus, Arthur Schultz, Terence Krauß, Ulrich Grouven, and Barbara Schultz. 2009. 'Women need more propofol than men during EEG-monitored total intravenous anaesthesia / Frauen benötigen mehr Propofol als Männer während EEG-überwachter total-intravenöser Anästhesie', 54: 76-82.
- Heller, AR, and JB Brückner. 2009. "Update Inhalationsanästhesie." In *InDeutscher Anästhesie Kongress (DAC)*.
- Hemmings, Hugh C, Myles H Akabas, Peter A Goldstein, James R Trudell, Beverley A Orser, and Neil L Harrison. 2005. 'Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action', *Trends in pharmacological sciences*, 26: 503-10.
- Hentschke, Harald, and Maik C Stüttgen. 2011. 'Computation of measures of effect size for neuroscience data sets', *European Journal of Neuroscience*, 34: 1887-94.
- Hesse, S., M. Kreuzer, D. Hight, A. Gaskell, P. Devari, D. Singh, N. B. Taylor, M. K. Whalin, S. Lee, J. W. Sleight, and P. S. García. 2019. 'Association of electroencephalogram trajectories during emergence from anaesthesia with delirium in the postanesthesia care unit: an early sign of postoperative complications', *British Journal of Anaesthesia*, 122: 622-34.
- İnce, Rümeyza, Saliha Seda Adanır, and Fatma Sevmez. 2021. 'The inventor of electroencephalography (EEG): Hans Berger (1873–1941)', *Child's Nervous System*, 37: 2723-24.

- Karow, Thomas, and Ruth Lang-Roth. 2019. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2021* (Verlag Thomas Karow).
- Klem, GH, HO Lüders, HH Jasper, and C Elger. 1961. 'The ten twenty electrode system: international federation of societies for electroencephalography and clinical neurophysiology', *American J. EEG Technol*, 1: 13-19.
- Kreuer, S, J Bruhn, W Wilhelm, and T Bouillon. 2007. 'Pharmakokinetische/pharmakodynamische Modelle für Inhalationsanästhetika', *Der Anaesthetist*, 56: 538-56.
- Kreuzer, Matthias, Tobias Kiel, Leonie Ernst, Marlene Lipp, Gerhard Schneider, and Stefanie Pilge. 2022. 'Evaluation of Anesthetic Specific EEG Dynamics during State Transitions between Loss and Return of Responsiveness', *Brain Sciences*, 12: 37.
- Kreuzer, Matthias, Matthew A Stern, Darren Hight, Sebastian Berger, Gerhard Schneider, James W Sleight, and Paul S García. 2020. 'Spectral and entropic features are altered by age in the electroencephalogram in patients under sevoflurane anesthesia', *Anesthesiology*, 132: 1003-16.
- Lennertz, R., K. O. Pryor, A. Raz, M. Parker, V. Bonhomme, P. Schuller, G. Schneider, M. Moore, M. Coburn, J. C. Root, J. M. Emerson, A. L. Hohmann, H. Azaria, N. Golomb, A. Defresne, J. Montupil, S. Pilge, D. P. Obert, H. van Waart, M. Seretny, R. Rossaint, A. Kowark, A. Blair, B. Krause, A. Proekt, M. Kelz, J. Sleight, A. Gaskell, and R. D. Sanders. 2022. 'Connected consciousness after tracheal intubation in young adults: an international multicentre cohort study', *Br J Anaesth*.
- Li, C. L., and H. Jasper. 1953. 'Microelectrode studies of the electrical activity of the cerebral cortex in the cat', *J Physiol*, 121: 117-40.

- Loomis, Alfred L, E Newton Harvey, and Garret A Hobart. 1937. 'Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials', *Journal of experimental psychology*, 21: 127.
- Lugli, Andrea Kopp, Charles Spencer Yost, and Christoph H Kindler. 2009. 'Anaesthetic mechanisms: update on the challenge of unravelling the mystery of anaesthesia', *European journal of anaesthesiology*, 26: 807.
- Lutz, Rieke, Claudia Müller, Srdjan Dragovic, Frederick Schneider, Katharina Ribbe, Malte Anders, Sebastian Schmid, Paul S. García, Gerhard Schneider, Matthias Kreuzer, and Stephan Kratzer. 2022. 'The absence of dominant alpha-oscillatory EEG activity during emergence from delta-dominant anesthesia predicts neurocognitive impairment- results from a prospective observational trial', *Journal of Clinical Anesthesia*, 82: 110949.
- Ma, O., A. Z. Crepeau, A. Dutta, and D. W. Bliss. 2020. 'Anticipating Postoperative Delirium During Burst Suppression Using Electroencephalography', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 67: 2659-68.
- Mandrekar, Jayawant N. 2010. 'Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment', *Journal of Thoracic Oncology*, 5: 1315-16.
- Mashour, G. A., and A. G. Hudetz. 2017. 'Bottom-Up and Top-Down Mechanisms of General Anesthetics Modulate Different Dimensions of Consciousness', *Front Neural Circuits*, 11: 44.
- Mees, Lukas, Jonathan Fidler, Matthias Kreuzer, Jieming Fu, Mabelle T. Pardue, and Paul S. García. 2018. 'Faster emergence behavior from ketamine/xylazine anesthesia with atipamezole versus yohimbine', *PLOS ONE*, 13: e0199087.
- Morley, Andrew, Lizzie Hill, and AG Kaditis. 2016. '10-20 system EEG Placement', *Eur. Respir. Soc*: 34.

- Musizza, B., and S. Ribaric. 2010. 'Monitoring the depth of anaesthesia', *Sensors (Basel)*, 10: 10896-935.
- Nelson, L. E., T. Z. Guo, J. Lu, C. B. Saper, N. P. Franks, and M. Maze. 2002. 'The sedative component of anesthesia is mediated by GABAA receptors in an endogenous sleep pathway', *Nature Neuroscience*, 5: 979-84.
- Pandit, J. J., I. F. Russell, and M. Wang. 2015. 'Interpretations of responses using the isolated forearm technique in general anaesthesia: a debate', *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 115: i32-i45.
- Pritchard, Walter s, and Dennis w Duke. 1992. 'Measuring chaos in the brain: a tutorial review of nonlinear dynamical EEG analysis', *International Journal of Neuroscience*, 67: 31-80.
- Pryor, Kane O., and Robert A. Veselis. 2017. 'Isolated Forearm Test: Replicated, Relevant, and Unexplained', *Anesthesiology*, 126: 202-04.
- Punjasawadwong, Y., W. Chau-In, M. Laopaiboon, S. Punjasawadwong, and P. Pin-On. 2018. 'Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults', *Cochrane Database Syst Rev*, 5: Cd011283.
- Punjasawadwong, Y., A. Phongchiewboon, and N. Bunchungmongkol. 2014. 'Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery', *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Purdon, P. L., K. J. Pavone, O. Akeju, A. C. Smith, A. L. Sampson, J. Lee, D. W. Zhou, K. Solt, and E. N. Brown. 2015. 'The Ageing Brain: Age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia', *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 115: i46-i57.

- Rampil, Ira J. 1998a. 'A primer for EEG signal processing in anesthesia', *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 89: 980-1002.
- Rampil, Ira J. 1998b. 'A Primer for EEG Signal Processing in Anesthesia', *Anesthesiology*, 89: 980-1002.
- Roewer, Norbert, and Holger Thiel. 2010. *Taschenatlas der Anästhesie* (Georg Thieme Verlag).
- Rudolph, Uwe, and Bernd Antkowiak. 2004. 'Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics', *Nature Reviews Neuroscience*, 5: 709-20.
- Russell, I. F. 2013. 'Fourteen fallacies about the isolated forearm technique, and its place in modern anaesthesia', *Anaesthesia*, 68: 677-81.
- Sanders, R. D., A. Gaskell, and J. Sleigh. 2018. 'Can use of frontal EEG monitoring increase intraoperative connected consciousness?', *British Journal of Anaesthesia*, 121: 191-93.
- Sanders, R. D., G. Tononi, S. Laureys, and J. W. Sleigh. 2012. 'Unresponsiveness \neq unconsciousness', *Anesthesiology*, 116: 946-59.
- Sanders, Robert D., Amy Gaskell, Aeyal Raz, Joel Winders, Ana Stevanovic, Rolf Rossaint, Christina Boncyk, Aline Defresne, Gabriel Tran, Seth Tasbihgou, Sascha Meier, Phillip E. Vlisides, Hussein Fardous, Aaron Hess, Rebecca M. Bauer, Anthony Absalom, George A. Mashour, Vincent Bonhomme, Mark Coburn, and Jamie Sleigh. 2017. 'Incidence of Connected Consciousness after Tracheal Intubation: A Prospective, International, Multicenter Cohort Study of the Isolated Forearm Technique', *Anesthesiology*, 126: 214-22.
- Sanders, Robert D., Giulio Tononi, Steven Laureys, Jamie W. Sleigh, and David S. Warner. 2012. 'Unresponsiveness \neq Unconsciousness', *Anesthesiology*, 116: 946-59.

- Schädle, Bertram. 2002. 'Der Einfluss verschiedener TIVA-Verfahren auf die neurophysiologischen Parameter bispektraler Index und spektrale Eckfrequenz unter besonderer Berücksichtigung potentieller Awareness-Phasen'.
- Schmid, Ronald G., and Werner S. Tirsch. 1995. 'Neurophysiologische Grundlagen des EEG.' in Ronald G. Schmid and Werner S. Tirsch (eds.), *Klinische Elektroenzephalographie des Kindes- und Jugendalters: Ein Atlas der EEG-Aktivität: Altersbezogene Normkurven und Pathologie* (Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg).
- Schmidt, GN, J Müller, and P Bischoff. 2008. 'Messung der narkosetiefe', *Der Anaesthetist*, 57: 9-36.
- Schmidt, Gunter N, Petra Bischoff, Thomas Standl, Angelika Hellstern, Olaf Teuber, and Jochen Schulte am Esch. 2004. 'Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index® monitor during propofol–remifentanyl anesthesia', *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 101: 1283-90.
- Schultz, B, S Kreuer, W Wilhelm, U Grouven, and A Schultz. 2003. 'Der Narcotrend®-Monitor', *Der Anaesthetist*, 52: 1143-48.
- Shanker, A., J. H. Abel, G. Schamberg, and E. N. Brown. 2021. 'Etiology of Burst Suppression EEG Patterns', *Front Psychol*, 12: 673529.
- Solt, Ken. 2012. 'General Anesthesia: Activating a Sleep Switch?', *Current Biology*, 22: R918-R19.
- Solt, Ken, and Stuart A Forman. 2007. 'Correlating the clinical actions and molecular mechanisms of general anesthetics', *Current Opinion in Anesthesiology*, 20: 300-06.

- Sonner, James M, Joseph F Antognini, Robert C Dutton, Pamela Flood, Andrew T Gray, R Adron Harris, Gregg E Homanics, Joan Kendig, Beverley Orser, and Douglas E Raines. 2003. 'Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration', *Anesthesia & Analgesia*, 97: 718-40.
- Steriade, Mircea. 2004. 'Acetylcholine systems and rhythmic activities during the waking–sleep cycle.' in, *Progress in Brain Research* (Elsevier).
- Teig, Magnus K, Anthony G Hudetz, and George A Mashour. 2012. 'Consciousness and Anesthesia: An Update for the Clinician', *Advances in anesthesia*, 30: 13-27.
- Tunstall, M. E. 1977. 'Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section', *Br Med J*, 1: 1321.
- Viertio-Oja, H, V Maja, M Sarkela, P Talja, N Tenkanen, H Tolvanen-Laakso, M Paloheimo, A Vakkuri, A Yli-Hankala, and P Merilainen. 2004. 'Description of the Entropytm algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 tm Entropy Module', *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 48: 154-61.
- Von Elm, Erik, Douglas G Altman, Matthias Egger, Stuart J Pocock, Peter C Gøtzsche, Jan P Vandembroucke, and Strobe Initiative. 2014. 'The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies', *International journal of surgery*, 12: 1495-99.
- Wallenborn, J, and Evozierte Potentiale–Bispectral. 2012. 'Neurophysiological monitoring in clinical anaesthesia', *Anästhesiologie und Intensivmedizin*, 53: 151-67.
- Wang, Yubo, Chenghao Wan, Yun Zhang, Yu Zhou, Haidong Wang, Fei Yan, Dawei Song, Ruini Du, Qiang Wang, and Liyu Huang. 2021. 'Detecting Connected Consciousness During Propofol-Induced Anesthesia Using EEG Based Brain Decoding', *International Journal of Neural Systems*, 31: 2150021.

White, David. 2003. 'Uses of MAC', *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 91: 167-69.

Wilhelm, W, and S Kreuer. 2003. 'Das interpretierte EEG als Überwachungsverfahren in der Anesthesiologie', *Anästhesiologie und Intensivmedizin*: 8-16.

Wilhelm, W., H. Buchinger, A. Biedler, S. Altmann, R. Larsen, and S. Kreuer. 2005. 'Einfluss des Geschlechts auf Propofolverbrauch und Aufwachzeiten bei standardisierter Anästhesietiefe', *Der Anaesthesist*, 54: 567-74.

Zschocke, Stephan, and Hans-Christian Hansen. 2012. 'Entstehungsmechanismen des EEG.' in Stephan Zschocke and Hans-Christian Hansen (eds.), *Klinische Elektroenzephalographie* (Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg).