

Aus der Abteilung für Anästhesiologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. M. Georgieff

**Prädiktive Wertigkeit von bispektralem Index und akustisch evozierten
Potentialen zur Überwachung der Narkosetiefe**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Universität Ulm

Werner Doblanki

Mering

2004

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: PD Dr. Stefan Schraag

2. Berichterstatter: PD Dr. Gregor Antoniadis

Tag der Promotion: 21.01.2005

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	Seite 5
1.1 Einführung	5
1.2 Das EEG	6
1.3 Fragestellung	7
2. Material und Methoden	8
2.1 Material	8
2.2 Methoden	15
3. Ergebnisse	21
3.1 Patientenkollektiv	21
3.2 Narkose-/Op-Daten	21
3.3 Patientenreaktionen und perioperative Beobachtungen	22
3.4 Vergleich der Narkosegasgruppen	24
3.5 Gegenüberstellung von BIS und AEPi	37
3.6 Veränderungen durch den Delay im Algorithmus	42
3.7 Ergebnisse der postoperativen Patientenbefragung	47
4. Diskussion	49
4.1 Methodik	50
4.2 Zuverlässigkeit der Messverfahren	52
4.3 Vergleich der Narkosegasgruppen	55
4.4 Unterschiede im Vergleich der beiden Messverfahren	56
4.5 Schlussfolgerung	57
5. Zusammenfassung	59
6. Literatur	61

Abkürzungsverzeichnis:

AAI	A-Line Autoregressive Index (Narkosetiefen-Monitor basierend auf akustisch evozierten Potentialen)
AEPi	Akustisch Evozierte Potentiale Index
AEP's	Akustisch Evozierte Potentiale
ASA	American Society of Anesthesiologists
BAEP	Brainstem auditory evoked potentials
BIS	Bispektraler Index
BSR	Burst suppression rate
CMR	Cerebral Metabolic Rate (Hirnstoffwechsel-Rate)
EEG	Electroencephalogram
FDA	Food and Drug Administration
LAS	Level of Arousal Score
LLAEP	Long Latency Auditory Evoked Potentials
LOC	Loss Of Consciousness
MLAEP	Medium Latency Auditory Evoked Potentials
MZP	Messzeitpunkt
OAAS	Observers Assessment of Alertness-Sedation (Fragebogen zur Beurteilung der Wachheit)
Pk	Prediction probability, prädiktive Vorhersagewahrscheinlichkeit
PTSD	Post-Traumatic Stress Disorder
ROC	Regain Of Consciousness
ROC	Receiver Operating Characteristics
SEF	Spektrale Eck Frequenz
TCI	Target Controlled Anesthesia
TIVA	Total Intravenous Anesthesia
μV	Mikrovolt

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die Einschätzung der Narkosetiefe und damit die Steuerung der Anästhesie während eines Eingriffs sowie in der Ein- und Ausleitungsphase ist ein von den Anfängen der Anästhesie bis heute bestehendes Problem. Auch mit modernen Anästhesietechniken kommt eine intraoperative Wachheit mit expliziter Erinnerung noch mit einer Inzidenz zwischen 0,03 – 0,2% vor, wobei die Betonung auf expliziter, also bewusster Wahrnehmung liegt. Die unbewusste Wahrnehmung, das so genannte implizite Gedächtnis, wird in dieser Statistik aufgrund deutlich erschwerter Erfassung nicht aufgeführt, so dass die Zahlen durchaus höher sein können. Für den Patienten hat intraoperative Wachheit in 10% ernsthafte Folgen im Sinne eines posttraumatischen Stresssyndroms (PTSD) mit nachhaltigen psychischen Schäden. Häufige Symptome sind Schlaflosigkeit, wiederkehrende Alpträume, Angstzustände und in schweren Fällen auch Suizidgedanken. In 16% der Fälle wird psychotherapeutische Hilfe benötigt. Besonders belastend scheint es für muskelrelaxierte Patienten zu sein, die nicht auf sich aufmerksam machen können und ein Gefühl der Hilflosigkeit und des ausgeliefert seins erleben müssen [21,62,63].

Seit Einführung der modernen Anästhesie sind klinische Parameter zur Beurteilung der Narkosetiefe, wie zum Beispiel Herzfrequenz, Blutdruck, Atmung, Pupillenreaktion, Tränenfluss und Schweißsekretion gebräuchliche Hilfsmittel [30,80], obwohl sie bekanntermaßen ungenau bzw. leicht durch äußere oder innere Einflüsse verfälscht werden können.

Als Gold-Standard zur Unterscheidung von Bewusstsein oder Bewusstlosigkeit und damit indirekt der Narkosetiefe gelten mangels anderer Überwachungsparameter aber weiterhin Lidreflex, Reaktion auf Ansprache und Willkürbewegungen beim nicht relaxierten Patienten. Da all diese Parameter ungenau sind, bleibt es ein vordringliches Ziel, eine genaue und leicht erfassbare Möglichkeit zu finden, mit der eine Abschätzung der Anästhesietiefe möglich wird. Die meisten für eine moderne Narkose eingesetzten Substanzen beeinflussen die neuronale kortikale Funktion in unterschiedlichem Maße. Diese Beeinflussung bewirkt eine Veränderung der elektrischen Gehirnaktivität und kann somit über neurophysiologische Verfahren, welche die spontane, mathematisch verarbeitete, als auch reizevozierte Gehirnaktivität erfassen, abgeleitet werden [13,16,66].

1.2 Das EEG

1.2.1 Das Roh-EEG

Das Elektroenzephalogramm erfasst die Summe der synaptischen Potentialdifferenzen großer Pyramidenzellverbände im Kortex. Wenn man den Kortex als Projektionsfläche des gesamten ZNS betrachtet, welche durch untergeordnete Areale beeinflusst wird, spiegelt das abgeleitete EEG somit auch die zerebrale Gesamtaktivität wieder. Medikamentenwirkungen oder Läsionen im Kortex als auch in tieferen Schichten führen deshalb zu messbaren Veränderungen im EEG, so dass es nahe liegt, das EEG als intraoperative Überwachungsmaßnahme bzw. zur Messung der Narkosetiefe zu benutzen.

Im Roh-EEG unterscheidet man folgende Frequenzbereiche (Abbildung 1):

δ (0,5-4 Hz), θ (4-8 Hz), α (8-13 Hz), β (> 13 Hz)

- Eine hohe Frequenz mit niedriger Amplitude (α -Aktivität) entspricht einem entspannten Wachzustand
- β -Rhythmus (Desynchronisation) tritt bei Narkoseeinleitung auf
- δ -Aktivität (Synchronisation, Amplitudenvergrößerung) ist im Schlaf, bei Narkose, Ischämie und Hypothermie zu sehen
- Burst-Suppression bis isoelektrisches EEG folgt bei weiterer Narkosevertiefung oder zunehmender Ischämie

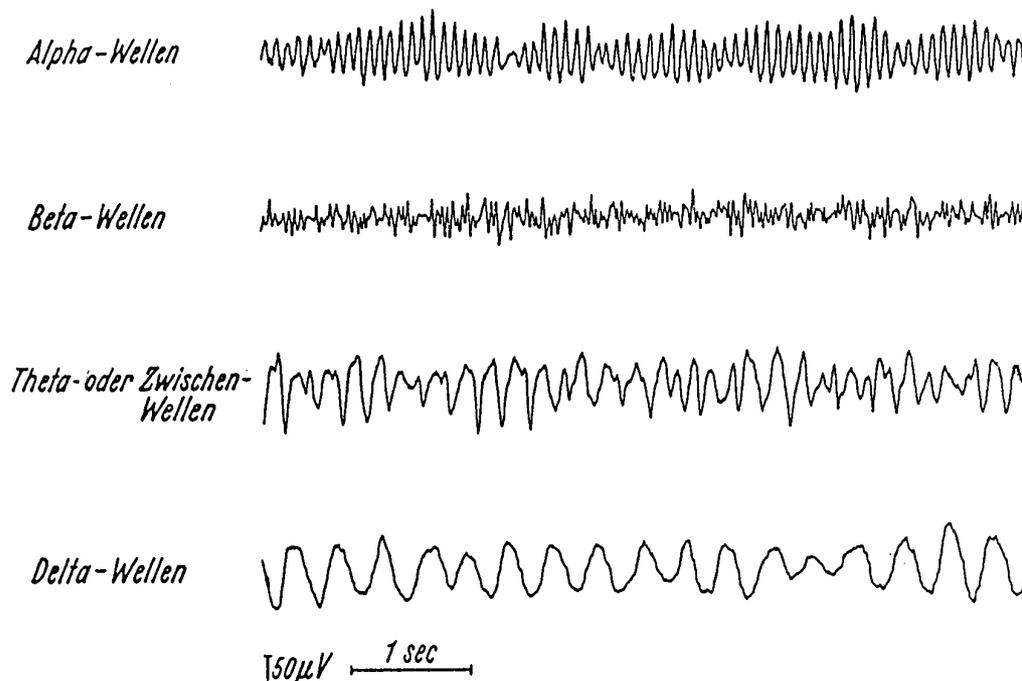


Abbildung 1: EEG-Frequenzbereiche (Wellen) [nach Ebe M, Homma I: Leitfaden für die EEG-Praxis. Ein Bildkompendium. Gustav Fischer, Stuttgart Jena New York, 1992]

Die EEG-Signale liegen in einem Spannungsbereich von 10 – 300 μV und müssen daher in der Regel um das 20000-fache verstärkt werden.

Da das sogenannte Roh- oder Original-EEG für den Einsatz als Überwachungsmaßnahme im Operationssaal unpraktisch ist sowie schwer zu interpretieren - eine EEG-Aufzeichnung mit 25mm/s über 3 Stunden würde einen 270 Meter langen Papierstreifen erzeugen – wurden Methoden entwickelt, das Roh-EEG rechnergestützt zu verarbeiten.

1.2.2 Das prozessierte EEG

Ein übliches Verfahren zur Verarbeitung des Roh-EEG's ist die Aufschlüsselung des Signals in die zugrundeliegenden spektralen Wellenanteile mittels Fast-Fourier-Transformation und Spektralanalyse. Dabei wird das Gesamtsignal in die Frequenzbänder δ , θ , α und β aufgeteilt und deren Anteil am Gesamtsignal mittels Amplitude bzw. Leistung geschätzt. Durch anschließende Berechnung von EEG-Parametern wie Spektraler Eckfrequenz oder Median-Frequenz versucht man die Verteilung des Leistungsspektrums eines EEG-Signals mit einem Lageparameter zu beschreiben. Die größte Bedeutung haben hierbei die spektralen Eckfrequenzen bei 95% (SEF95), 90% (SEF90) und 50% (SEF50) der Gesamtenergie.

Zur Quantifizierung der Narkosetiefe bzw. Vorhersage von intraoperativer Wachheit besitzen diese Parameter allerdings eine zu große Streuung und die Aussagekraft ist durch die geringe Sensitivität und vor allem Spezifität gering.

1.3 Fragestellung

1. Hauptfragestellung:

Ist bei Inhalationsanästhesien (Gruppe 1: Sevoflurane, Gruppe 2: Desflurane) eine zuverlässige Unterscheidung zwischen Bewusstlosigkeit und Wachheit mit Hilfe von akustisch evozierten Potentialen (AEP) und Bispektralem Index (BIS) möglich (Gold-Standard: Lidreflex, Willkürbewegung und Reaktion auf Ansprache)?

2. Nebenfragestellung:

- a) Gibt es einen Unterschied zwischen Sevoflurane und Desflurane bei der Erfassung von Bewusstsein durch AEP und BIS?
- b) Gibt es einen Unterschied zwischen AEP und BIS in der Qualität der Erfassung von Bewusstsein (Sensitivität / Spezifität) bei den obengenannten Inhalationsanästhesien?

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Patientenkollektiv

Nach Zustimmung durch die Ethikkommission und in Kooperation mit dem Institut für Biomathematik der Universität Ulm wurden insgesamt 80 Patienten randomisiert in die Studie aufgenommen. Voraussetzung für eine Teilnahme war das schriftliche Einverständnis des Patienten sowie die in Tabelle 1 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

<u>Einschlusskriterien</u>	<u>Ausschlusskriterien</u>
<ul style="list-style-type: none">• Schriftliches Einverständnis nach Patientenaufklärung• ASA-Risikoeinstufung I-III (keine bis mittelgradige Begleiterkrankungen)• Operativer Eingriff kurzer bis mittlerer Dauer (0,5-2h)• Eingriffe in Larynxmaskenbeatmung ohne Regionalanästhesie oder Relaxierung• Alter 18 – 75 Jahre	<ul style="list-style-type: none">• Ablehnung durch den Patienten• Notfalleingriff• Einnahme von Analgetika• Suchterkrankung• Geistige Retardierung• Ventilationsstörungen• Aspirationsgefahr• Zentrale oder periphere Nervenschäden• Gehörschäden• Fehlende deutsche Sprachkenntnisse• Notwendige Relaxierung• Zusätzliche Regionalanästhesie

Alle Patienten stellten sich für einen elektiven traumachirurgischen Eingriff vor, der in Allgemeinanästhesie ohne Relaxierung durchgeführt werden konnte. Bei allen Patienten wurde eine orale Prämediation mit Tranxilium angeordnet. Bis auf das verwendete Narkosegas gab es keine Unterschiede im anästhesiologischen Management oder Überwachung der Narkosen. 40 Patienten erhielten eine Desflurane-Gas-Narkose, 40 Patienten eine Sevoflurane-Gas-Narkose. Die postoperative Betreuung erfolgte in beiden Gruppen wie üblich im Aufwachraum.

2.1.2 BIS-Monitor

Durch die konventionelle Verarbeitung des EEG-Gesamtsignals mittels Fast-Fourier-Transformation gehen mögliche Informationen über die Interaktion von einzelnen Signalbestandteilen im Zeitraum verloren. Da man im normalen EEG aber Signalanteile identifizieren kann, die miteinander in Beziehung stehen, wurde versucht, durch neue Berechnungsverfahren diese Abhängigkeiten wiederzugeben. Die Firma Aspect Medical Systems entwickelte daraufhin ein Berechnungsverfahren, mit dem man den sogenannten „Bispektralen Index“ erhält. Er ist eine Kombination aus Zeit- und Frequenzbereichsberechnung sowie spektralen Subparametern höherer Ordnung, die zu einer dimensionslosen Zahl zwischen 0 und 100 zusammengeführt werden. Die bestimmte Kombination der Parameter, aus denen schließlich der BIS-Wert berechnet wird, wurde empirisch aus einer prospektiven Sammlung von EEG- und zugeordneten Verhaltensbeobachtungen bei circa 1500 Narkosen (entspricht ungefähr 5000 Stunden EEG-Aufzeichnung) erstellt. Anschließend wurde das Berechnungsverfahren prospektiv bei anderen Narkosen getestet und erneut ausgewertet (Abbildung 2).

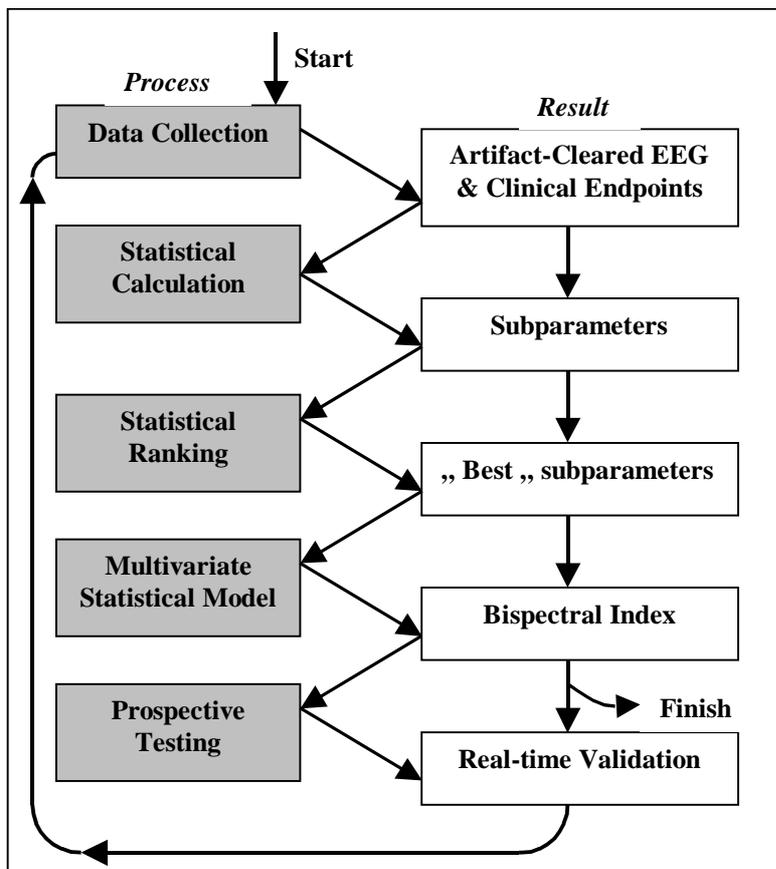


Abbildung 2: Schaubild zum Erstellungsprozess der BIS – Parameter (Modifiziert nach Rampil IJ [61])

Die Berechnung des Bispektralen Index beginnt mit der normalen EEG-Aufzeichnung, welche anschließend in 2-Sekunden-Abschnitte unterteilt und auf Artefakte durchsucht und bereinigt wird. Als nächstes werden die 2-Sekunden-Abschnitte mit Hilfe von zwei Algorithmen (BSR und „QUAZI“) auf Burst-Suppression-Muster untersucht, welche sich störend auf eine korrekte Berechnung des BIS-Index auswirken würden. Anschließend werden die Signale in Ihre Frequenzbereiche aufgeteilt und einer Fast-Fourier-Transformation und Bispektralanalyse unterzogen. Aus dem erhaltenen Power- und Bispektrum werden die Subparameter „SynchFastSlow“ und „BetaRatio“ generiert. Aus der Kombination der 3 Subparameter, die mit zunehmender Narkosetiefe unterschiedlich gewichtet werden, erhält man schließlich eine einzelne, dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100, den BIS-Wert, der mit zunehmendem Bewusstseinsverlust gegen 0 geht. [57]

Da für die Berechnung der einzelnen Subparameter verschiedene EEG-Abschnitte miteinander verglichen und gemittelt werden müssen, ist der angezeigte BIS-Wert eine Mittelung der letzten 60 Sekunden brauchbarer Datenaufzeichnung, die alle 2 Sekunden erneuert wird. (Abbildung 3)

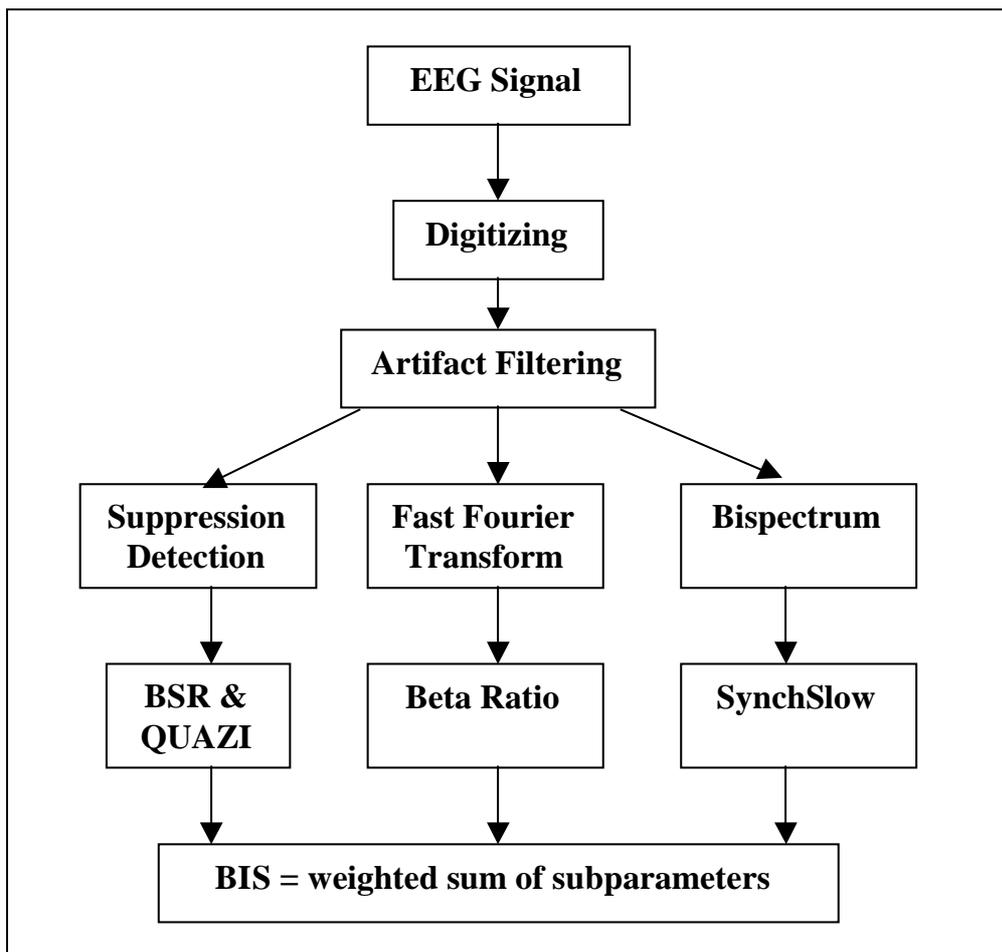


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Berechnung des Bispektralen Index (BIS) [Modifiziert nach Rampil IJ [61]]

Momentan ist der BIS-Monitor bzw. die BIS-Wert-Berechnung neben dem Physiometrix und dem Narcotrend-Index eines der wenigen durch die FDA (Food and Drug Administration) in den USA zugelassene Verfahren zur Überwachung von anästhetischen Effekten auf das Gehirn.

Der BIS-Index wurde mit einem kommerziell erhältlichen Monitor der Firma Aspect Medical Systems, Natick (MA) USA, Model A-1000, BIS 3.0 Algorithmus, Software-Version 0.40 aufgezeichnet. Der angezeigte BIS-Wert ist ein Mittelwert aus den aufgezeichneten Daten der jeweils letzten 60 Sekunden. Die Update-Rate für die Werte auf dem Monitor beträgt 2 Sekunden, alle 5 Sekunden wurden die Daten automatisch auf die Festplatte eines Toshiba Notebooks (T1950CT) gespeichert.

2.1.3 AEPindex-Monitor

Bei akustisch evozierten Potentialen (im weiteren Verlauf als AEP bezeichnet) handelt es sich um reizbezogene elektrische Antworten des zentralen Nervensystems auf akustische Stimuli. Sie bestehen aus einer Serie charakteristischer positiver und negativer Potentialschwankungen, die an verschiedenen Orten im Verlauf der Hörbahn erzeugt werden und wie das normale EEG an der Schädeloberfläche abgeleitet werden können.

Im Vergleich zur spontanen elektrischen Aktivität (EEG 20-100 μ V) des Gehirns sind diese Signale sehr niedrig-amplitudig (0,5-5 μ V) und würden ohne entsprechende Verarbeitung im normalen Rauschen des EEG untergehen. Deshalb muss eine triggersynchrone Registrierungstechnik angewendet werden, bei der die auf den Reiz folgenden EEG-Segmente nach Digitalisierung summiert und anschließend durch die Anzahl der Reizdurchläufe gemittelt werden. Da diese Registrierungstechnik eine gewisse Zeit benötigt, bis man ein Potential erhält, ist das Verfahren nur bedingt als „real-time-monitoring“ zu bezeichnen !

AEP's geben die Aufnahme, Weiterleitung und Verarbeitung der akustische Information von der Cochlea über den Hirnstamm bis zu verschiedenen Arealen auf der Hirnrinde wieder. Anhand ihres zeitlichen Auftretens nach dem Reiz werden sie in frühe (0-10ms), mittellatente (10-100ms) und späte (>100ms) evozierte Potentiale eingeteilt (Abbildung 4)

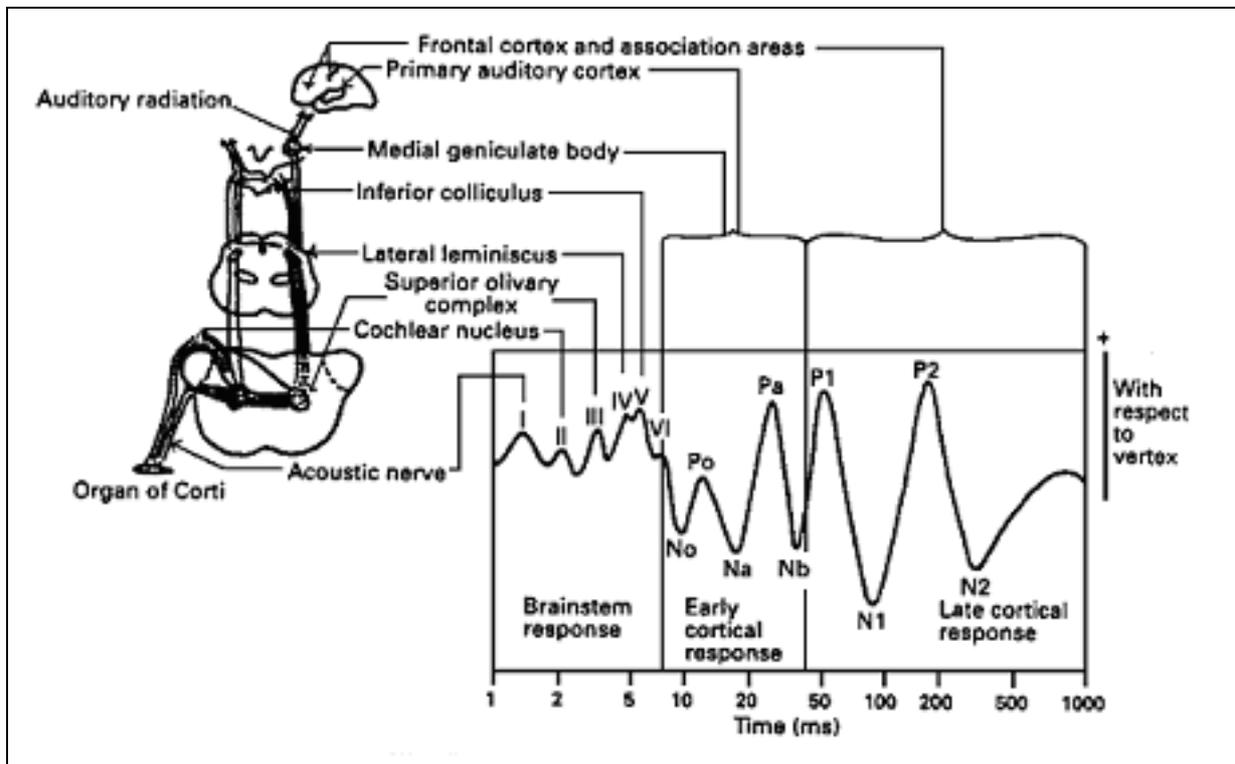


Abbildung 4: Übersichtsgrafik über akustisch evozierte Potentiale. Die Schemazeichnung zeigt die verschiedenen Abschnitte der evozierten Antwort und deren anatomische Beziehung zur Hörbahn. Die abgeleitete Antwort aus dem Hirnstamm ist anatomisch gut zuordenbar, während die späteren Antworten schlechter zu definierende Ursprünge haben. [aus Thornton et al. [83]]

Die frühen AEP's werden auch als „brainstem auditory evoked potentials“ (BAEP) bezeichnet, da sie von Strukturen der peripheren Hörbahn und des Hirnstamms erzeugt werden. Sie eignen sich nicht zur Quantifizierung der Narkosetiefe, da sie unter dem Einfluss von verschiedenen Allgemeinanästhetika außerordentlich stabil sind und nur geringste bis keine Veränderungen aufweisen.

Späte AEP's (LLAEP) sind hingegen schon beim wachen Patienten sehr variabel und weisen eine große Abhängigkeit vom Aufmerksamkeitsgrad und Untersuchungsbedingungen auf. Sie reflektieren die neuronale Aktivität in Projektions- und Assoziationsfeldern des frontalen Kortex. Schon bei mäßiger Sedierung sind sie in der Regel nicht ableitbar.

Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP) weisen beim wachen Patienten eine hohe intra- und interindividuelle Stabilität auf und zeigen unter dem Einfluss von Allgemeinanästhetika dosisabhängige Veränderungen. Zusätzlich zeigte sich, dass MLAEP's auch durch chirurgische nozizeptive Reize moduliert werden können und dann als ein Zeichen unspezifischer kortikaler Aktivierung gedeutet werden können.

Mit der Einführung des Elektroenzephalogramms (EEG) und mit einer dimensionslosen Zahl, dem BIS-Index (Bispektraler Index) wurde eine Möglichkeit zum objektiven Monitoring der Narkosetiefe aufgezeigt. Während die EEG-Variablen in erster Linie Medikamenten-

konzentrationen und deren Einfluss auf die Gehirnaktivität widerspiegeln, wurde durch die Weiterentwicklung des EEG's mit dem BIS ein Parameter geschaffen, der eine bessere Korrelation mit der Narkosetiefe zeigt, indem er den Bewusstseinszustand des Gehirns erfasst. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass damit eine Bewusstseinsausschaltung von Patienten sowohl beim Einsatz von Narkosegasen, als auch intravenösen Narkosemedikamenten, sicher verifiziert werden kann [23,27,40,56]. Der Verbrauch an Narkosemedikamenten wird reduziert, was zur Verkürzung der Aufwach- und Erholungsphase von Patienten führt.

Eine weitere Möglichkeit liegt in der Messung von akustisch evozierten Potentialen mittlerer Latenz (MLAEP). Durch Messung der Antwort auf einen akustischen Reiz in Form von Amplitude und Geschwindigkeit der Reizleitung spiegeln AEP Bewusstsein als Fähigkeit zur Reizaufnahme und Weiterleitung wieder.

In Studien [14,23,24,68], welche die Beziehung zwischen AEP's und Narkosetiefe untersuchten, wurde eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Erfassung von Wachheit oder Bewusstlosigkeit gefunden [52]. Dies gilt für intravenöse Anästhetika, während es für Narkosen mit gasförmigen Anästhetika (Desflurane und Sevoflurane) diesbezüglich noch wenig aussagekräftige Daten gibt [23,56,78].

Für die AEP-Messung wurde ein maßgefertigtes System verwendet. Die Datenverarbeitung fand auf einem Toshiba Laptop Computer statt, der über eine PCMCIA-Verbindung mit der Datenaufnahme-Hardware verbunden war. Die Hardware bestand aus einem angepassten Verstärker, einem Butterworth Analog Bandpass-Filter mit einer Bandbreite von 1-220 Hz. Die akustischen Klicks waren von 1-ms Dauer und 70 dB über der Hörschwelle und wurden über Ohrstöpsel an beide Ohren mit einer Frequenz von 6,9 Hz abgegeben. Das verstärkte EEG wurde mit einem 12-bit Digital-Konverter (PCM-DAS08; Computer Boards, Mansfield, MA, USA) mit einer Frequenz von 1778 Hz digitalisiert und in Echtzeit mit entsprechender Software auf dem Laptop verarbeitet. Die AEP's wurden durch die Mittelung von 256 EEG-Wellen von 144-ms Dauer erzeugt. Um ein komplettes Signal zu erneuern, waren 36,9 Sekunden nötig, aber mit einer Mittelungstechnik konnte die Reaktionszeit auf 3 Sekunden reduziert werden. Der AEPi ist ein mathematisches Derivat und spiegelt die Morphologie der AEP-Wellenform wieder. Dieses Derivat wurde an der Glasgow Royal Infirmary and Bioengineering Unit der Strathclyde University, U.K. entwickelt und ursprünglich auch als „Level of Arousal Score“ (LAS) bezeichnet und wird gegenwärtig als AEP-Index (AEPex) in Großbritannien zugelassen. Er berechnet sich als die Summe der Quadratwurzel der absoluten Differenz zwischen zwei aufeinander folgenden 0,56-ms Segmenten und ist eine

dimensionslose Zahl. Die berechneten Werte werden auf der Festplatte gespeichert und können in Microsoft Excel Dateien überführt werden.

2.1.4 Elektroden

2.1.4.1 BIS-Monitor

Das EEG wurde über vier Zipprep-Elektroden (Silber-Silberchlorid Elektroden der Firma Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA), die auf beiden Seiten des Schläfenbeins (At_1 und At_2) mit Fp_z als Referenz und Fp_1 als Erdung angebracht waren, abgeleitet (Abb. 5)

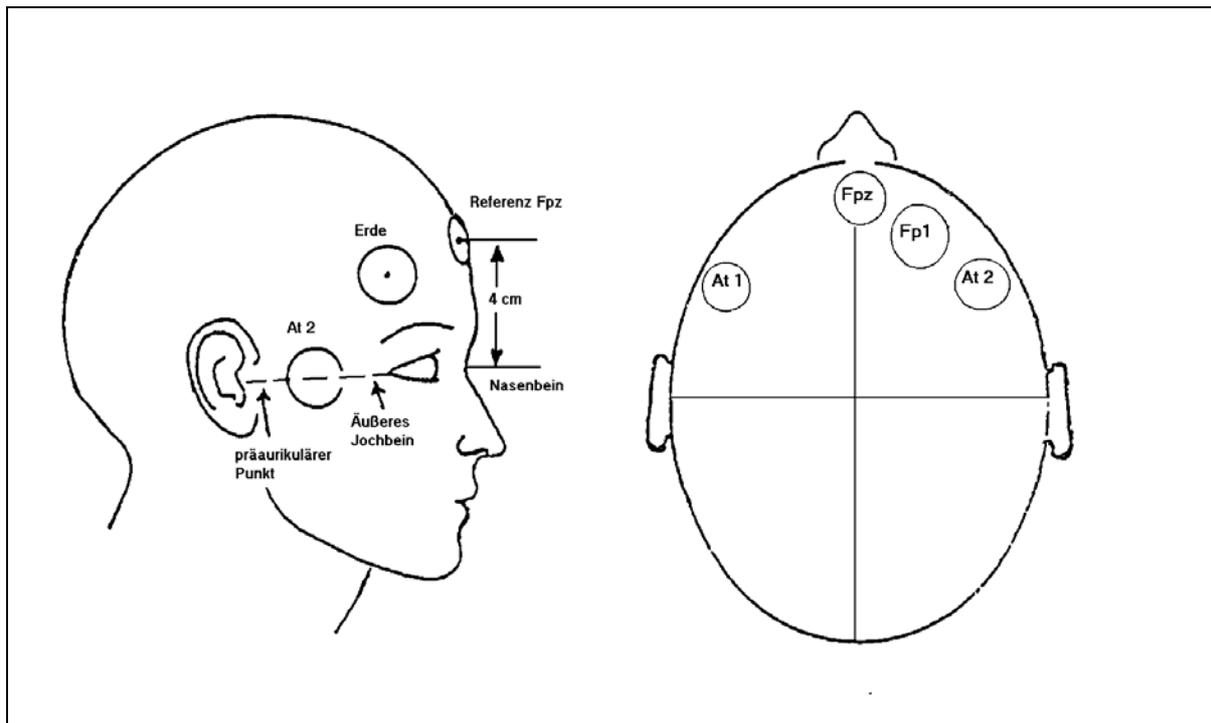


Abbildung 5: Elektrodenplatzierung zur BIS-Ableitung beim Aspect A-1000 [nach Aspect Medical Systems]

2.1.4.2 AEPi-Monitor

Das EEG wurde über drei Zipprep-Elektroden, die auf dem rechten Processus Mastoideus (+), Stirnmitte (-) und Fp_2 als Referenz auf der rechten Stirnseite verklebt waren, abgeleitet (Abb. 6)

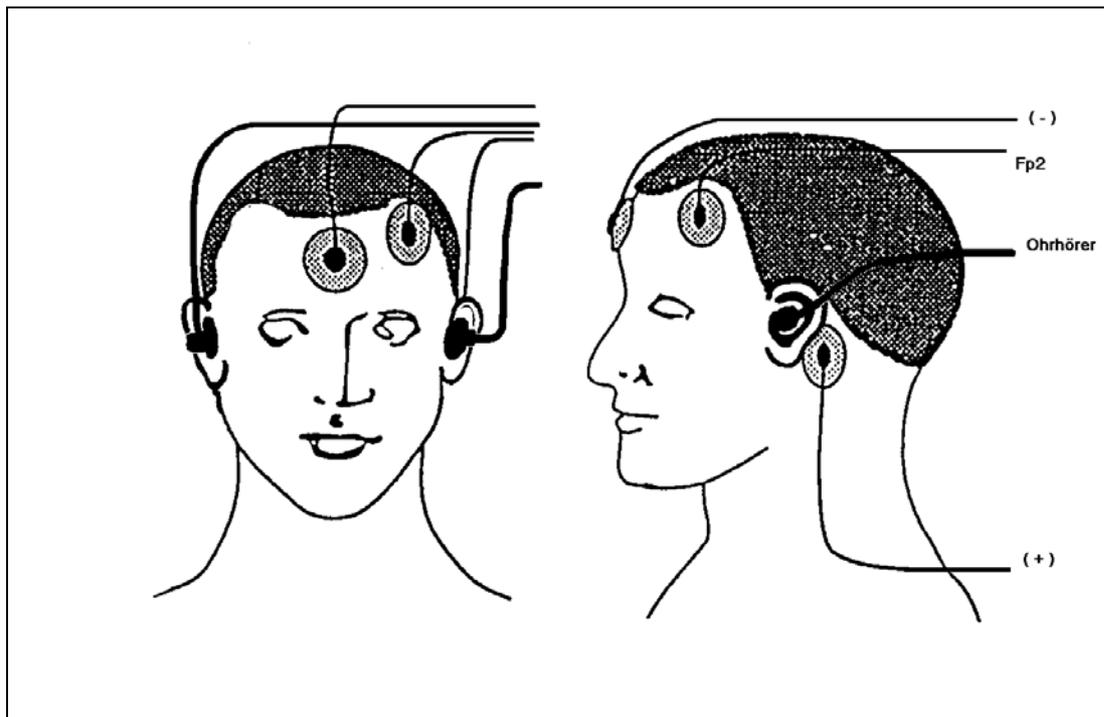


Abbildung 6: Elektroden- und Ohrstöpselplatzierung für die AEP-Ableitung [Abbildung modifiziert nach Firma Dräger]

2.2 Methoden

2.2.1 Studienablauf

Geeignete Patienten wurden spätestens am Vortag aufgeklärt und deren schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Allen Patienten wurde die im Hause übliche Prämedikation mit Tranxilium[®] (Dikaliumclorazepat) von Sanofi-Synthelabo -je 20 mg zur Nacht und am Op-Tag morgens - verordnet.

Am Op-Tag wurden den Patienten im Narkoseeinleitungsraum die üblichen Überwachungsmaßnahmen wie oszillatorische Blutdruckmessung am Oberarm, EKG und Pulsoxymetrie sowie ein venöser Zugang angelegt.

Anhand der Patientendaten „Alter, Gewicht und Körpergröße“ wurde die Target-Controlled-Infusion-Pumpe (TCI-Pumpe) mit einer Zielplasmakonzentration von 2 ng/ml für die kontinuierliche Applikation von Ultiva[®] (Remifentanilhydrochlorid) der Firma GlaxoWellcome programmiert. Als TCI wird eine computergesteuerte zielgenaue Applikation eines Pharmakons bezeichnet. Es müssen keine Infusionsraten mehr eingestellt werden, sondern die Steuerung erfolgt anhand der Vorgabe einer gewünschten Zielplasmakonzentration. Der Computer errechnet dann kontinuierlich unter Zuhilfenahme der biometrischen Patientendaten sowie gespeicherter Daten zur Verteilung und Elimination des

jeweiligen Pharmakons die benötigten Infusionsraten, um den eingestellten Medikamentenspiegel zu erreichen und aufrecht zu erhalten.

Nach Entfettung der Haut mit Desinfektionsmittel erfolgte anschließend die Elektrodenverklebung für die Ableitung des Bispektralen Index und der akustisch evozierten Potentiale sowie die Anbringung der Ohrstöpsel für den akustischen Input an beiden Ohren.

Nach Abschluss der Vorbereitungen erfolgte eine Ausgangsmessung als Basis: Messzeitpunkt 1, danach erneut unmittelbar vor der ersten Medikamentenapplikation: Messzeitpunkt 2.

Unter der üblichen Präoxygenierung mit 10l O₂ über eine vorgehaltene Maske wurde die Narkose durch Start der TCI-Pumpe und nach Erreichen des errechneten Targets durch intravenöse Gabe von Disoprivan 1% 1,5-2mg/kg KG eingeleitet. Während der Einschlafphase wurde der Lidreflex sowie die Reaktion auf Atemkommandos und Ansprache des Patienten überprüft. Der Eintritt der Bewusstlosigkeit, definiert als Erlöschen des Lidreflexes, Fehlen von Spontanatmung bei der Einleitung und fehlende Reaktion auf Ansprache wurde als Messzeitpunkt 3 bezeichnet. Nach 2-3 Beatmungshüben erfolgte die Einlage der Larynxmaske (Messzeitpunkt 4) und Lagekontrolle durch Beatmung und Auskultation.

Eine Minute nach Intubation erfolgte die nächste Messung (Messzeitpunkt 5), wenn sich mögliche Auswirkungen der Intubation wieder gelegt hatten. Nach Intubation und Etablierung einer stabilen Narkosetiefe (BIS 50–60) wurde die Remifentanil-Konzentration nicht mehr verändert. Es wurde dann versucht, den Patienten spontan an der Larynxmaske atmen zu lassen. Entsprechend dem intraoperativen Analgesie- bzw. Hypnosebedarf wurde die Sevoflurane- bzw. Desflurankonzentration verändert. Der Hautschnitt war als Messzeitpunkt 6 und als Bezugszeitpunkt für die Messzeitpunkte 7-10 definiert. Das Ende der eigentlichen Operation und damit Beginn des schichtweisen Wundverschlusses wurde als Messzeitpunkt 11, das Ende der Hautnaht als Messzeitpunkt 12 bezeichnet. Die erste Reaktion des Patienten auf Ansprache (z.B. Öffnen der Augen, Bewegen des Kopfes, Husten), das Einsetzen der Spontanatmung und nach Extubation die Befolgung von Anweisungen und gerichtete Auskunft auf Anfragen wurden als Messzeitpunkte 13 bis 15 aufgelistet.

Außer an diesen festgelegten Messzeitpunkten wurden noch bei Bedarf zusätzliche Werte aufgenommen, und zwar immer dann, wenn es Veränderungen im Steady-state des Messverlaufs gab, also plötzliche Potentialschwankungen oder BIS-Anstiege/-Abfälle, ohne dass eine Veränderung der Narkosemittelzufuhr ursächlich gemacht werden konnte (Tabelle 2).

Tabelle 2: Liste der definierten Messzeitpunkte

Messzeitpunkt	
1	Basismessung
2	Einleitung
3	Bewusstseinsverlust
4	Intubation
5	ca. 1 min. nach Intubation
6	Hautschnitt
7	1 min. nach Schnitt
8	5 min. nach Schnitt
9	10 min nach Schnitt
10	20 min nach Schnitt
11	Beginn Wundverschluss
12	Op-Ende (Ende Hautnaht)
13	Reaktion auf Ansprache
14	Ausreichende Atemfunktion
15	Patient ist orientiert
Einleitung sowie intraoperativ bei Bedarf	bei Änderung des steady-state

Nach dem Messzeitpunkt 15 erfolgte die Entfernung der Elektroden und Ende der Messung. Anschließend wurde der Patient zur weiteren Überwachung wie üblich in den Aufwachraum gebracht, wo wieder Blutdruck, EKG und Pulsoxymetrie abgeleitet wurden. Nach einer individuell unterschiedlich langen Zeit im Aufwachraum (je nach Wachheit, Schmerzmittelbedarf, sonstigen nötigen pflegerischen und ärztlichen Maßnahmen) wurde der Patient auf Station verlegt.

An ersten postoperativen Tag erfolgte die Befragung des Patienten mit Hilfe des folgenden Score-Systems (Tabelle 3)

Tabelle 3: Postoperative Patientenbefragung

	nein	wenig	mäßig	sehr
Stören die Klicks?				
Awareness (Erinnerung an OP / Narkose)				
Würden Sie diese Narkose noch mal wählen?				

2.2.2 Dropouts

Als Dropout wurde ein Patient gewertet, wenn die Narkose aufgrund von Ereignissen, die nicht im Zusammenhang mit der Auswahl der Studienmedikamente standen, abgebrochen, verändert oder mit anderen Mitteln weiter geführt werden musste.

Beispiele hierfür sind:

- Eine Platzierung der Larynxmaske ist nicht möglich, d.h. eine konventionelle Intubation mit Muskelrelaxierung und Beatmung wird notwendig.
- Prolongierter Eingriff aufgrund chirurgischer oder technischer Komplikationen (starke Blutung, Umstellung des OP-Verfahrens, Materialprobleme)
- Auftreten von kardiopulmonal vital bedrohlichen perioperativen Ereignissen (Ventilationsstörungen, Rhythmusstörungen, ausgeprägte Blutdruckschwankungen, Volumenbedarf bei starker Blutung)
- Akzidentelles Beenden der Medikamentenzufuhr aufgrund technischer Probleme des Systems
- Abbruch der Messung vor Beenden des letzten Messzeitpunkts aufgrund technischer Probleme

2.2.3 Auswertung

Die Roh-Daten wurden nach Speicherung auf der Festplatte eines Notebooks mit Hilfe eines von Vorstudien bereits existierenden EXCEL[®]-Makros in eine EXCEL-Tabelle pro Patient überführt und zur Bearbeitung in eine Zeitspalte und dazugehörige BIS- bzw. AEPi-Werte aufgeschlüsselt. (EXCEL: Tabellenkalkulationsprogramm von Microsoft Office[®])

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der statistischen Grundfunktionen von EXCEL sowie mit der STATISTICA[®]-Software, Version 5.5 A; 99`Edition.

Die biometrischen Daten des Patientenkollektives und die Narkosezeiten wurden deskriptiv als Mittelwerte mit Minimum und Maximum sowie der Standardabweichung für die jeweilige Gasgruppe aufgeschlüsselt. Bei den Patientendaten Alter, Körpergröße und Gewicht, die einen Einfluss auf den Verbrauch bzw. Metabolismus von Narkosemedikamenten haben,

wurde post hoc ein t-Test angewandt, um etwaige deskriptiv erhobene Unterschiede zwischen den Gasgruppen näher zu quantifizieren. Auch bei den Narkose- bzw. OP-Zeiten wurde mittels unverbundenem t-Test explorativ auf Unterschiede zwischen Desflurane- und Sevoflurane-Gruppe getestet. Das Signifikanzniveau wurde dafür auf $p < 0,05$ gesetzt.

In der Tabelle 5 wurden außerdem Patientenreaktionen in den beiden Gruppen rein quantitativ aufgeführt.

Im zweiten Teil der Auswertung wurden die BIS- und AEPi-Verläufe an den jeweiligen Messzeitpunkten untersucht, um Unterschiede zwischen den Narkosegasgruppen bei gleichem Messverfahren zu erfassen. Dafür wurde von den Werten am jeweiligen Messzeitpunkt der Median genommen, da dieser weniger anfällig für Verzerrungen durch extreme Ausreißer ist. Jeder Messzeitpunkt wurde dann als Boxplot mit 25%- und 75%-Perzentile sowie 10%- und 90%-Whisker als Streumaß für die Extremwerte dargestellt.

Zur besseren Veranschaulichung wurden außerdem die BIS-Verläufe in beiden Gasgruppen als Medianwerte in einer Grafik einander gegenübergestellt genau wie die AEPi-Verläufe (Abbildungen 9 und 12).

Zur Darstellung etwaiger Unterschiede wurde anschließend ein Mann-Whitney U-Test für unverbundene Stichproben (Desflurane gegen Sevoflurane jeweils bei BIS und AEPi) durchgeführt. Als Signifikanzniveau galt wieder $p < 5\%$.

Als nächstes wurde bei der Darstellung der Ergebnisse die Werteverteilung bei wachen und schlafenden Patienten berücksichtigt, und zwar sowohl für den BIS als auch AEPi. Auf diese Weise war es möglich, Verteilungshäufigkeiten der Beobachtungen sichtbar zu machen, in dem die Absolutwerte in eine abgestufte BIS- und AEPi-Werteskala eingeordnet wurden. Über die sich daraus ergebenden Häufigkeitsverteilungen konnten dann Grenzen zwischen wachen und schlafenden Patienten festgelegt werden. Maßgeblich war hier ein Sprung in der Anzahl der Beobachtungen um größer gleich 50% nach oben oder unten. Mit diesem Kriterium lagen maximal 15% der Ausreißer sowohl beim BIS als auch beim AEPi unter oder über dem festgesetzten Grenzbereich. Von diesen Grenzbereichen wurde dann die Sensitivität und Spezifität für die Erfassung von Wachheit und Bewusstlosigkeit sowie die prädiktive Vorhersagewahrscheinlichkeit P_k (auch positive und negative Korrektheit genannt) [68,76] berechnet. Der P_k – Wert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass BIS oder AEPi korrekt unterscheiden können, welcher Patient wach ist oder schläft. Die positive Korrektheit entspricht also dem Anteil der richtig positiven an den positiven Befunden, das heißt der Anteil der wirklich wachen Patienten an den Patienten mit hohem BIS – oder AEPi-Wert. Die negative Korrektheit entspricht dem Anteil der zu Recht unauffälligen Befunde an den

unauffälligen Befunden. Der P_k –Wert ist als nicht parametrische Messung unabhängig von Maßeinheiten, eine Kenntnis der zugrunde liegenden Verteilungen ist nicht nötig, ebenso wenig wie die Umrechnung von Skalen oder deren Linearisierung. Ein P_k –Wert von 0,5 würde einer Wahrscheinlichkeit von 50% entsprechen, also dem Werfen einer Münze. Ein P_k –Wert von 1,0 würde einer perfekten Vorhersage entsprechen.

Als letzter Schritt wurde untersucht, inwieweit sich die Messverzögerung durch die Algorithmen beim BIS und AEPi auf die Korrektheit des Messergebnisses auswirken, da man einen klinischen Zustand (Wach oder Bewusstlos) zu einem bestimmten Zeitpunkt einem BIS- oder AEPi-Wert zuordnet, der eigentlich 30 Sekunden nachläuft. Anhand der Datenaufzeichnungen wurden die BIS- und AEPi-Werte 15 und 30 Sekunden nach dem eigentlichen Messzeitpunkt herausgenommen, neue P_k –Werte berechnet und deren Abweichung auf statistische Signifikanz $p < 0,05$ überprüft. Die Antworten des Patientenfragebogens wurden schließlich ausgezählt und nach Narkosegasen getrennt aufgelistet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die Zusammensetzung der Gruppen bezüglich Alter, Geschlecht sowie Körpergröße und Gewicht sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Zusammensetzung des Patientenkollektives als Mittelwerte mit Minimum/Maximum bzw. Standardabweichung (s)

	Desflurane-Gruppe (n=40)	Sevoflurane-Gruppe (n=40)
Alter	43 (18-75) Jahre; s = 16,7	35 (18-68) Jahre; s = 12,8
Geschlecht	27 Männer, 13 Frauen	26 Männer, 14 Frauen
Körpergröße	172 (150-196) cm; s = 9,6	174 (158-196) cm; s = 8,8
Körpergewicht	74 (48-100) kg; s = 13,6	75 (46-120) kg; s = 15,2

Beim Vergleich der Gruppen ergibt sich lediglich beim Patientenalter im unverbundenen t-Test ($p < 0,05$) ein signifikanter Unterschied mit $p = 0,021$.

3.2 Narkose-/OP-Daten

In Tabelle 5 sind die Narkosedaten der beiden Gruppen als Mittelwerte mit Minima und Maxima-Werten in Klammern angegeben. Des weiteren sind rein quantitativ Patientenreaktionen in beiden Gruppen aufgelistet.

Beim Vergleich der Zeiten in der Desflurane- und Sevoflurane-Gruppe gibt es bei der Narkosedauer mit $p = 0,048$ einen Unterschied, während die mittlere Operationsdauer mit $p = 0,057$ und die Dauer der Aufwachphase ($p = 0,324$) keinen Unterschied aufweisen. Bei der Auflistung der Patientenreaktionen fällt eine ungleichmäßige Verteilung auf, insofern als in der Desflurane-Gruppe bei 2 Patienten bei der Intubation ungerichtete Körperbewegungen zu sehen waren und in der Sevoflurane-Gruppe 4 Patienten auf den Intubationsreiz reagierten, und zwar 3 Patienten mit ungerichteter Körperbewegung und 1 Patient mit Tränenfluss. Intraoperativ gab es bei 3 Patienten in der Desflurane-Gruppe Reaktionen, bei einem Patienten am MZP 7 ungezielte Körperbewegung, bei einem Patienten konnte der Lidreflex am MZP 7 ausgelöst werden und ein Patient hatte am MZP 8 eine leichte Spastik mit erniedrigter Compliance, die durch Vertiefung der Narkose ohne anderweitige Medikamentengabe sistierte. In der Sevoflurane-Gruppe reagierte nur ein Patient am MZP 7 mit Husten ohne sonstige Reaktion.

Tabelle 5: Narkosezeiten und Patientenreaktionen. Die Ergebnisse sind als Mittelwert mit Minimum und Maximum aufgeführt sowie dem Ergebnis eines unverbundenen t-Tests zwischen den Gasgruppen.

	Desflurane-Gruppe (n=40)	Sevoflurane-Gruppe (n=40)
Narkosedauer	64 (30 - 131) Minuten	76 (36 - 147) Minuten
Operationsdauer	27 (4 - 94) Minuten	36 (3 - 98) Minuten
Dauer der Aufwachphase	8 (1 - 22) Minuten	9 (1 - 27) Minuten
Reaktionen in der Einleitungsphase	1 Patient mit Schluckauf am MZP 3	1 Patient mit Abwehrbewegung am MZP 3
Reaktionen bei der Intubation	2 Patienten mit Körperbewegung am MZP 4	3 Pat. mit Körperbewegung 1 Pat. mit Tränenfluss
Reaktionen Intraoperativ	1 x Körperbewegung MZP7 1 x Lidreflex MZP 7 1 x fragl. Spastik MZP 8	1 Pat.: Husten MZP 7
Reaktionen in der Aufwachphase	2 Pat. mit Lidreflex MZP 13 ohne sonstige Reaktion	

3.3 Patientenreaktionen und perioperative Beobachtungen

Im folgenden werden alle perioperativen Ereignisse, die ein Anhalt für eine zu flache Narkose beziehungsweise ungenügende Abschirmung vor Schmerzreizen sein könnten, aufgeführt.

3.3.1 Klinische Zeichen

Bei 2 Patienten war der Lidreflex am Narkoseende (MZP 13) wieder auslösbar, bei einem Patienten intraoperativ, ohne andere klinische Zeichen der Wachheit und bei niedrigem BIS und AEPi.

2 Patienten bewegten sich intraoperativ ohne Zusammenhang mit einer Manipulation bei niedrigen BIS- und AEPi-Werten. 4 Patienten führten auf den Intubationsreiz ungezielte Bewegungen durch, ohne ein Korrelat im BIS oder AEPi zu zeigen. 1 Patient vollführte Abwehrbewegungen bei der Intubation, ebenfalls ohne Veränderungen der übrigen Parameter. 2 Patienten hatten unspezifische Zeichen, einmal Schluckauf aufgrund der Maskenbeatmung und ein Patient entwickelte eine leichte Spastik ohne sonstige Reaktionen.

3.3.2 BIS-Veränderungen

3 Patienten hatten BIS-Schwankungen in Zusammenhang mit chirurgischen Manipulationen oder Lagerungsmaßnahmen, 1 Patient stieg mit dem BIS nach Öffnen der Blutsperre an. Der AEPi oder klinische Zeichen blieben unverändert. 1 Patient hatte am Narkose-Ende (MZP15) erst auf Ansprache einen BIS-Anstieg, und öffnete dann die Augen.

3.3.3 AEPi-Veränderungen

Bei 9 Patienten kam es zu AEPi-Schwankungen und Anstiegen in Verbindung mit schmerzhaften chirurgischen Manipulationen ohne BIS-Veränderungen oder klinische Wachheitszeichen. 4 Patienten hatten ohne erkennbare Ursachen AEPi-Schwankungen bei stabilen BIS-Werten. 1 Patient hatte in Zusammenhang mit chirurgischer Manipulation einen kurzfristigen AEPi-Anstieg mit begleitenden klinischen Zeichen (Herzfrequenzanstieg und Tränenfluss) bei gleich bleibend niedrigem BIS.

3.4 Vergleich der Narkosegasgruppen

Im folgenden werden die Narkoseverläufe jeweils für den BIS und AEPi zunächst getrennt als Vergleich der Narkosegasgruppen dargestellt und abschließend gegenübergestellt.

3.4.1 BIS-Verlauf in den Narkosegas-Gruppen

3.4.1.1 Desflurane-Gruppe

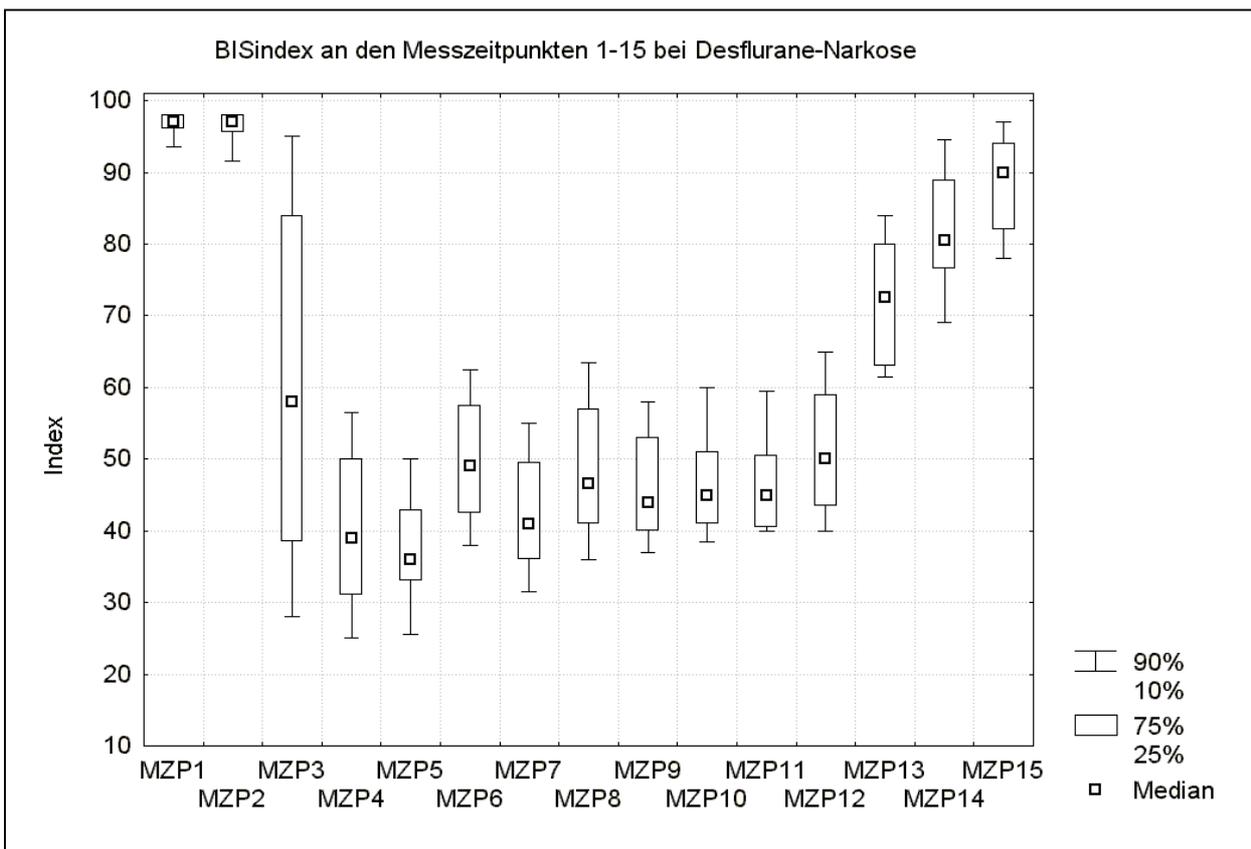


Abbildung 7: BIS-Index in der Desflurane-Gruppe als Medianwert aus den Gesamtwerten am jeweiligen Messzeitpunkt mit 25% und 75% Perzentile sowie 10% und 90% Whisker für die Extremwerte, auf der x-Achse aufgetragen die Messzeitpunkte 1-15, auf der y-Achse der BIS als dimensionsloser Index.

An den Messzeitpunkten 1 und 2, an denen die Patienten wach waren, sieht man nur sehr geringe Schwankungen mit Medianwerten von 97 an beiden Messzeitpunkten. Am Messzeitpunkt 3, definiert als „Bewusstseinsverlust“ nach Narkoseeinleitung sieht man um den Median von 58 eine starke Streuung mit einem Maximum von 98 und einem Minimum von 24. Am MZP 4, der dem Intubationszeitpunkt entspricht, beträgt der Median 39 mit dem höchsten Wert von 64 und dem niedrigsten Wert von 19. Am MZP 5 ist der Medianwert 36 mit Schwankungen zwischen 12 und 70. Zum Hautschnitt (MZP6) beträgt der Median 49 (32-76), die Narkose wurde vorher nicht vertieft. Die MZP 7 – 11 sind intraoperativ erfasst. Am MZP 7 beträgt der Median 41 mit Schwankungen von 28 bis 78, am MZP 8 ist der Median 47

(35 – 80), am MZP 9 ergibt sich ein Median-Wert von 44 mit 35 als niedrigstem und 62 als höchstem Wert. MZP 10 hat einen Medianwert von 45 (35 – 92) und MZP 11, definiert als Beginn Wundverschluss hat Schwankungen von 31 bis 77 mit einem Median von 45. Der Medianwert am MZP 12 „Ende Hautnaht“ beträgt 50 (39 – 77). Die Messzeitpunkte 13 bis 15 entsprechen wieder Patienten in unterschiedlich wachem Zustand. MZP 13 ist gleichbedeutend mit „Reaktion auf Ansprache“, und hat einen Medianwert von 73 mit einem Minimum von 56 und einem Maximum von 92. Mit zunehmender Wachheit steigen die Medianwerte der folgenden MZP weiter an; am MZP 14 beträgt er 82 (66 – 97) und am MZP 15, definiert als „Patient ist orientiert“, ergibt sich ein Wert von 90 mit einem Minimum von 66 und einem Maximum von 98.

3.4.1.2 Sevoflurane-Gruppe

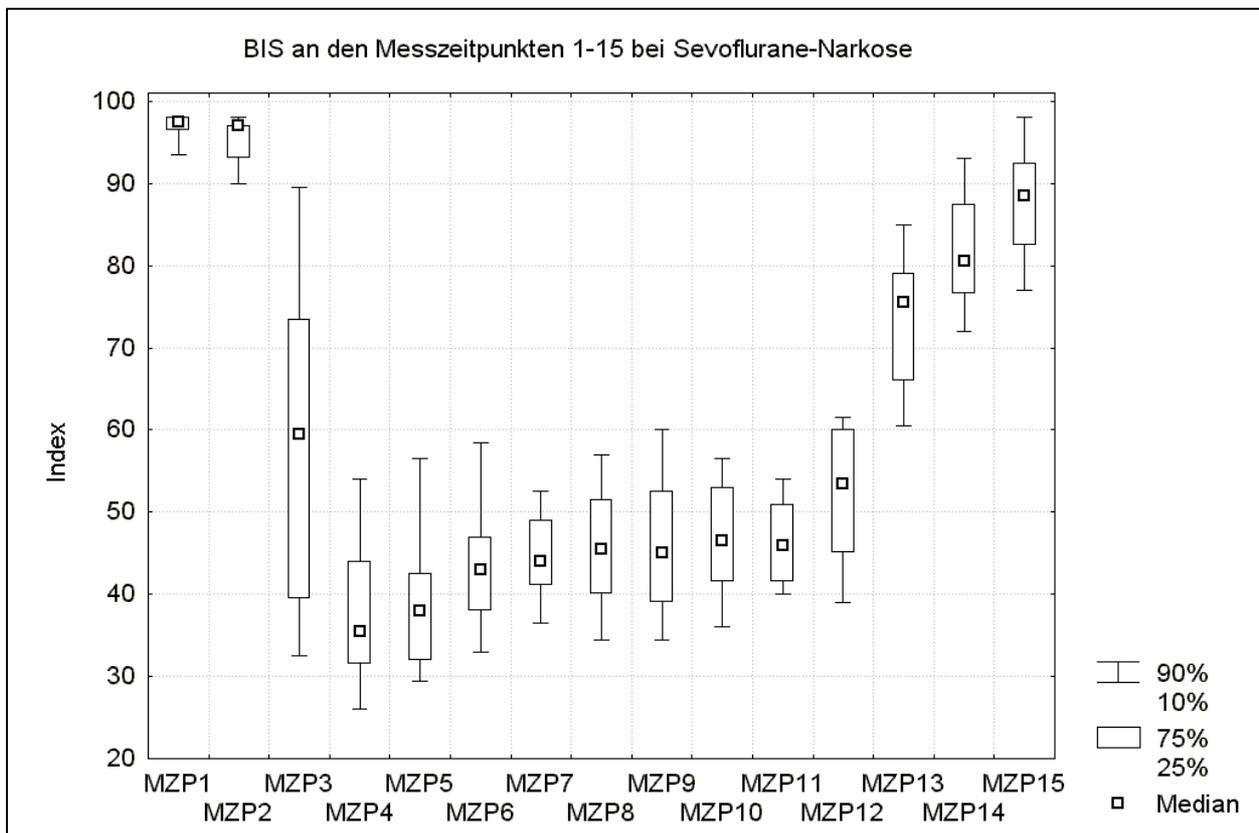


Abbildung 8: BIS-Index in der Sevoflurane-Gruppe als Medianwert aus den Gesamtwerten am jeweiligen Messzeitpunkt mit 25% und 75% Perzentile sowie 10% und 90% Whisker für die Extremwerte, auf der x-Achse aufgetragen die Messzeitpunkte 1-15, auf der y-Achse der BIS als dimensionsloser Index.

An den Messzeitpunkten 1 und 2 waren die Patienten wach, mit ähnlich geringen Schwankungen wie in der Desflurane-Gruppe und Medianwerten von 98 (90 – 98) am MZP 1 und 97 (87 – 99) am MZP 2. Am Messzeitpunkt 3 zeigt sich ebenfalls wie in der Desflurane-

Gruppe eine starke Streuung mit einem Maximum von 94 und einem Minimum von 23 mit einem Median von 60. Am MZP 4 beträgt der Medianwert 36 mit einem Maximum von 78 und einem Minimum von 13. Am MZP 5 beträgt der Medianwert 38 mit Schwankungen zwischen 18 und 74. Zum Hautschnitt (MZP6) beträgt der Median 43 (28 - 67). Die MZP 7 – 11 sind ebenfalls wieder intraoperativ erfasst. Am MZP 7 beträgt der Median 44 mit Schwankungen von 31 bis 71, am MZP 8 ist der Medianwert 46 (28 – 66), am MZP 9 ergibt sich ein Medianwert von 45 mit 29 als niedrigstem und 67 als höchstem Wert. Der MZP 10 hat einen Medianwert von 46 (32 – 61) und MZP 11 hat Schwankungen von 33 bis 58 mit einem Median von 45. Der Medianwert am MZP 12 beträgt 54 (28 – 78). Die Messzeitpunkte 13 bis 15 entsprechen wieder Patienten in unterschiedlich wachem Zustand. MZP 13 hat einen Medianwert von 76 mit einem Minimum von 50 und einem Maximum von 98. Die Medianwerte steigen auch in der Sevoflurane-Gruppe mit zunehmender Wachheit weiter an; am MZP 14 beträgt der Wert 81 (66 – 98) und am MZP 15 ergibt sich ein Medianwert von 89 mit einem Minimum von 39 und einem Maximum von 99.

3.4.1.3 Vergleichende Darstellung des BIS für beide Gasgruppen

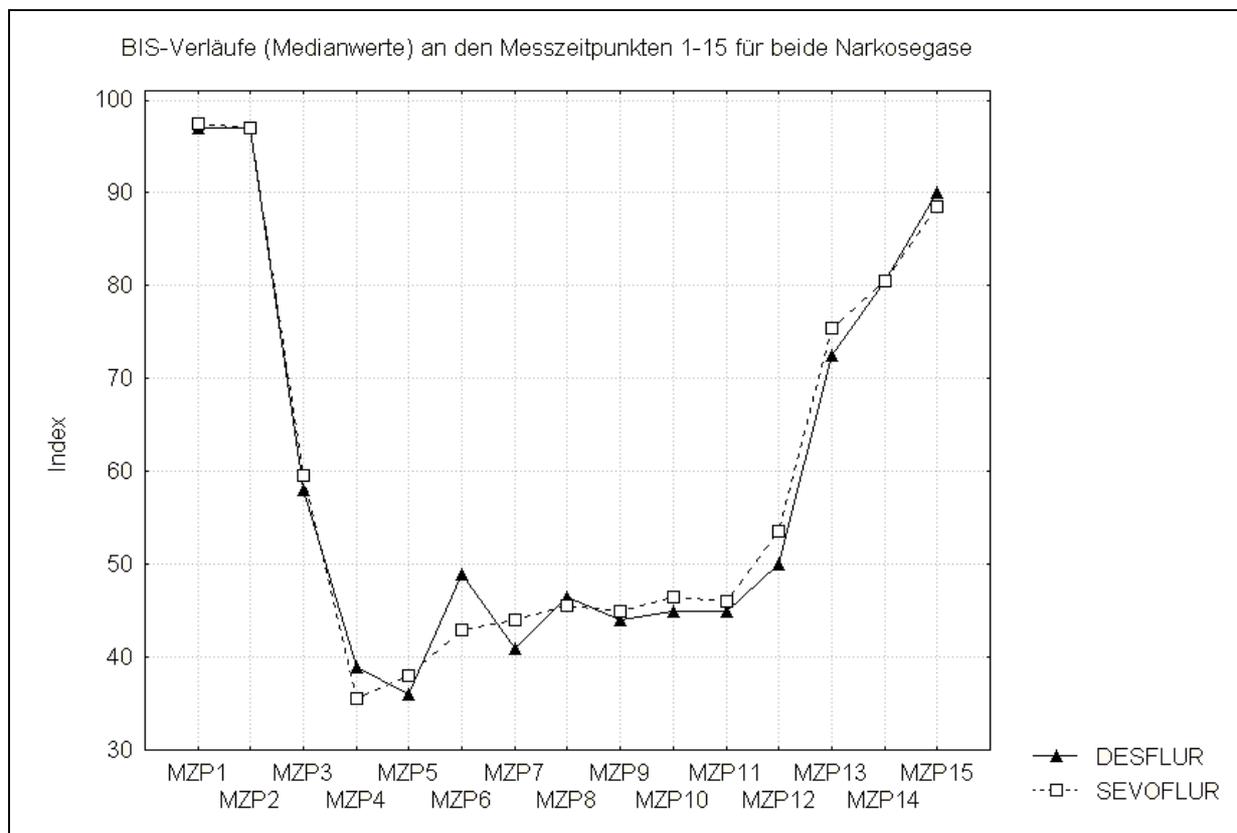


Abbildung 9: Plot der über einander gelegten Medianwert-Verläufe des BIS-Index an den Messzeitpunkten 1 – 15 für beide Narkosegase. Die x-Achse zeigt die Messzeitpunkte, die y-Achse den BIS-Index als dimensionslose Zahl.

Es besteht eine weitgehende Übereinstimmung der Medianwerte der Narkosegas-Gruppen an den einzelnen Messzeitpunkten. Lediglich am Messzeitpunkt 6 gibt es eine signifikante Abweichung ($p = 0,0069$), wie der Mann-Whitney U-Test für unverbundene Stichproben (Desflurane gegen Sevoflurane) zeigt (Tabelle 6). Besonders die Ausgangswerte sowie die Aufwachwerte zeigen reproduzierbare und übereinstimmende Ergebnisse. Wenn man nur die Medianwerte betrachtet, zeigt die Sevoflurane-Gruppe einen gleichförmigeren intraoperativen Verlauf als die Desflurane-Gruppe, die am MZP 6, 7 und 8 deutlichere Schwankungen bietet.

Tabelle 6: p-Werte des Mann-Whitney U-Tests für unverbundene Stichproben (Desflurane gegen Sevoflurane) für den BISindex zu jedem MZP.

	p-Wert		p-Wert		p-Wert
MZP1	0,2181	MZP6	0,0069	MZP11	0,6101
MZP2	0,0712	MZP7	0,1260	MZP12	0,6546
MZP3	0,5540	MZP8	0,3786	MZP13	0,5900
MZP4	0,6580	MZP9	0,9348	MZP14	0,8361
MZP5	0,7692	MZP10	0,5768	MZP15	0,7075

3.4.2 AEPi-Verlauf in den Narkosegas-Gruppen

3.4.2.1 Desflurane-Gruppe

Die Ausgangswerte der wachen Patienten sind beim AEPi mit einem Medianwert von 68 (43 – 94) am MZP 1 und einem Medianwert von 65 (43 – 92) am MZP 2 nicht so hoch wie beim BIS-Index. Zum Messzeitpunkt 3 gibt es zwar einen signifikanten Abfall mit einem Median von 45 und einem Bereich von 30 bis 76, aber die 25%, 75%-Perzentilen-Box überschneidet sich mit der 25%, 75%-Box von MZP 2. Zum Messzeitpunkt 4 fällt der Medianwert weiter ab auf 41 (30 – 58) und bleibt im weiteren intraoperativen Verlauf bis zum Messzeitpunkt 12 (Ende der Hautnaht/ OP-Ende) mit dem Median im Bereich zwischen 39 bis 44, wobei der niedrigste Wert 28 und der höchste Wert 80 beträgt. Am Messzeitpunkt 13 (Reaktion auf Ansprache) ist der Medianwert mit 66 (40 – 94) wieder auf dem Ausgangsniveau und steigt im weiteren Verlauf überschießend an. Am Messzeitpunkt 14 beträgt der Median 82 mit einem Maximum von 133 und einem Minimum von 53 und am MZP 15 hat der Median einen Wert von 90 mit einem höchsten Wert von 124 und dem niedrigsten Wert bei 46.

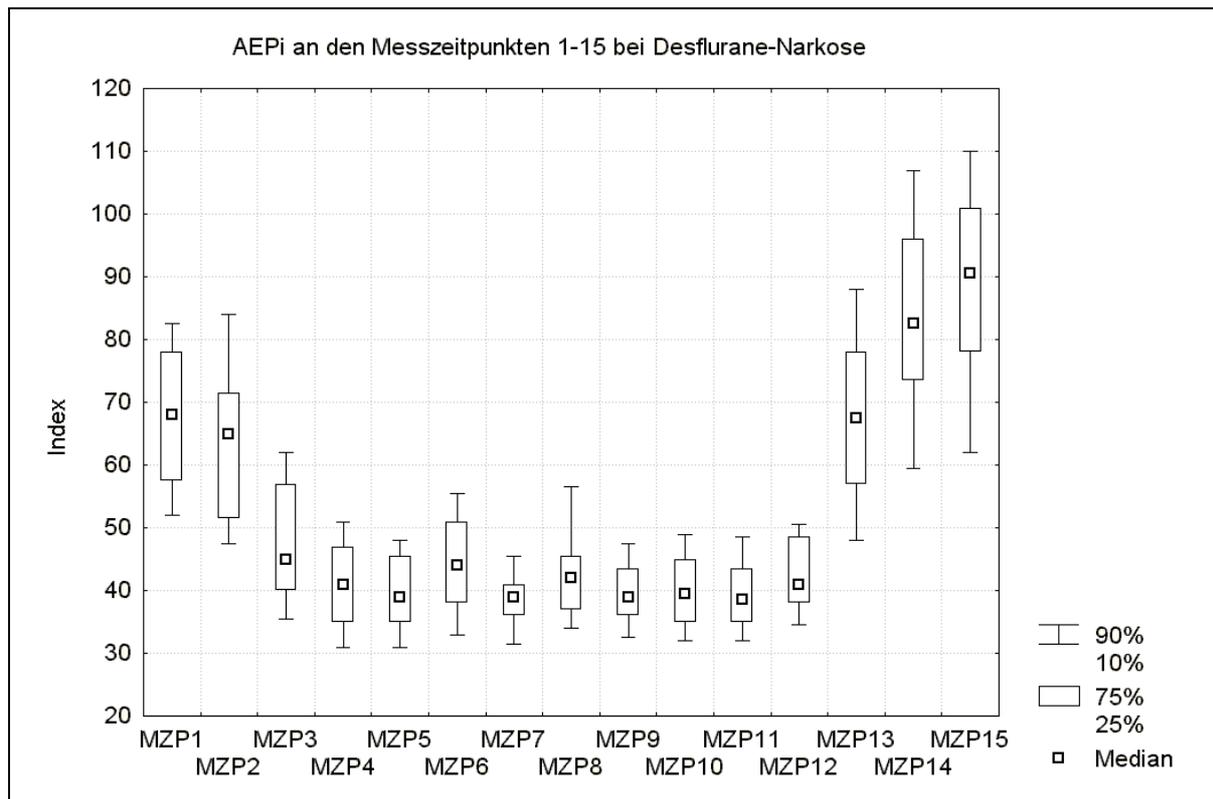


Abbildung 10: AEP-Index in der Desflurane-Gruppe als Medianwert aus den Gesamtwerten am jeweiligen Messzeitpunkt mit 25% und 75% Perzentile sowie 10% und 90% Whisker für die Extremwerte, auf der x-Achse aufgetragen die Messzeitpunkte 1-15, auf der y-Achse der AEPi als dimensionslose Zahl.

3.4.2.2 Sevoflurane-Gruppe

In der Sevoflurane-Gruppe hat der AEPi am MZP 1 einen Median von 67 mit einem Maximum von 95 und einem Minimum von 52. Am Messzeitpunkt 2 beträgt der Medianwert 65 (42 – 92) und fällt zum MZP 3 (Bewusstseinsverlust) auf 49 ab mit einem Bereich zwischen 33 und 76. Hier gibt es keine Überschneidungen der 25%/75%-Perzentilen wie in der Desflurane-Gruppe. Zur Intubation fällt der Median wie in der Desflurane-Gruppe noch weiter ab, mit einem Wert von 42 (29 – 75). Im weiteren intraoperativen Verlauf schwankt der Median mit etwas höheren Werten als in der Desflurane-Gruppe zwischen 41 (MZP 5) bis 48 (MZP 12) mit dem höchsten Wert von 97 und einem niedrigsten Wert von 27. In der Aufwachphase macht der AEPi einen Sprung mit einem Medianwert von 67 (123 – 36) am MZP 13 und steigt im weiteren Verlauf wie in der Desflurane-Gruppe überschüssend im Vergleich zu den Ausgangswerten an. Am MZP 14 beträgt der Medianwert 86 (56 – 132) und am MZP 15 schließlich 98 mit dem Maximum bei 128 und dem Minimum bei 75.

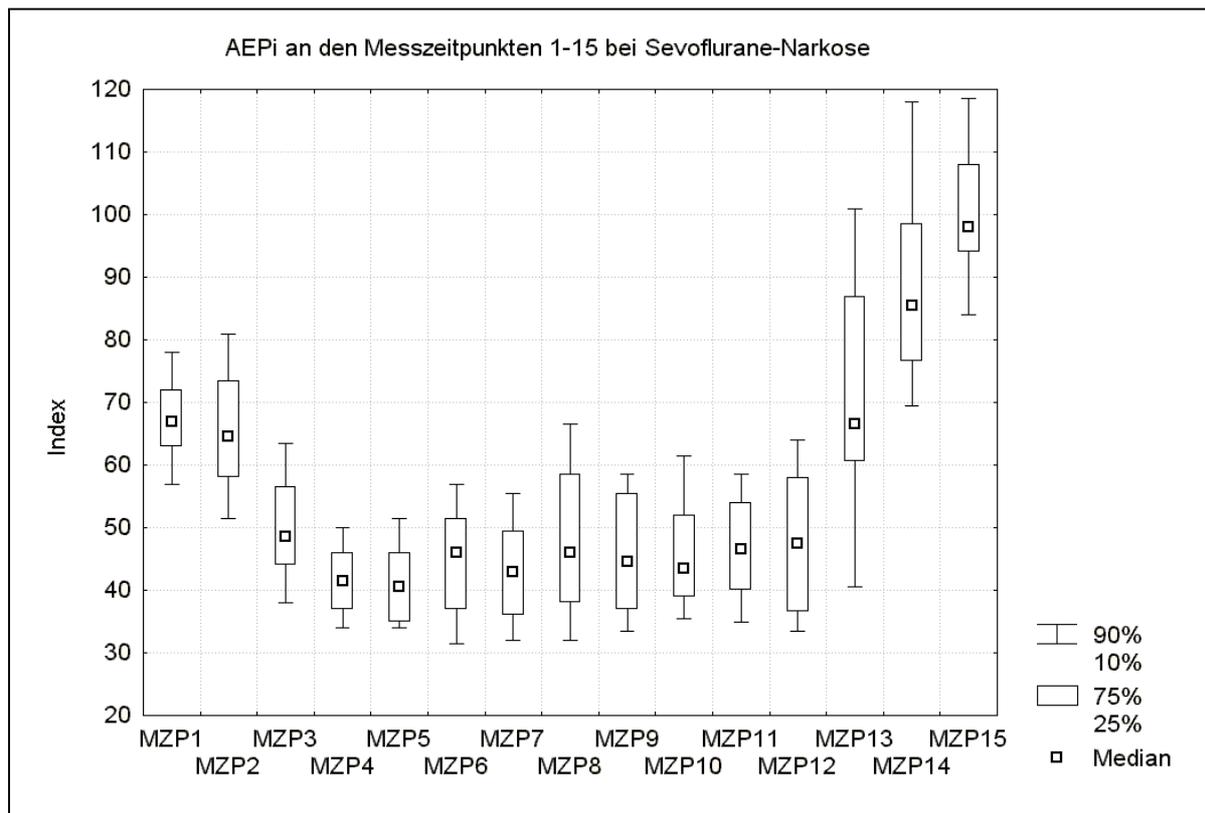


Abbildung 11: AEP-Index in der Sevoflurane-Gruppe als Medianwert aus den Gesamtwerten am jeweiligen Messzeitpunkt mit 25% und 75% Perzentile sowie 10% und 90% Whisker für die Extremwerte, auf der x-Achse aufgetragen die Messzeitpunkte 1-15, auf der y-Achse der AEPi als dimensionslose Zahl

3.4.2.3 Vergleichende Darstellung des AEPi für beide Gasgruppen

Auch bei den AEPi-Verläufen besteht eine weitgehende Übereinstimmung der Medianwerte der Narkosegas-Gruppen an den einzelnen Messzeitpunkten in der Verlaufsübersicht. An den Messzeitpunkten 7, 9, 10 und 11 gibt es allerdings statistisch gesehen signifikante Abweichungen, wie der Mann-Whitney U-Test für unverbundene Stichproben (Desflurane gegen Sevoflurane) zeigt (Tabelle 7). Für den MZP 7 ist $p = 0,0335$, für den MZP 9 = $0,026$, für den MZP 10 ist $p = 0,003$ und für den MZP 11 = $0,0002$. Auffällig ist auch, dass die Ausgangswerte der wachen Patienten signifikant niedriger als die Aufwachwerte an den Messzeitpunkten 14 und 15 sind. Beide Gruppen zeigen hier reproduzierbare und übereinstimmende Ergebnisse. Bei den Aufwachwerten zeigt sich am MZP 15 ein signifikant höherer Medianwert in der Sevoflurane- als in der Desflurane-Gruppe ($p = 0,0027$). Insgesamt ist der Verlauf in beiden Gruppen gleichförmig, wobei in der Desflurane-Gruppe die Narkosetiefe im intraoperativen Verlauf an fast allen Messzeitpunkten signifikant tiefer war als in der Sevoflurane-Gruppe.

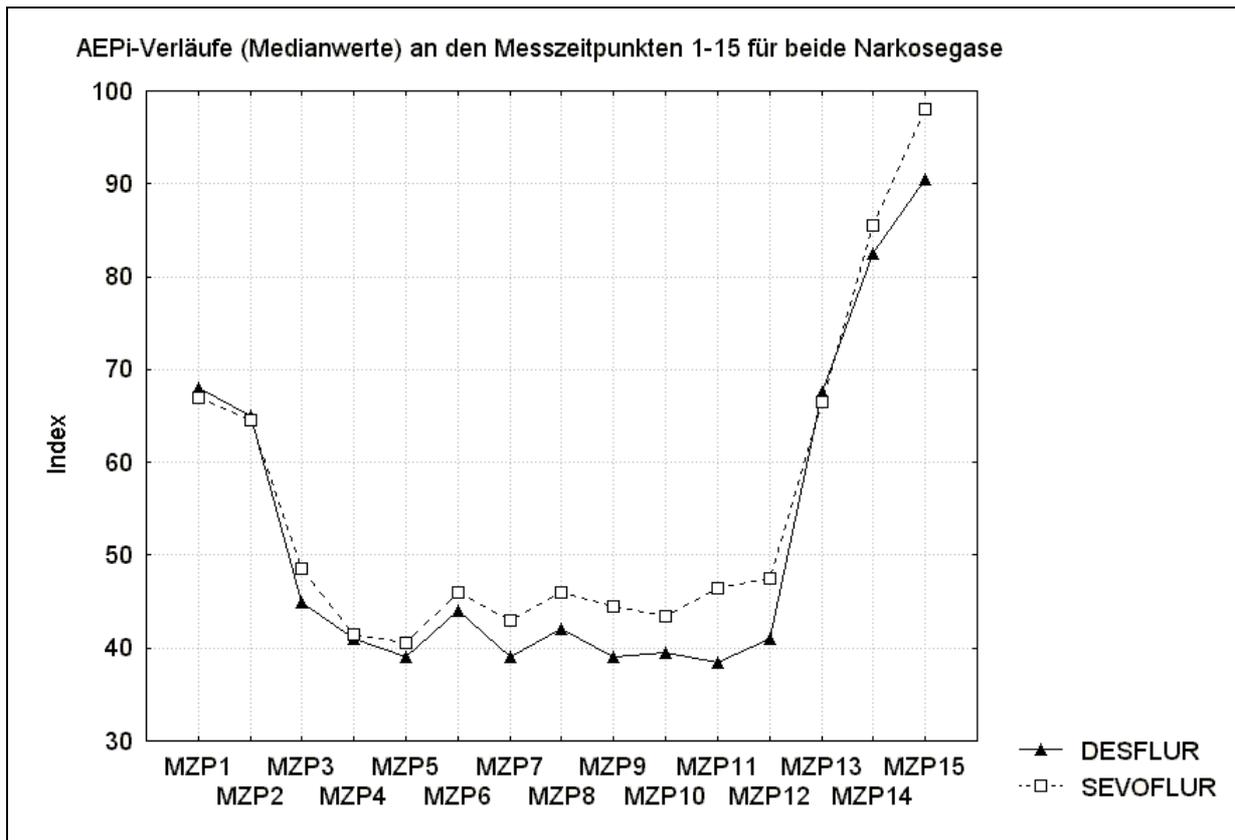


Abbildung 12: Plot der über einander gelegten Medianwert-Verläufe des AEPi an den Messzeitpunkten 1 – 15 für beide Narkosegase. Die x-Achse zeigt die Messzeitpunkte, die y-Achse den AEPi als dimensionslose Zahl.

Tabelle 7: p-Werte des Mann-Whitney U-Tests für unverbundene Stichproben (Desflurane gegen Sevoflurane) für den AEPindex zu jedem MZP.

	p-Wert		p-Wert		p-Wert
MZIP1	0,9885	MZIP6	0,6790	MZIP11	0,0002
MZIP2	0,5540	MZIP7	0,0335	MZIP12	0,0950
MZIP3	0,2272	MZIP8	0,1503	MZIP13	0,3998
MZIP4	0,6861	MZIP9	0,0259	MZIP14	0,3632
MZIP5	0,4134	MZIP10	0,0030	MZIP15	0,0027

3.4.3 Werteverteilung für Wachheit und Bewusstlosigkeit in den Narkosegasgruppen

Bei 80 Patienten, bei denen an 15 Messzeitpunkten der BIS und AEPi erfasst wurden, ergibt sich eine Gesamtzahl von 1200 Messwerten, was pro Gasgruppe 600 Beobachtungen ausmacht. Davon entfallen 200 auf die Messzeitpunkte 1, 2, 13, 14 und 15, also die Messzeitpunkte, an denen die Patienten wach waren, und 400 Beobachtungen entfallen auf die Messzeitpunkte 3 bis 12, an denen die Patienten bewusstlos waren. Um

Verteilungshäufigkeiten sichtbar zu machen, wurden die Werte aus den Beobachtungen einer BIS- und AEPi-Skala zugeordnet, die in abgestufte Bereiche unterteilt ist. Für die Berechnung wurden Bereiche genommen, da der BIS und AEPi im klinischen Einsatz meist um ± 5 Punkte schwanken und nur bei sehr ruhigen Verläufen ohne Artefakte ein Wert längere Zeit bestehen bleibt. Deshalb ist die Vorgabe von Bereichen wirklichkeitsnaher.

3.4.3.1 BIS-Verteilung

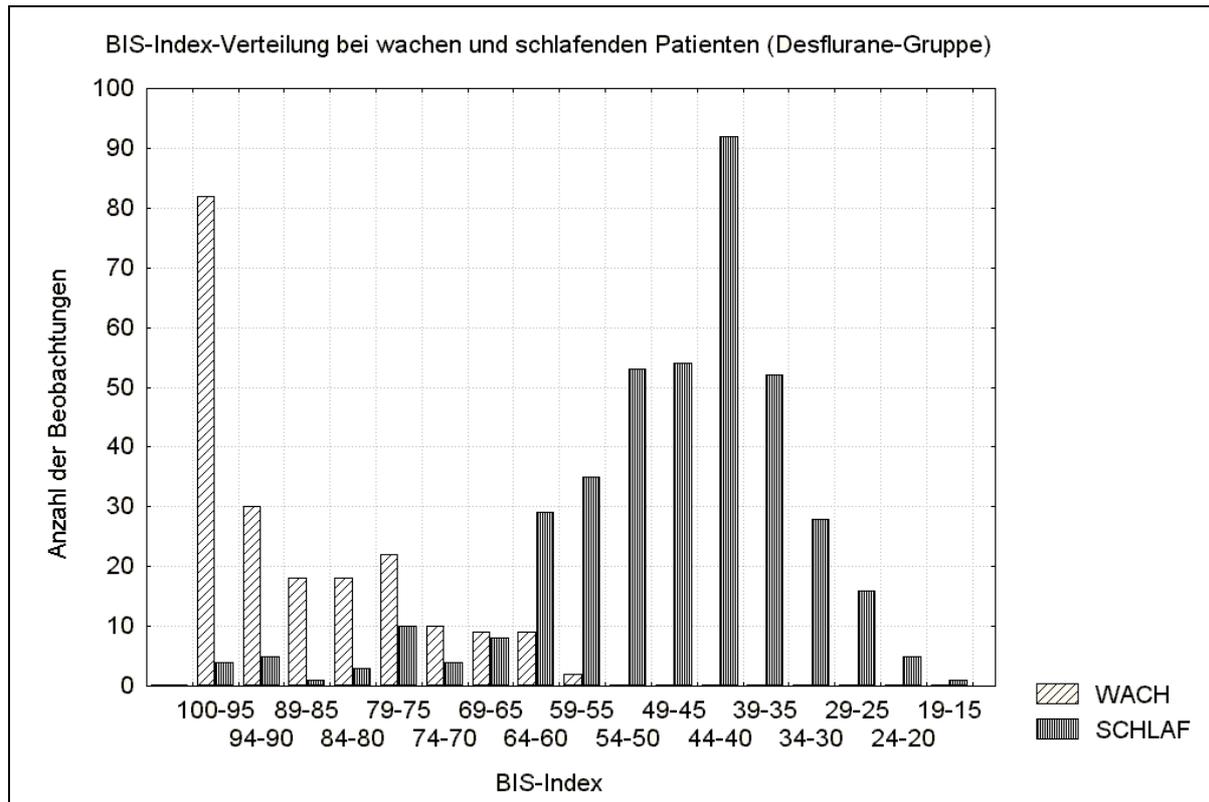


Abbildung 13: BIS-Werte-Verteilung für wache und schlafende Patienten in der Desflurane-Gruppe. Auf der X-Achse aufgetragen sind die BIS-Bereiche, auf der Y-Achse aufgetragen die Anzahl der beobachteten Werte in den einzelnen Bereichen.

Wie man in Abbildung 13 sieht, entfällt der Hauptteil der Beobachtungen bei wachen Patienten auf einen BIS-Index-Bereich zwischen 100 und 80 (148 Werte von insgesamt 200). Dabei können alle Werte an den Messzeitpunkten 1 und 2 einem Index-Bereich von 100 bis 80 zugeordnet werden, während die Beobachtungen an den Messzeitpunkten 13 bis 15 postoperativ zwischen 100 und 55 gestreut sind. Hier ist der Messzeitpunkt 13 für die niedrigsten „Wach-Werte“ verantwortlich (11 Messungen zwischen 64 und 55). Unter einem BIS-Bereich von 55 gibt es keine Beobachtungen bei wachen Patienten.

Bei bewusstlosen Patienten zeigt sich eine Gipfelbildung im Index-Bereich zwischen 64 und 30, wo der Hauptteil der Werte (314 von insgesamt 400) zu finden ist. Insgesamt sind die Werte von schlafenden Patienten aber über die gesamte Skala verteilt, wobei vor allem der Messzeitpunkt 3 für die Werte-Ausreißer nach oben bis 98 verantwortlich ist, und zwar mit vier Beobachtungen im Bereich zwischen 100 bis 95 und vier Beobachtungen zwischen 94 und 90. (siehe auch Tabelle 8).

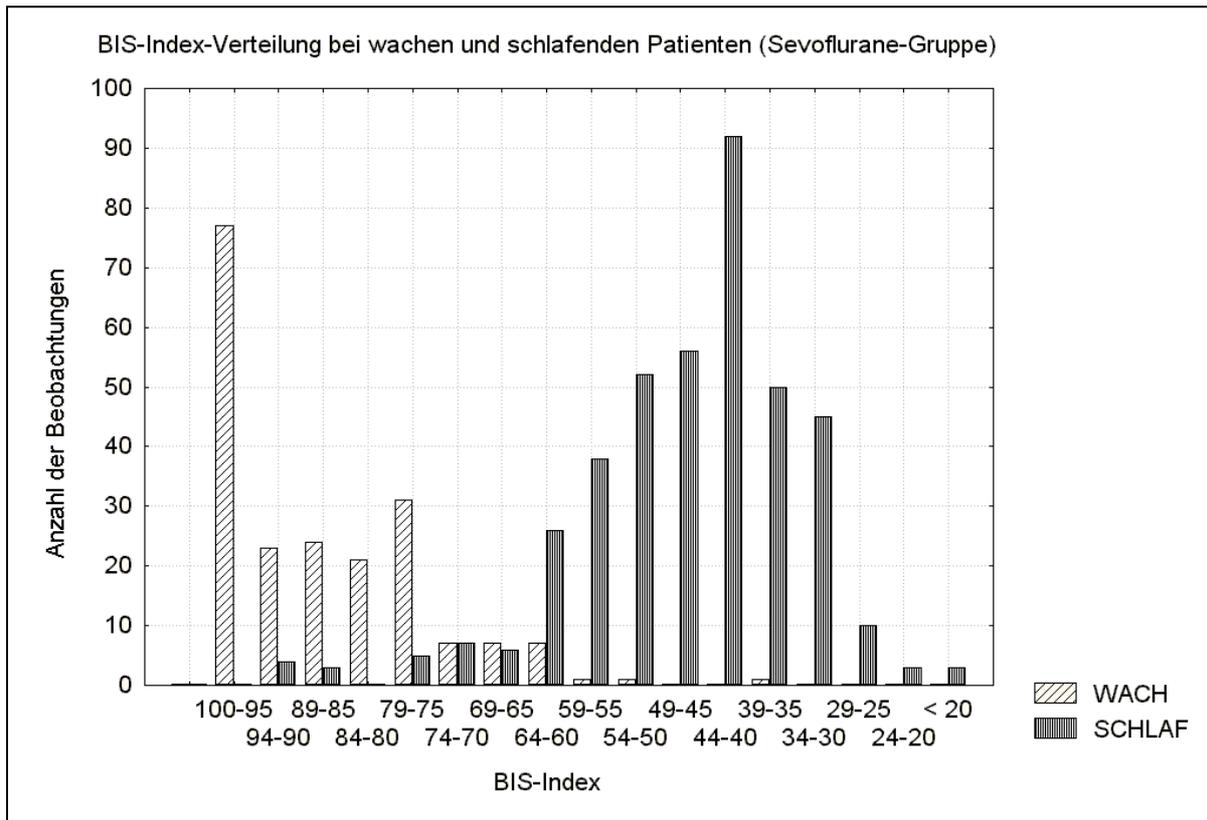


Abbildung 14: BIS-Werte-Verteilung für wache und schlafende Patienten in der Sevoflurane-Gruppe

In der Sevoflurane-Gruppe zeigt sich für den BIS-Index ein ähnliches Bild, mit einem Hauptteil der „Wach-Werte“ zwischen 100 und 80 (145 Beobachtungen). Die Untergrenze für BIS-Werte bei wachen Patienten liegt bei 50, wobei es in der Sevoflurane-Gruppe noch einen Ausreißer in den Bereich von 39 bis 35 gibt. (siehe Tabelle 8) Auch in der Sevoflurane-Gruppe ist der Messzeitpunkt 13 für die niedrigsten Wachwerte verantwortlich (9 Werte im Bereich zwischen 64 bis 50).

Für die Verteilung der Werte bei den schlafenden Patienten zeigt sich ein ähnliches Bild wie in der Desflurane-Gruppe. Der Hauptanteil der Beobachtungen liegt mit 359 von 400 Werten im BIS-Bereich zwischen 64 bis 30. Es gibt auch hier keine klare Obergrenze bei einer breiten Streuung. Hier ist ebenfalls der Messzeitpunkt 3 für die größten Schwankungen nach oben

verantwortlich (4 Werte im Bereich 94 bis 90 sowie drei Werte zwischen 89 und 85).

Tabelle 8: Werteverteilung in der Desflurane- und Sevoflurane-Gruppe bei wachen und schlafenden Patienten für den BIS.

Werte	BIS (Desflurane)		BIS (Sevoflurane)	
	wach	schlafend	wach	schlafend
>100	0	0	0	0
100-95	82	4	77	0
94-90	30	5	23	4
89-85	18	1	24	3
84-80	18	3	21	0
79-75	22	10	31	5
74-70	10	4	7	7
69-65	9	8	7	6
64-60	9	29	7	26
59-55	2	35	1	38
54-50	0	53	1	52
49-45	0	54	0	56
44-40	0	92	0	92
39-35	0	52	1	50
34-30	0	28	0	45
29-25	0	16	0	10
24-20	0	5	0	3
19-15	0	1	0	3
Gesamt	200	400	200	400

Maßgeblich für die Festlegung von Grenzen, anhand denen dann Häufigkeitsverteilungen diskutiert werden, ist stets ein Sprung in der Anzahl der Beobachtungen um größer gleich 50% nach oben oder unten zwischen zwei aufeinander folgenden Bereichen. Dies gilt zum Beispiel für den BIS-Bereich von 74-70, wo in der Desflurane-Gruppe eine über 50% Abnahme der Beobachtungen im Vergleich zum vorhergehenden Bereich stattfindet, in der Sevoflurane-Gruppe sind es sogar über 70%.

Zur Verdeutlichung sind die Bereiche, in denen solch eine Änderung zu sehen ist, grau hinterlegt sowie fett gerahmt. Werte, die eine deutliche Abweichung zwischen Desflurane- und Sevoflurane-Gruppe im selben Index-Bereich zeigen, sind fett gedruckt hervorgehoben.

3.4.3.2 AEPi-Verteilung

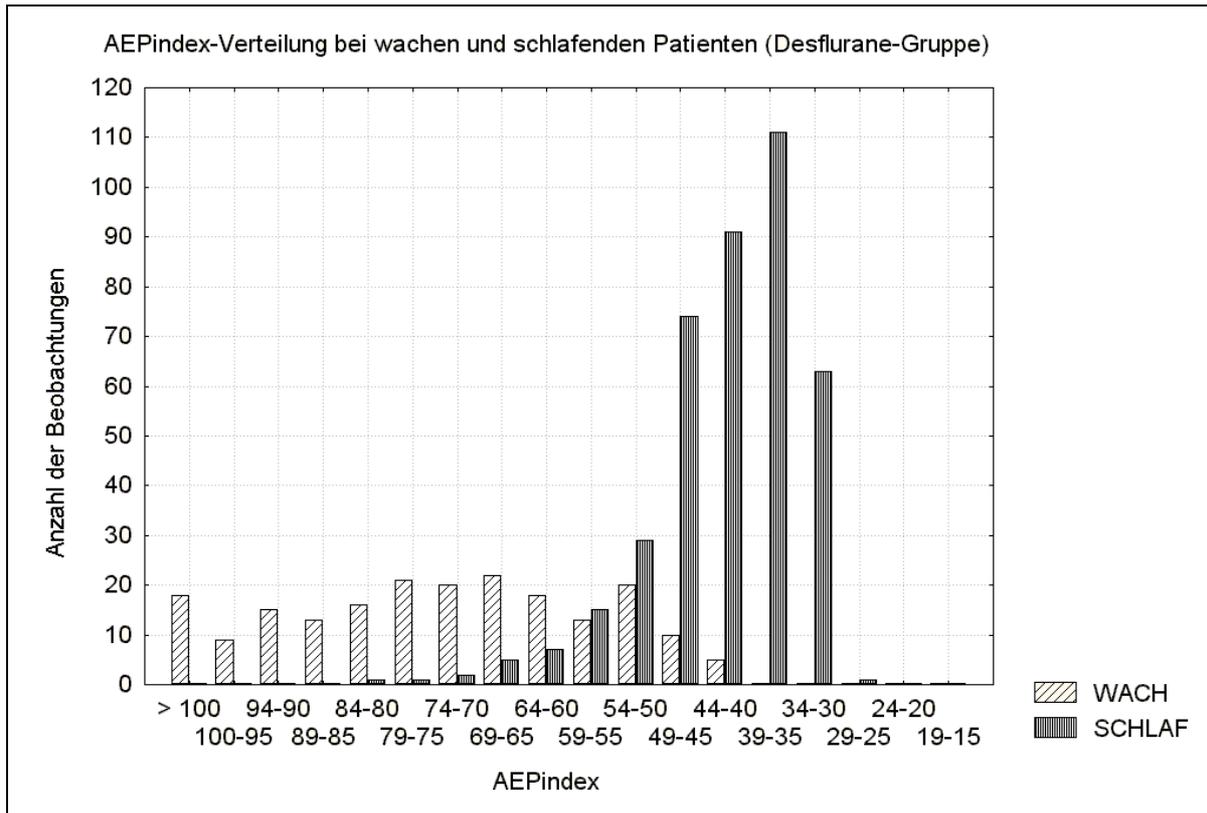


Abbildung 15: AEP-Werte-Verteilung für wache und schlafende Patienten in der Desflurane-Gruppe. Auf der X-Achse aufgetragen sind die AEP-Bereiche, auf der Y-Achse aufgetragen die Anzahl der beobachteten Werte in den einzelnen Bereichen. (siehe auch Tabelle 11)

In Abbildung 15 sieht man, dass es bei den AEP-Werten für wache Patienten eine breite Streuung zwischen den Bereichen > 100 bis 40 gibt, wobei die Beobachtungen auf die einzelnen Bereiche gleichmäßig verteilt sind (siehe Tabelle 9). Im Bereich 79 bis 65 zeigt sich eine angedeutete Häufung mit insgesamt 63 Beobachtungen sowie im Bereich 54 – 50 mit 20 Werten bei insgesamt 200 Beobachtungen.

Bei den Messwerten für schlafende Patienten sieht man eine klare Häufung der Beobachtungen zwischen 49 und 30 (339 Werte von insgesamt 400). Unterhalb dem Bereich von 30 gibt es lediglich einen Wert.

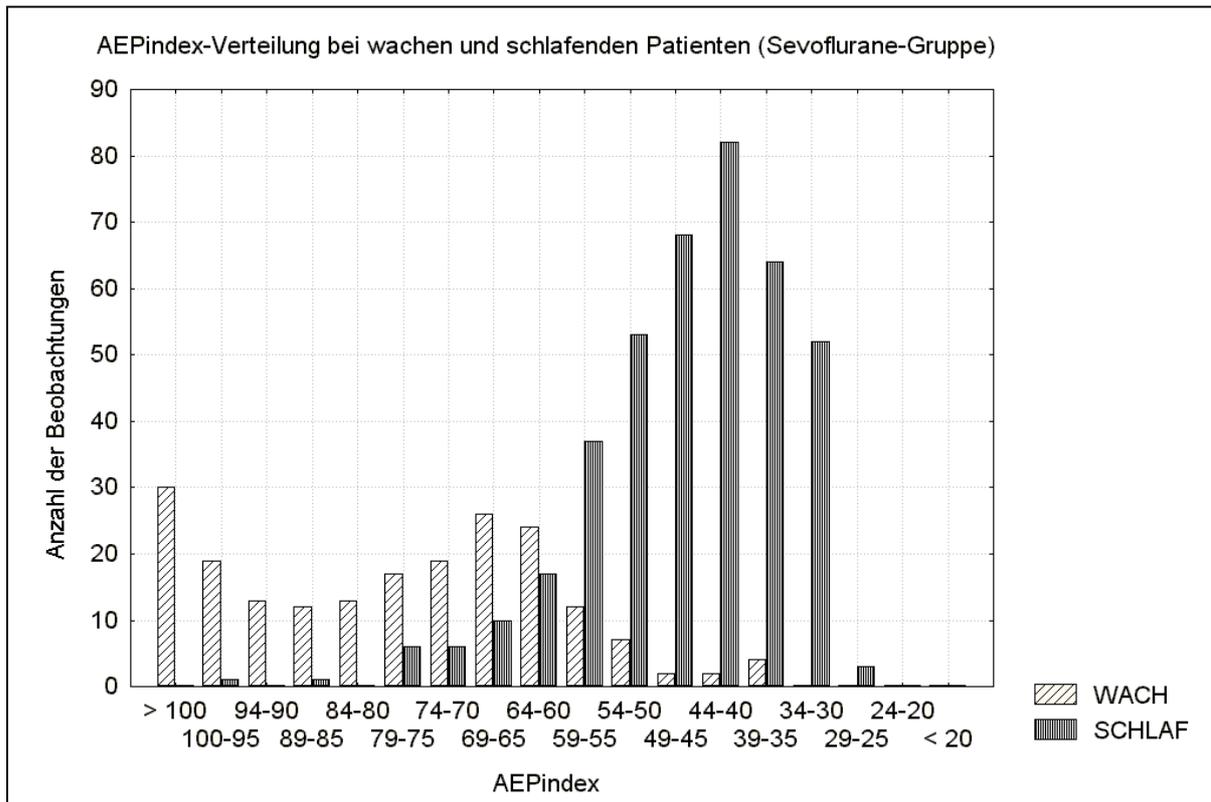


Abbildung 16: AEP-Werte-Verteilung für wache und schlafende Patienten in der Sevoflurane-Gruppe (siehe auch Tabelle 11)

In der Sevoflurane-Gruppe gibt es bei den Werten für wache Patienten im Bereich >100 mit 30 Messwerten versus 18 in der Desflurane-Gruppe fast doppelt so viele Beobachtungen. Gleich verhält es sich im Bereich 100 – 95 mit 19 Beobachtungen gegenüber 9 in der Desflurane-Gruppe. Bis zum Bereich >55 verhält sich die Häufigkeitsverteilung der Werte dann annähernd gleich wie in der Desflurane-Gruppe. Während aber in der Sevoflurane-Gruppe in den Bereichen <55 lediglich noch 15 Beobachtungen zu finden sind, gibt es in der Desflurane-Gruppe 35 Werte. Deshalb sieht man in der Abbildung 16 auch bei den „Wachwerten“ eine Anhäufung der Beobachtungen bis zum Bereich von 60 mit 173 von 200 Beobachtungen insgesamt. Eine derartig klare Häufung kommt in der Desflurane-Gruppe nicht vor (152 Messwerte im Bereich >100 bis 60).

Bei den schlafenden Patienten sieht man in der Sevoflurane-Gruppe eine signifikante Häufung der Beobachtungen im Bereich zwischen 59 und 30 (356 Werte von insgesamt 400). Es zeigt sich aber eine etwas unschärfere Abgrenzung zur Gruppe der wachen Patienten mit 41 Beobachtungen im Bereich >59. Im Vergleich dazu gibt es lediglich 16 Werte in der Desflurane-Gruppe, die über dem Bereich von 59 liegen.

Tabelle 9: Werteverteilung in der Desflurane- und Sevoflurane-Gruppe bei wachen und schlafenden Patienten für den AEPi

Werte	AEP (Desflurane)		AEP (Sevoflurane)	
	wach	schlafend	wach	schlafend
>100	18	0	30	0
100-95	9	0	19	1
94-90	15	0	13	0
89-85	13	0	12	1
84-80	16	1	13	0
79-75	21	1	17	6
74-70	20	2	19	6
69-65	22	5	26	10
64-60	18	7	24	17
59-55	13	15	12	37
54-50	20	29	7	53
49-45	10	74	2	68
44-40	5	91	2	82
39-35	0	111	4	64
34-30	0	63	0	52
29-25	0	1	0	3
< 25	0	0	0	0
Gesamt	200	400	200	400

Zur Veranschaulichung sind in der Tabelle die Bereichsgrenzen für die angegebenen Häufigkeitsverteilungen fett gerahmt und grau hinterlegt, sowie die Bereiche, in denen es deutliche Unterschiede zwischen der Desflurane- und der Sevoflurane-Gruppe gibt, fett gedruckt. Maßgeblich für die Festlegung von Grenzen, anhand denen dann Häufigkeitsverteilungen diskutiert werden, ist auch hier ein Sprung in der Anzahl der Beobachtungen um größer gleich 50% nach oben oder unten zwischen zwei Bereichen. Zum Beispiel gibt es beim Übergang vom Bereich 64-60 auf den Bereich 59-55 mehr als eine Verdoppelung der Beobachtungen (17 vs. 37) in der Sevoflurane-Gruppe.

3.5 Gegenüberstellung von BIS und AEPi

3.5.1 Tabelle der Mittelwerte für Wachheit und Bewusstlosigkeit

Tabelle 10: Mittelwerte (mit min- /max-Bereich) für den BIS und AEPindex bei wachen (Wach) und schlafenden (Bewusstlos) Patienten jeweils für die beiden Narkosegasgruppen Desflurane (Des) und Sevoflurane (Sev)

	Bewusstlos (MW, min-max)	Wach (MW, min-max)
BIS (Des)	47 (12 - 98) 9 Pat. > 87	87 (56 - 99) 0 Pat. < 47
AEPindex (Des)	42 (28 – 80) 2 Pat. > 74	74 (40 – 133) 2 Pat. < 42
Bis (Sev)	46 (13 – 94) 6 Pat. > 87	87 (50 – 99) 0 Pat. < 46
AEPindex (Sev)	46 (27 – 97) 2 Pat. > 79	79 (36 – 132) 6 Pat. < 46

In der Desflurane-Gruppe hatten die bewusstlosen Patienten im Mittel einen BIS von 47 und die wachen Patienten einen Mittelwert von 87. In der Sevoflurane-Gruppe beträgt der Mittelwert bei bewusstlosen Patienten 46, bei wachen Patienten 87.

Für den AEPi ergeben sich bei den bewusstlosen Patienten in der Desflurane-Gruppe ein Mittelwert von 42, in der Sevoflurane-Gruppe beträgt dieser Wert 46. Für die wachen Patienten ergibt sich für den AEPi in der Desflurane-Gruppe ein Mittelwert von 74, in der Sevoflurane-Gruppe von 79.

Tabelle 10 zeigt außerdem, dass einige BIS-Werte während Bewusstlosigkeit höher waren als der Mittelwert während Wachheit, und zwar sowohl in der Desflurane-Gruppe als auch in der Sevoflurane-Gruppe. Dies trifft bei der Desflurane-Gruppe für 9 Patienten und der Sevoflurane-Gruppe für 6 Patienten zu. Der Bereich der BIS-Werte für wache Patienten überschneidet sich hingegen in keiner der beiden Gasgruppen mit dem Mittelwert während Bewusstlosigkeit.

Für die AEPi-Werte gilt, dass es für jeweils 2 Patienten für Bewusstlosigkeit Überschneidungen mit dem Mittelwert für Wachheit gibt und 2 (Desflurane-Gruppe) respektive 6 Patienten (Sevoflurane-Gruppe), die wach waren, niedrigere Werte hatten, als der Mittelwert für Bewusstlosigkeit in den Gruppen war.

3.5.2 Vergleich zwischen BIS und AEPi für beide Gase zusammengenommen

Abbildung 17 zeigt für den BIS zwei Häufigkeitsverteilungen. Im Bereich zwischen 100 und 75 befinden sich 346 von insgesamt 400 Beobachtungen bei wachen Patienten. Für die schlafenden Patienten ergibt sich im Bereich zwischen 64 bis 30 eine Anhäufung mit 702 von insgesamt 800 Werten. 38 Werte liegen unter einem Bereich von 30, 60 Werte liegen über dem Bereich von 64 (siehe Tabelle 11).

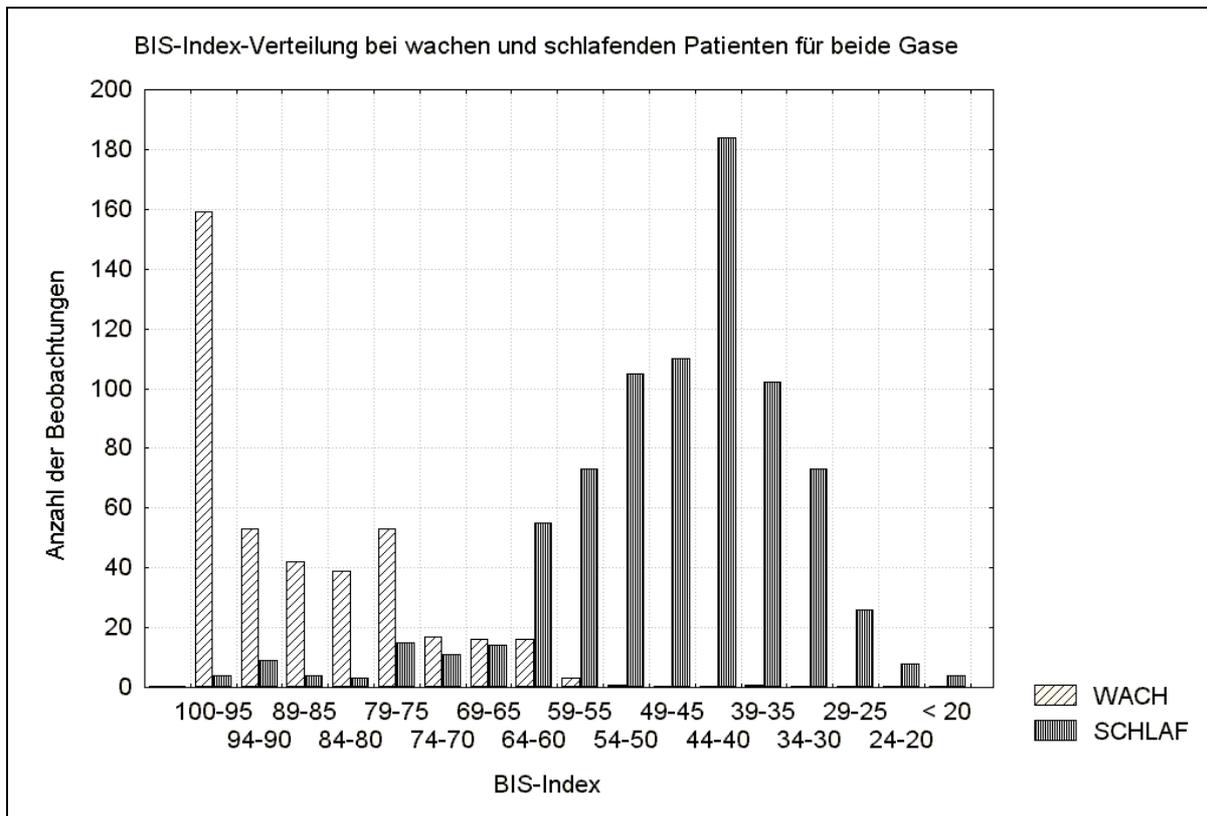


Abbildung 17: Gesammelte Beobachtungen aus beiden Gasgruppen (Desflurane und Sevoflurane) mit Zuordnung auf die BIS-Indexbereiche.

Die Zusammenfassung der beiden Gasgruppen für den AEPi verdeutlicht noch einmal den Unterschied zum BIS-Index. Anders als in der BIS-Gruppe sieht man eine wesentlich breitere Streuung der Wachwerte, während die Gipfelbildung bei den Schlafwerten durch die gepoolten Daten noch besser herausgearbeitet wird. Im Bereich >100 bis 50 finden sich 377 von insgesamt 400 Beobachtungen an wachen Patienten. Im Bereich 59 bis 30 tritt bei den schlafenden Patienten eine Häufung mit 739 Werten auf, lediglich 57 Beobachtungen liegen über dem Bereich von 59, 4 Beobachtungen unter dem Bereich von 30 bei einer Gesamtbeobachtungszahl von 800 Werten. (siehe Tabelle 11)

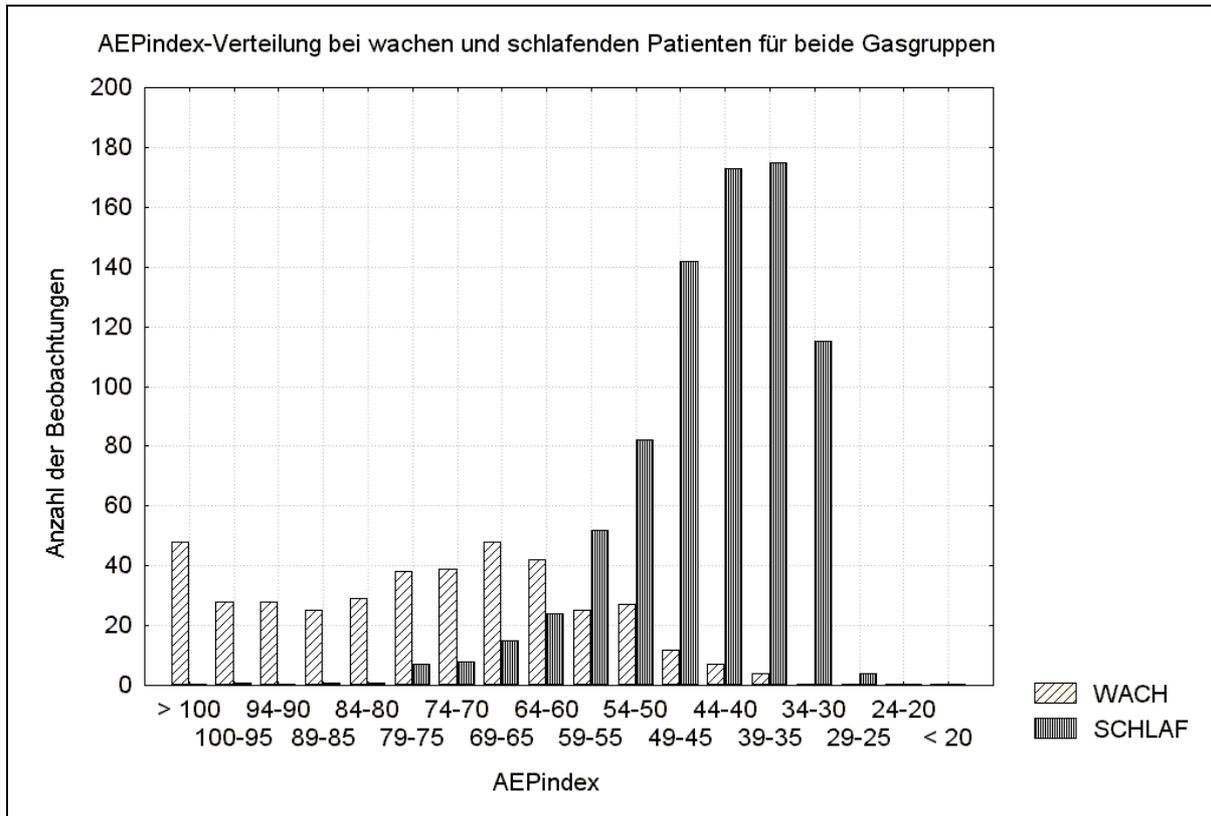


Abbildung 18: Gesammelte Beobachtungen aus beiden Gasgruppen mit Zuordnung auf die AEP-Indexbereiche.

Tabelle 11: Zusammenfassung der Tabellen 8 und 9

In der ersten Spalte sind die Wertebereiche für den BIS und den AEPi aufgetragen. In den folgenden Spalten ist für den BIS- und AEPi die Anzahl der Beobachtungen für den jeweiligen Wertebereich für beide Gasgruppen zusammengefasst eingetragen. In der untersten Zeile ist schließlich die Gesamtzahl der Beobachtungen für die jeweilige Spalte eingetragen. Zur Veranschaulichung sind die in den Abbildungen 17 und 18 gezeigten Bereiche für wache und schlafende Patienten grau hinterlegt dargestellt.

Werte	BIS (Des.+ Sev.)		AEPi (Des.+ Sev.)	
	wach	schlafend	wach	schlafend
>100	0	0	48	0
100-95	159	4	28	1
94-90	53	9	28	0
89-85	42	4	25	1
84-80	39	3	29	1
79-75	53	15	38	7
74-70	17	11	39	8
69-65	16	14	48	15

64-60	16	55	42	24
59-55	3	73	25	52
54-50	1	105	27	82
49-45	0	110	12	142
44-40	0	184	7	173
39-35	1	102	4	175
34-30	0	73	0	115
29-25	0	26	0	4
24-20	0	8	0	0
19-15	0	4	0	0
Gesamt	400	800	400	800

3.5.3 Sensitivität und Spezifität von BIS und AEPi-Werten

Tabelle 12: Schwellenwerte für Wachheit und Bewusstlosigkeit für BIS und AEPi (Sensitivität und Spezifität in Prozent)

		Schwellenwerte	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Wach	BIS	≥ 75	87	96
	AEPi	≥ 50	94	76
	AEPi	≥ 60	81	93
Bewusstlos	BIS	< 65	95	93
	AEPi	< 60	81	93

Die Sensitivität beschreibt den Anteil der richtig erkannten wachen oder schlafenden Patienten eines Kollektivs. Bei einem BIS-Schwellenwert von größer gleich 75 für Wachheit würden 346 Patienten korrekt als wach, 54 Patienten fälschlich als schlafend identifiziert werden (Werte < 75). Die Sensitivität beträgt damit 87% für die korrekte Erfassung der wachen Patienten. Die Spezifität, die den Anteil der richtig erkannten bewusstlosen Patienten beschreibt, beträgt 96%. Definiert man einen BIS-Wert < 65 als Schwelle für sicher bewusstlose Patienten, so erhält man eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 93% für die korrekte Erfassung von Bewusstlosigkeit.

Für den AEPi bei wachen Patienten liegt bei einem Schwellenwert von größer gleich 60 die Sensitivität bei 81%, die Spezifität bei 93%. Bei einem Schwellenwert von < 60 für Bewusstlosigkeit beträgt die Sensitivität für die korrekte Identifizierung von schlafenden Patienten demnach auch 81% und die Spezifität 93%. Setzt man aber die Schwelle wie beim BIS erst bei einem Abfall größer 50% der Beobachtungen an, würde sie bei einem Wert für Wachheit von größer gleich 50 liegen. Dadurch würde sich zwar die Sensitivität auf 94% verbessern, die Spezifität sinkt aber deutlich ab auf 76%. Im Bereich von 50 bis 59 besteht beim AEPi eine deutliche Überlappung zwischen Wach- und Schlafwerten, bedingt durch die breite Streuung der Wachwerte präoperativ.

Um die Messgenauigkeit der beiden Verfahren darzustellen, wurde eine sogenannte ROC (receiver operating characteristics) Kurve erstellt. ROC-Kurven zeigen gleichzeitig die Sensitivität und Spezifität für die Schwellenwerte der Messverfahren. In der Abbildung sind sämtliche Messbereiche des BIS und AEPi mit entsprechender Sensitivität gegenüber der jeweiligen 1-Spezifität aufgetragen.

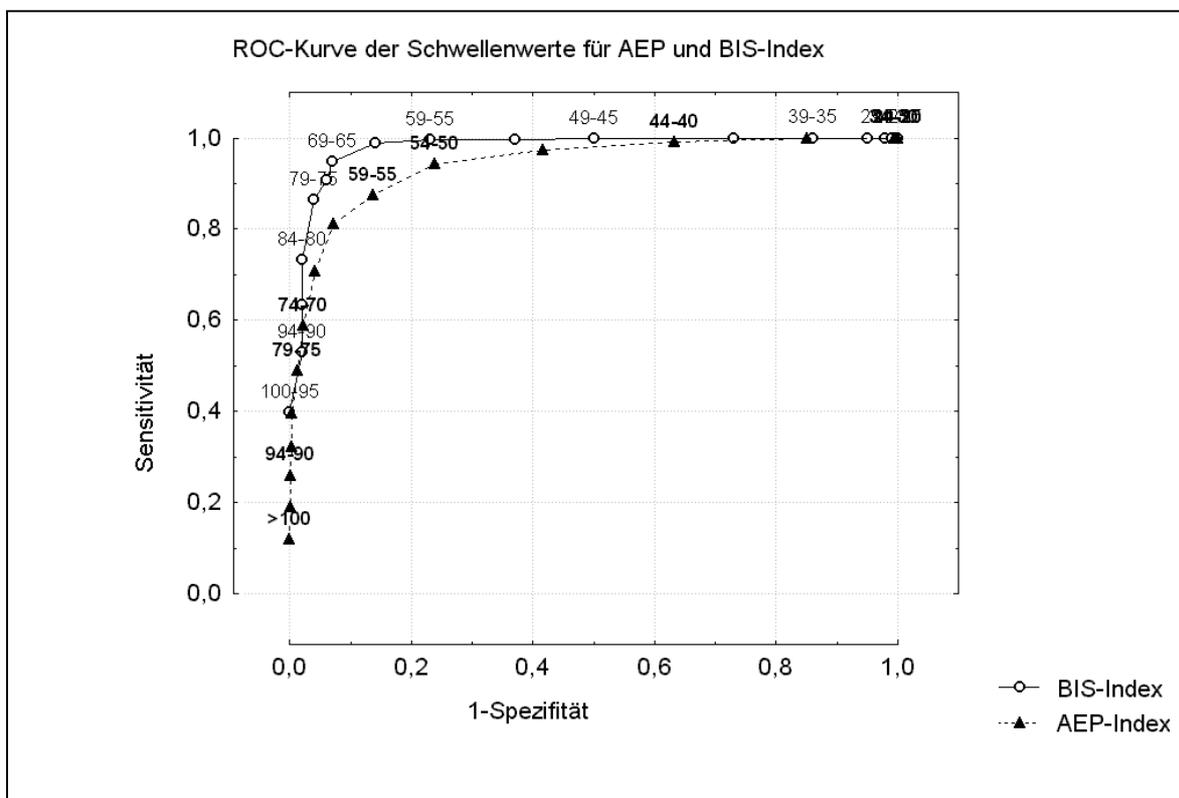


Abbildung 19: Receiver operating characteristics Kurve für die Schwellenwerte von bispektralem (BIS) Index und akustisch evozierten Potentialen (AEPi) Index.

In der Abbildung sieht man, dass die Fläche unter der Kurve für den BIS größer ist als für den AEPi. Dies ist ein Hinweis für eine höhere Messgenauigkeit des BIS.

3.5.4 Prädiktiver Wert der Testergebnisse

Damit ist der Vorhersagewert eines positiven bzw. negativen Testergebnisses gemeint. P_k nimmt einen Wert von 1 an, wenn der Indikator (BIS-Wert oder AEPi) die beobachtete Anästhesietiefe perfekt vorhersagt. Bei einem Wert von 0,5 ist die Vorhersagewahrscheinlichkeit nur 50%.

3.5.4.1 BIS

Positive Korrektheit: Die positive Korrektheit für Wachheit bei einem Schwellenwert-Bereich von 79-75 beträgt $P_k = 0,91$.

Negative Korrektheit: Für Bewusstlosigkeit bei einem Schwellenwert-Bereich von 79-75 beträgt der Wert $P_k = 0,93$.

3.5.4.2 AEPi

Positive Korrektheit: Für Wachheit bei einem Schwellenwert-Bereich von 64-60 beträgt die $P_k = 0,85$.

Negative Korrektheit: Für Bewusstlosigkeit bei einem Schwellenwert-Bereich von 64-60 ist die $P_k = 0,91$.

3.6 Veränderungen durch die Verzögerungszeit „delay“ im Algorithmus

Die Messverfahren des BIS bzw. AEPi sind durch die Art der Datenverarbeitung und Beurteilung keine „Online-Verfahren“ im eigentlichen Sinne. Der am Monitor angezeigte Wert ist eine Mittelung der letzten 60 Sekunden brauchbarer Datenaufzeichnung, die alle 2 Sekunden erneuert wird. Deshalb wurden speziell für die wichtigen Messzeitpunkte 3 und 13 die gemessenen BIS- und AEPi-Werte, also die Werte, die notiert wurden, wenn der Patient nach klinischen Kriterien Eingeschlafen oder Aufgewacht war, den Werten gegenübergestellt, die man notiert hätte, wenn man die Verzögerung („delay“) in der Messung berücksichtigt hätte.

3.6.1 Übergangsphase von Wachheit in Bewusstlosigkeit für den BIS

Der MZP 3 ist ein wichtiger MZP, da hier der Übergang vom Wach- in den Schlafzustand stattfindet und für die folgende Intubation, die einen sehr starken Schmerzreiz darstellt, die korrekte Beurteilung der Narkosetiefe essentiell ist.

In der Abbildung 20 sind für 28 Patienten (23 Patienten aus der Desflurane-Gruppe und 5 Patienten aus der Sevoflurane-Gruppe) die BIS-Werte am Messzeitpunkt 3 dargestellt sowie 15 und 30 Sekunden nach dem der Patient schon als bewusstlos eingestuft war.

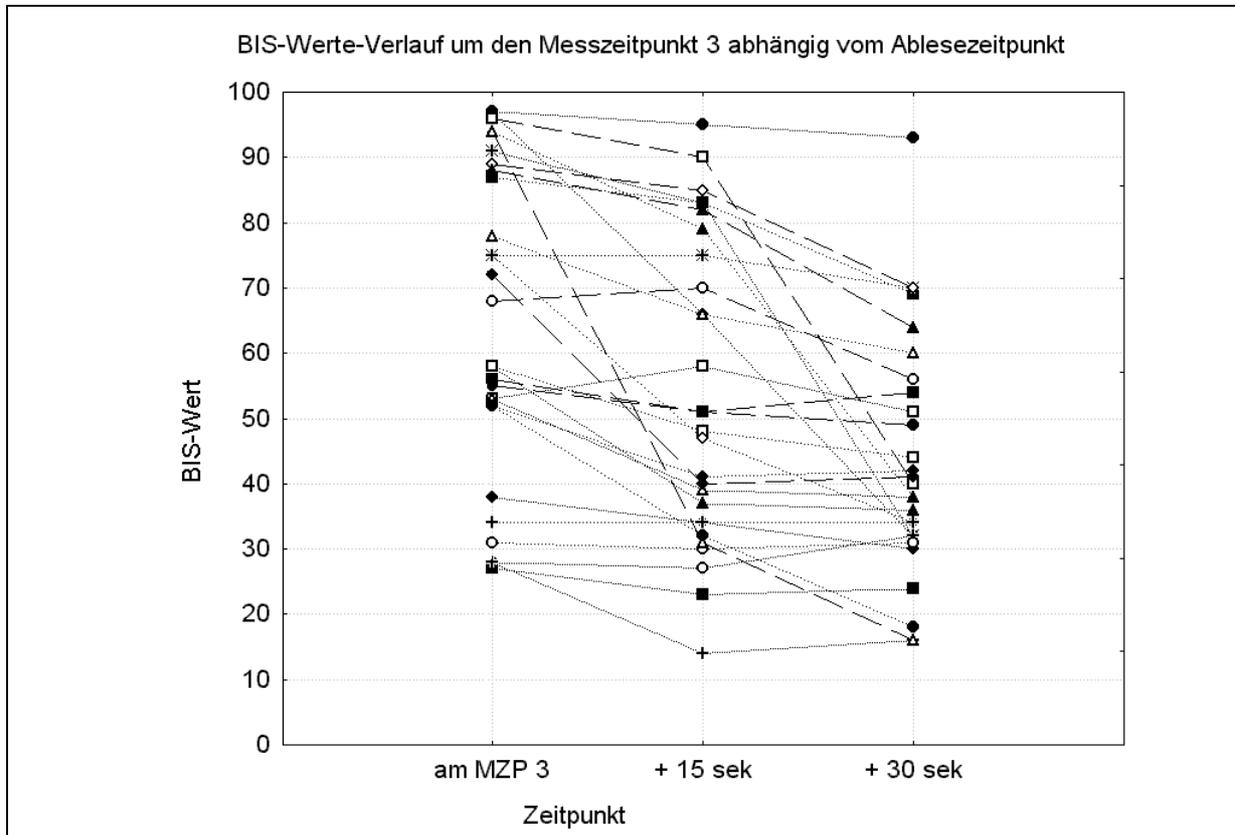


Abbildung 20: BIS-Werte bei 28 Patienten am Messzeitpunkt 3 sowie 15 und 30 Sekunden nach der Protokollierung im Datenblatt. Auf der X-Achse sind die Zeitpunkte aufgetragen, auf der Y-Achse der jeweilige BIS-Wert der Patienten zum Zeitpunkt.

Wie man aus der Abbildung sieht, entsteht schon durch die Notierung der Messwerte 15 Sekunden später eine Veränderung des Mittelwertes von 65 (MZP3) auf 54, mit einer annähernd gleichen Standardabweichung von 23,3 versus 23,8 (MZP3). Der Unterschied ist mit $p = 0,00026$ signifikant. Bei einer um 30 Sekunden versetzten Protokollierung, durch die man die Rechenverzögerung des Algorithmus annähernd ausgeglichen hätte, kommt es bei 15 Patienten zu einem deutlichen Abfall des BIS-Wertes im Vergleich zum MZP 3. Hier beträgt der Mittelwert nur noch 43, die Standardabweichung beträgt 18,4 zum MZP3 mit einem hochsignifikanten Unterschied von $p = 0,000021$.

3.6.2 Übergangsphase von Bewusstlosigkeit in Wachheit für den BIS

Der Messzeitpunkt 13 stellt ebenfalls eine wichtige Landmarke dar, da hier die Patienten entsprechend der Klinik als wach eingestuft werden und somit ein signifikanter Unterschied zum vorherigen MZP 12 vorhanden sein sollte. Wie man in der Abbildung 21 sieht, gibt es keine so großen Unterschiede wie am MZP 3. Der MW am MZP 13 beträgt 73, 15 Sekunden später 75 und nach 30 Sekunden 79. Der Unterschied einer um 15 Sekunden späteren Datenerhebung zum MZP 13 beträgt $p = 0,004$, eine um 30 Sekunden spätere Erhebung ist auch hier mit 0,0001 signifikant.

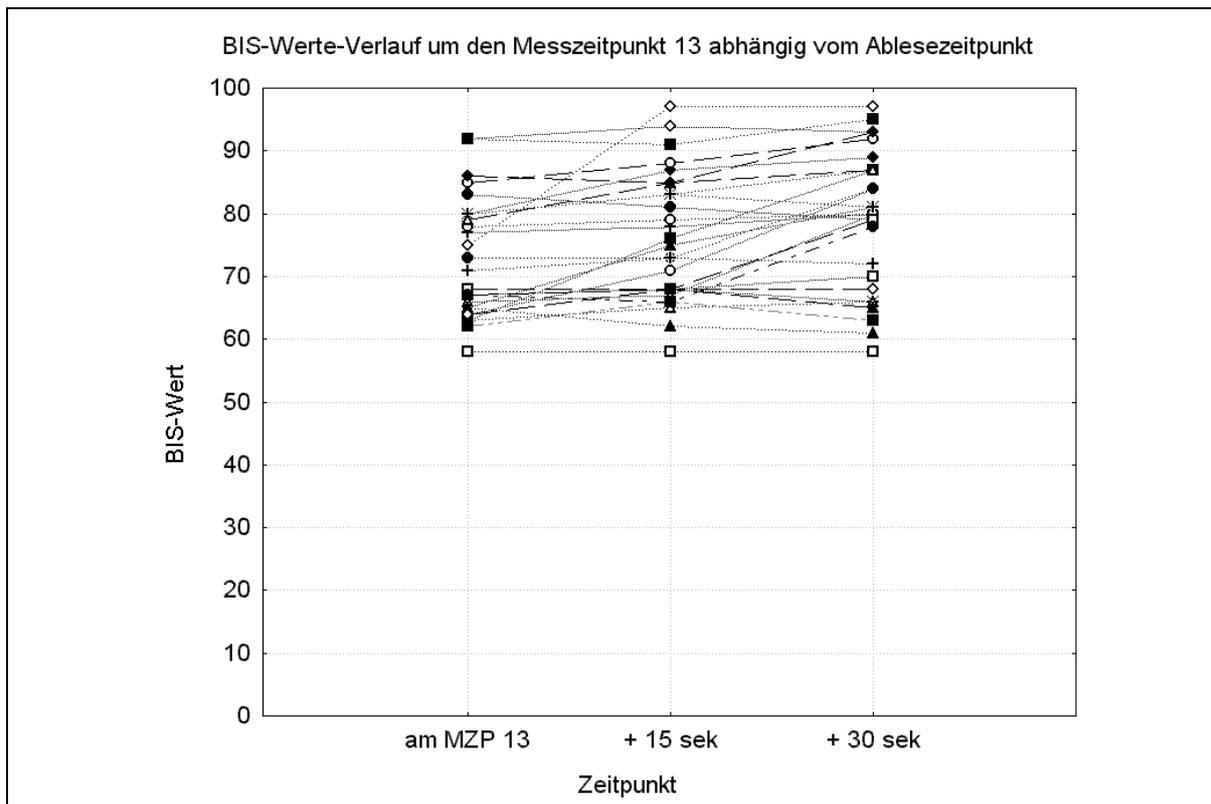


Abbildung 21: BIS-Werte bei 28 Patienten am Messzeitpunkt 13 sowie 15 und 30 Sekunden nach der Protokollierung im Datenblatt. Auf der X-Achse sind die Zeitpunkte aufgetragen, auf der Y-Achse der jeweilige BIS-Wert der Patienten zum Zeitpunkt.

3.6.3 Übergangsphase von Wachheit in Bewusstlosigkeit für den AEPi

Auch bei den AEPi-Werten wirkt sich die zeitverzögerte Berechnung des Index auf die abgelesenen Werte aus. Zum Messzeitpunkt 3 beträgt der Mittelwert 49, 15 Sekunden später 45 und bei 30 Sekunden Ableseverzögerung 43.

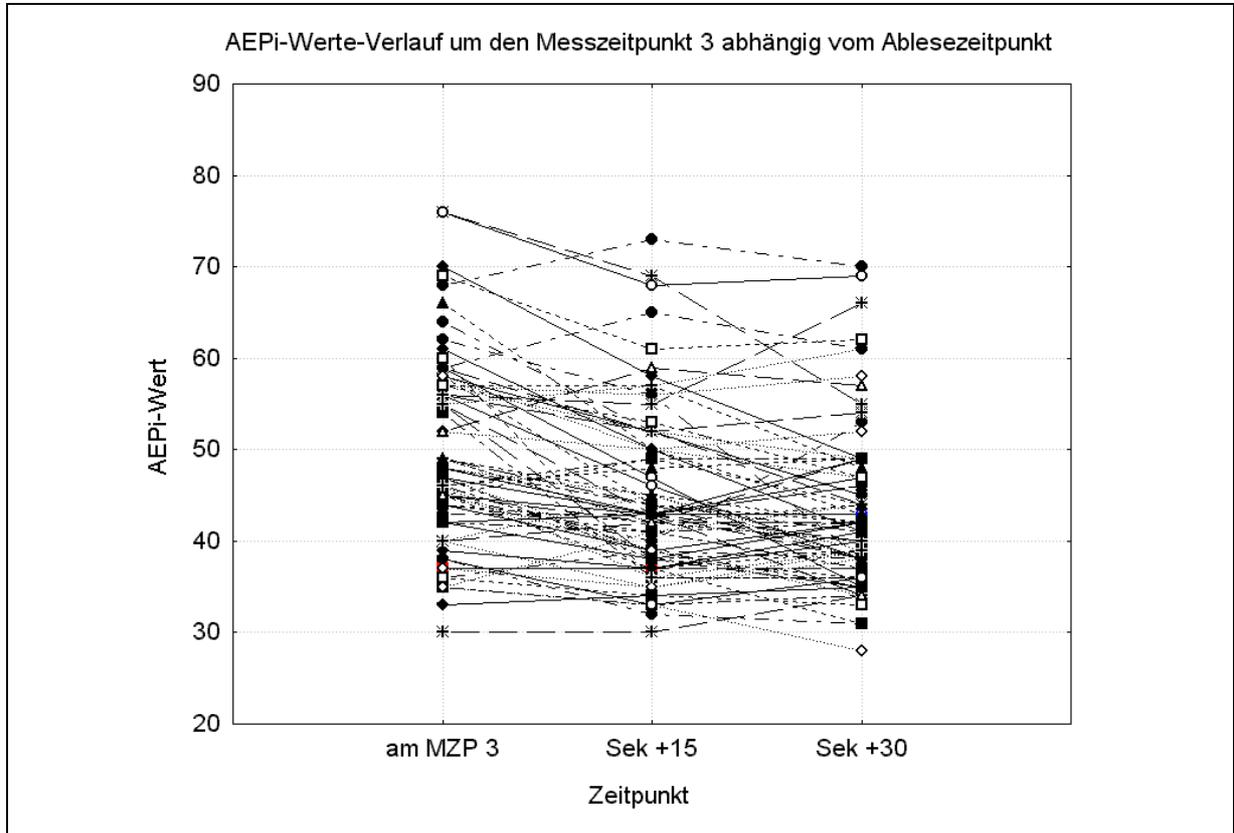


Abbildung 22: AEPi-Werte bei 70 Patienten am Messzeitpunkt 3 sowie 15 und 30 Sekunden nach der Protokollierung im Datenblatt. Auf der X-Achse sind die Zeitpunkte aufgetragen, auf der Y-Achse der jeweilige AEPi-Wert der Patienten zum Zeitpunkt.

3.6.4 Übergangsphase von Bewusstlosigkeit in Wachheit für den AEPi

Am MZP 13, dem „Aufwachzeitpunkt“, sind die Mittelwerte wieder deutlich unterschiedlich. Am MZP beträgt der MW 68, 15 Sekunden später aber schon 80 und weitere 15 Sekunden 87.

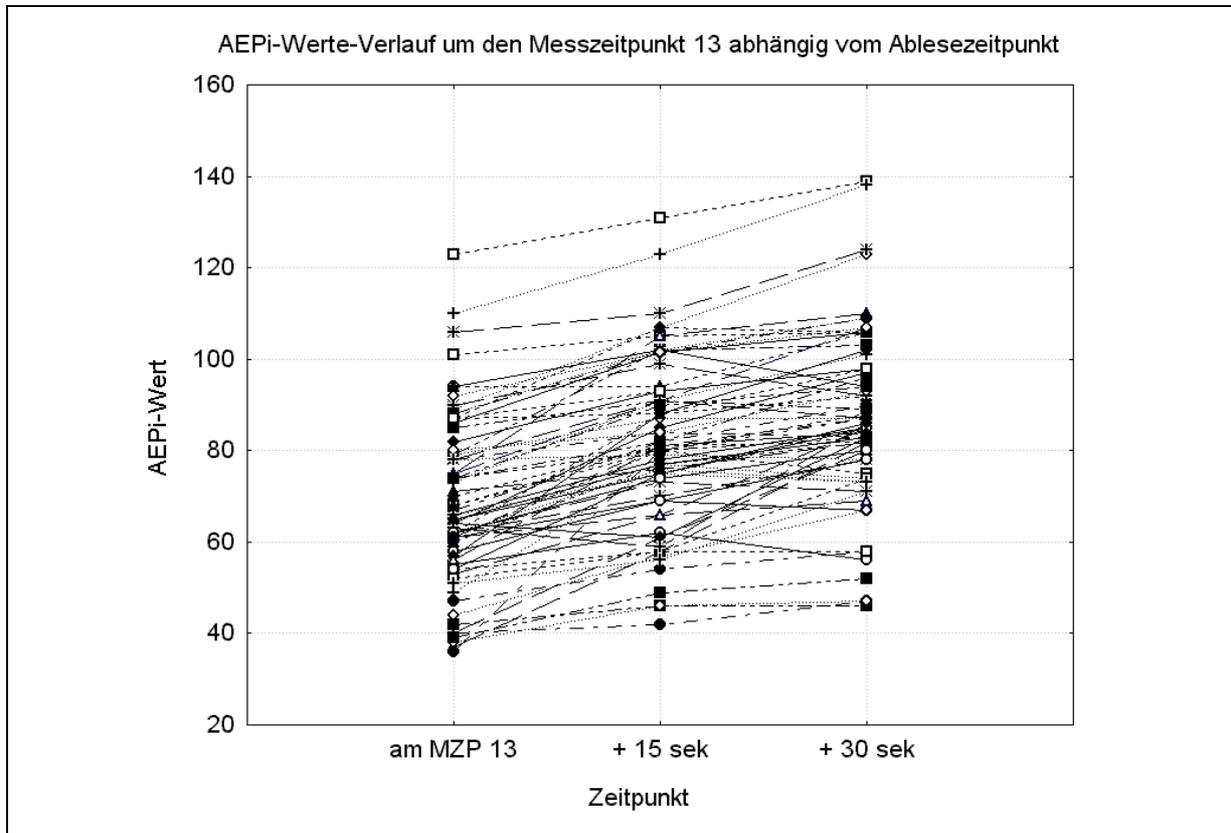


Abbildung 23: AEPi-Werte bei 70 Patienten am Messzeitpunkt 13 sowie 15 und 30 Sekunden nach der Protokollierung im Datenblatt. Auf der X-Achse sind die Zeitpunkte aufgetragen, auf der Y-Achse der jeweilige AEPi-Wert der Patienten zum Zeitpunkt.

In Tabelle 13 sind die Veränderungen des P_k -Wertes in Abhängigkeit vom Ablesezeitpunkt aufgeführt. Alle Veränderungen sind im Vergleich zum berechneten P_k -Wert am Messzeitpunkt sowohl für die Einschlaf- als auch Aufwachphase signifikant mit $p < 0,05$. Um die Unterschiede bei den Messungen zu verdeutlichen, wurden auch die Mittelwerte der Daten am Messzeitpunkt sowie +15 Sekunden und +30 Sekunden aufgeführt.

Tabelle 13: Kalkulierte P_k -Werte (kursiv) für BIS und AEPi am Messzeitpunkt sowie 15 und 30 Sekunden später sowohl für die Einschlaf- (LOC) als auch Aufwachphase (ROC) sowie die Mittelwerte (fett) an den jeweiligen Messzeitpunkten. Die mit * gekennzeichneten Werte sind signifikant ($p < 0,05$)

	am MZP	+ 15 sek	+ 30 sek
BIS_{LOC}	65 <i>0,66 ±0,07</i>	54 <i>0,79* ±0,06</i>	43 <i>0,89* ±0,04</i>
BIS_{ROC}	73 <i>0,57 ±0,07</i>	75 <i>0,66* ±0,07</i>	79 <i>0,72* ±0,06</i>
AEPi_{LOC}	49 <i>0,61 ±0,02</i>	45 <i>0,66* ±0,02</i>	43 <i>0,68* ±0,02</i>
AEPi_{ROC}	68 <i>0,60 ±0,02</i>	80 <i>0,68* ±0,02</i>	87 <i>0,70* ±0,01</i>

3.7 Ergebnisse der postoperativen Patientenbefragung

Am ersten postoperativen Tag konnten von 80 Patienten insgesamt 65 Patienten in beiden Gasgruppen mit dem unten aufgeführten Fragebogen zu ihren Eindrücken während und nach der Narkose befragt werden. Dabei kam es zu folgenden Ergebnissen:

a) Desflurane-Gruppe

In der Desflurane-Gruppe beantworteten insgesamt 32 von 40 Patienten den Fragebogen.

	nein	wenig	mäßig	sehr
Stören die Klicks ?	23	6	1	2
Awareness (Erinnerung an OP / Narkose)	32	0	0	0
Würden Sie diese Narkose noch mal wählen ?	2	0	8	22

b) Sevoflurane-Gruppe

In der Sevoflurane-Gruppe beantworteten insgesamt 33 von 40 Patienten den Fragebogen.

	nein	wenig	mäßig	sehr
Stören die Klicks ?	23	7	1	2
Awareness (Erinnerung an OP / Narkose)	33	0	0	0
Würden Sie diese Narkose noch mal wählen ?	2	2	11	18

Wie die Befragung zeigt, waren 40 Patienten für beide Gasgruppen zusammengenommen mit der Narkose sehr zufrieden und hätten sie erneut gewählt. 8 Patienten in der Desflurane-Gruppe und 11 Patienten in der Sevoflurane-Gruppe waren nur mäßig zufrieden, 2 Patienten in der Sevoflurane-Gruppe waren wenig zufrieden. Dies war bedingt durch das Auftreten von stärkeren postoperativen Schmerzen, die durch das niedrig dosierte und schnell abgebaute Opiat nicht abgedeckt werden konnten. 2 Patienten in jeder Gruppe waren durch die Lautstärke der Klicks so gestört, dass sie die Narkose nicht noch einmal gewählt hätten. Bei keinem Patienten trat Awareness auf, 23 Patienten in jeder Gruppe konnten sich nur auf explizite Nachfrage an die Klicks vor dem Einschlafen erinnern.

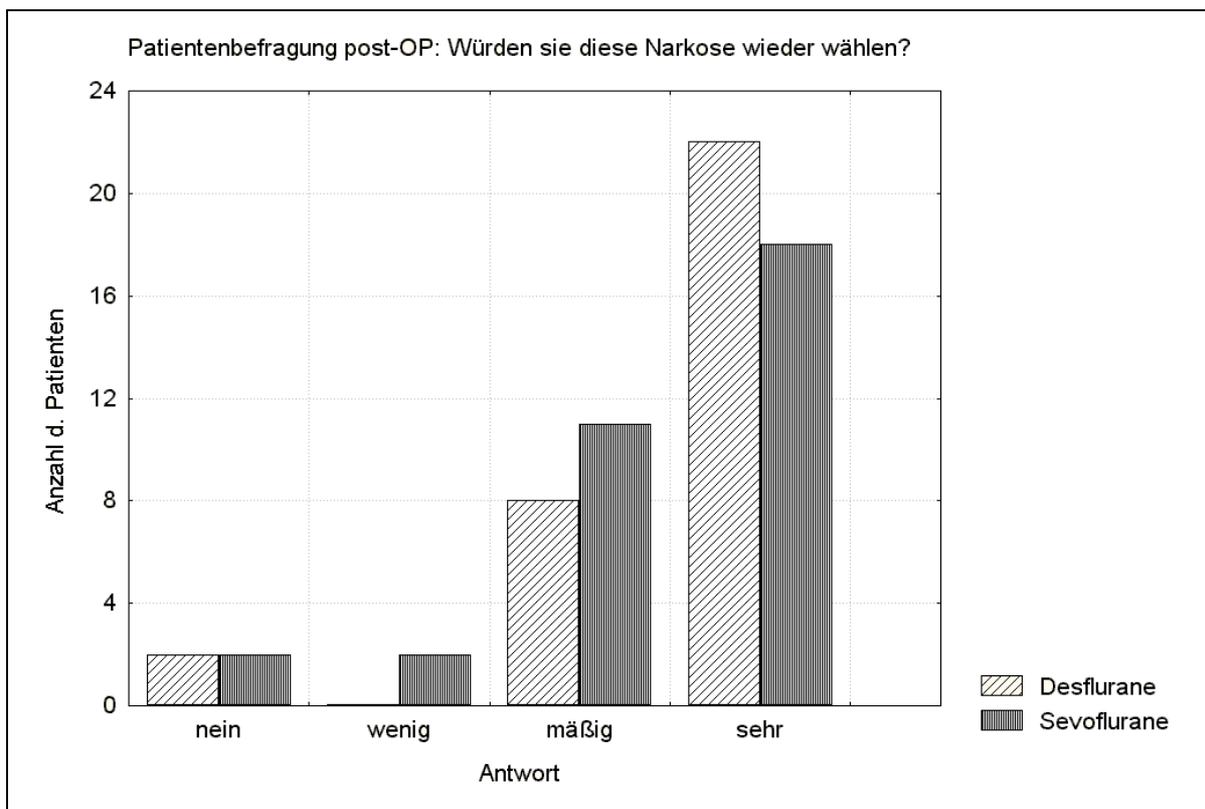


Abbildung 21: Ergebnisse der postoperativen Patientenbefragung. Auf der y-Achse aufgetragen die jeweilige Anzahl der Patienten, die auf die Frage: „Würden Sie diese Narkose wieder wählen?“ als Antwortmöglichkeit zwischen „nein“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“ wählen konnten.

4 Diskussion

Auf dem Gebiet der Pharmakologie hat es mit der Einführung neuer und kurz wirksamer Hypnotika, Opioide und Muskelrelaxantien in den letzten Jahren einen stetigen Fortschritt in der Anästhesie gegeben. Durch die computergestützte Verabreichung dieser Medikamente mittels TCI ist es möglich, die Narkose auf den Patienten und die Gegebenheiten des Eingriffs abzustimmen und Narkosen unmittelbar mit der letzten Hautnaht zu beenden. Durch ebenfalls entsprechend verbessertes Monitoring wie Pulsoxymetrie, Kapnometrie und invasives Druckmonitoring, die nun zum Standard gehören, können sich auch verstärkt Hochrisikopatienten einem Eingriff unterziehen.

Trotz dieser großen Fortschritte ist ein Kerngebiet der Anästhesie bis vor wenigen Jahren nicht an den Verbesserungen beteiligt gewesen. Die Steuerung der Narkosetiefe durch den Anästhesisten erfolgt immer noch in den meisten Einrichtungen nach klinischen Kriterien, die bis in die Anfänge der Anästhesie zurückreichen, als man die Narkosetiefe bei Äthernarkosen mit dem Güdel-Schema einschätzte [30].

Die Inzidenz für Awareness mit Schmerzen beträgt kleiner 0,03 %, Wachheit ohne Schmerzwahrnehmung kommt laut Literatur in 0,2 - 0,4 % vor [47,50,59,65]. Mit der Anwendung von Muskelrelaxantien geht eine Verdoppelung der Gefahr einher, da hier Spontanbewegungen der Patienten, die einen Hinweis auf eine zu flache Narkose geben könnten, unterdrückt werden [63,65]. Für die Patienten bedeutet dies, dass sie eine spontane Erinnerung an intraoperative Ereignisse wie Schmerz, Berührung und Geräusche bzw. Unterhaltungen haben können. Diese Erlebnisse stellen für den Patienten ein traumatisches Ereignis dar, welches weitreichende Konsequenzen für das weitere Leben haben kann. Es kann zu psychologischen und psychiatrischen Problemen sowie Stresssyndromen kommen [38]. In der Öffentlichkeit verstärken solche Berichte die Angst vor Narkosen, da sich Patienten sowieso unter dem abstrakten Begriff einer Narkose wenig vorstellen können [84].

Seit langem ist bekannt, dass durch Anästhetika die elektrische Gehirnaktivität beeinflusst wird und diese Änderungen mit dem EEG erfasst werden können. Erst durch die Fortschritte in der Rechnerkapazität und damit einhergehender Möglichkeiten der zeitnahen Analyse des Roh-EEG ist es seit der Mitte der neunziger Jahre praktikabel geworden, anhand des so genannten prozessierten EEG die Narkosetiefe zu erfassen und zu steuern. Seitdem ist eine Vielzahl von Geräten auf den Markt gekommen, die ausgehend vom abgeleiteten Roh-EEG mit speziellen Algorithmen versuchen, die Narkosetiefe auf einen Parameter zu reduzieren, um die Anwendung so einfach wie möglich zu machen [43,44,53,57,77,80,85].

Neben den EEG-Monitorsystemen gibt es mit der Messung von akustisch evozierten Potentialen eine weitere viel versprechende Möglichkeit, die Auswirkungen der Anästhesie auf die Hirnaktivität zu messen. Retrospektive Untersuchungen konnten zeigen, dass ca. 90 % der Patienten mit Awareness akustische Wahrnehmungen hatten [21,54] und das Gehör somit eine zentrale Rolle bei der Perzeption von Sinneseindrücken während einer Narkose hat. Hier sind akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP) geeignet, da sie einer dosisabhängigen Beeinflussung vor allem durch Narkosegase und Hypnotika unterworfen sind [14,24,52,72,73,83]. Im Gegensatz dazu werden frühe akustisch evozierte Potentiale (BAEP) kaum beeinträchtigt, während späte Potentiale (LLAEP) für Messungen zu störanfällig sind [15,16].

4.1 Methodik

Das Ziel der hier vorliegenden Studie war es, die Brauchbarkeit von Bispektralem Index (BIS) und akustisch evozierten Potentialen (AEPi) zur Überwachung der Narkosetiefe bei Narkosen mit volatilen Anästhetika zu überprüfen. Als Narkosegase wurden Desflurane und Sevoflurane ausgewählt. Es gibt schon eine Reihe von Studien, die den BIS [27,75,78] oder MLAEP's [72,73,81] als Monitoring-Verfahren bei diesen Gasen untersucht haben, es wurden aber zusätzlich Lachgas verabreicht [75] und mit einer intravenösen Gruppe verglichen oder Lachgas und ein intravenöses Opiat mit den Narkosegasen kombiniert [78]. Dadurch ergeben sich natürlich eine Anzahl von Einflussfaktoren und additive Effekte auf die Narkosetiefe, die nur schwer auseinander zu halten sind. Deshalb wurde bei dieser Arbeit auf eine Begrenzung der Einflussfaktoren Wert gelegt und möglichst nicht mehr als zwei Medikamente miteinander kombiniert. Beide Patientengruppen wurden intravenös mit Propofol 1% eingeleitet, die Narkose wurde dann nach Intubation mit dem jeweiligen volatilen Anästhetikum fortgesetzt und zur Schmerztherapie bekamen die Patienten eine Remifentanyl-TCI von der Einleitung bis zum Op-Ende, deren Zielplasmakonzentration von 2ng/ml nicht verändert wurde. Da sich die Patienten einem schmerzhaften chirurgischen Eingriff unterzogen, war es natürlich nötig, ein Opioid perioperativ zu verabreichen. Wie eine Anzahl von Studien inzwischen gezeigt haben, beeinflussen Opioide auch in hoher Dosierung nicht direkt die beiden Messverfahren. Dass heißt, BIS und AEPi sind nicht in der Lage, den verstärkten hypnotischen Effekt zu erfassen. Dies wurde für Alfentanil [26,51], Fentanyl [7, 51], Sufentanil [71,51] und Remifentanil [31,44,51] nachgewiesen. BIS und AEPi zeigen selbst bei unter alleiniger Gabe von hoch dosierten Opiaten bewusstlosen Patienten normale Wachwerte an. In Kombination mit bestimmten Hypnotika oder volatilen Anästhetika bleibt

zwar die Beziehung zwischen BIS oder AEPi und „effect-site“ Konzentration von Propofol erhalten, aber der Bewusstseinsverlust tritt unter Opiaten bei höheren BIS- bzw. AEPi-Werten und niedrigeren Propofol-Konzentrationen ein [51]. Dies ist beim Vergleich mit anderen Studien zu berücksichtigen. Guignard et al. [2000a] fand mit zunehmender Remifentanyl-Dosierung eine Abnahme der Patientenzahl, die sich auf den Intubationsreiz bewegten und postulierte eine Unterdrückung des BIS-Anstiegs auf einen schmerzhaften Stimulus durch Remifentanyl. Da für die vorliegende Arbeit eine sehr niedrige Opiatdosierung verwendet wurde, ist der Effekt minimiert.

Da BIS und AEPi gleichzeitig erfasst wurden, besteht theoretisch die Möglichkeit einer Beeinflussung des BIS durch die akustisch evozierten Potentiale. Hier konnten Untersuchungen von Absalom et al. [2000] und Kurita et al. [2001] zeigen, dass es zu keiner Änderung oder Verfälschung des BIS durch die evozierten Potentiale oder des Wachheitsgrades durch die Klickgeräusche kommt. Letztendlich wurde aber von Kurita konstatiert, dass die Entstehung eines zusätzlichen Artefakts im spontanen EEG durch AEP's nicht komplett ausgeschlossen werden kann. Da in der vorliegenden Studie aber AEP's und BIS verglichen werden sollten, war eine getrennte Applikation nicht möglich.

Ein grundlegendes Problem beim Vergleich der Ergebnisse bei verschiedenen Studien ist die große Bandbreite, was die Definition „Wiedererlangen des Bewusstseins“ angeht. Während in dieser Untersuchung wie auch in anderen nach klinischen Kriterien durch den Untersucher beurteilt wurde, ob der Patient wach war oder nicht, wurden in anderen Studien [27,34] Wachheitsskalen zur Bewertung herangezogen. Direkte Vergleiche sind deshalb schwer.

Aber auch die zeitliche Zuordnung des abgelesenen BIS- oder AEPi-Wertes zum momentanen klinischen Zustand des Patienten macht aufgrund der Aufzeichnungs- und Rechenverzögerung der Algorithmen und vor allem deren Berücksichtigung bei der Methodik den direkten Vergleich mit anderen Studien schwierig. Dieses Problem wird im weiteren noch ausführlich diskutiert.

Ein weiteres grundlegendes Problem ist die Variabilität der Erinnerungsbildung, die keinem Muster folgt. Bis jetzt ist nicht hinreichend geklärt, wann eine intraoperative Wachheit als aktive oder passive Erinnerung abgespeichert wird, welchen Einfluss Schmerzreize beim Auftreten von Awareness haben und ob es bestimmte Narkoseformen gibt, die einer Erinnerungsformierung entgegenwirken und somit präferiert werden sollten. Russell und Wang [2001] fanden bei Patienten, die in Narkose Aufforderungen befolgten, keine explizite oder implizite Erinnerung. Daraus leiteten Sie als Schlussfolgerung ab, dass bei einer kurzen Wachheit mit sofortiger Narkosevertiefung keine Erinnerungsbildung stattfindet, da

Lernvorgänge bei ansonsten adäquater Narkose nicht stattfinden können. Nach der Meinung der Autoren ist hier die TIVA als Verfahren besonders geeignet. Leider ist die Fallzahl von insgesamt 40 Patienten sehr niedrig.

4.2 Zuverlässigkeit der Messverfahren

In der Frage der Zuverlässigkeit der Erfassung von Narkosetiefe bei BIS und AEPi wurden in Anlehnung an andere Studien [23,37,74] zuerst die Mittelwerte bei schlafenden und wachen Patienten verglichen und auf Überschneidungen mit den höchsten und niedrigsten Werten geachtet (Tabelle 12). Das optimale Messverfahren sollte nach Drummond [2000] keine Überschneidungen zwischen Wach- und Schlafstadien haben, sowie durch die Art des verwendeten Anästhetikums unbeeinflusst bleiben. Bei den wachen Patienten in den BIS-Gruppen kam es zu keinen Überlappungen mit den Mittelwerten während Bewusstlosigkeit, während insgesamt 15 bewusstlose Patienten Werte über dem Mittelwert für Wachheit hatten. Eine mögliche Erklärung liegt im langsamen Anstieg des BIS nach Beendigung der Narkotikazufuhr. Während der BIS bei Narkoseeinleitung von einem hohen Wachwert sehr schnell auf einen niedrigen Schlafwert abfällt, ist durch den graduellen Anstieg bei der Narkoseausleitung die Differenzierung eines Schwellenwertes schwierig. Der AEPi hat sowohl bei den wachen wie auch den bewusstlosen Patienten Überschneidungen, allerdings bei den bewusstlosen deutlich weniger. Zum einen hat der AEPi eine deutlich größere Streuung bei den Wachwerten, andererseits beim Aufwachen des Patienten zumeist einen plötzlichen Anstieg der Werte. Gajraj et al. [1996 und 1998] sowie andere Studiengruppen [4,8,45] haben diese Beobachtung ebenfalls gemacht.

Beim Vergleich der in dieser Arbeit vorgestellten Mittelwerte mit anderen Studien muss außerdem berücksichtigt werden, dass in dieser Arbeit zwischen Wachwerten vor und nach Narkose kein Unterschied gemacht wurde. Dadurch sind die Mittelwerte insgesamt etwas niedriger als in anderen Studien mit einer Aufteilung [3].

Vergleicht man die Mittelwerte mit anderen Studien, findet man trotzdem eine gute Übereinstimmung beim BIS. So hat Johansen et al [2000] folgende Bereiche angegeben: Wachheit 100-85, Sedierung 85-65, Allgemeinanästhesie 65-40, Burst-Suppression 40-0. Degoute et al. [2001] gibt bei einer Studie mit Kindern im Alter von 3,5 bis 13 Jahren bei Sevoflurane-Narkose einen mittleren Ausgangswert für den BIS von 94 an, der nach dem Einschlafen auf 87 abfällt. Am Narkose-Ende hatten die Kinder schlafend einen BIS von 74, nach dem Aufwachen von 86,7, was dem in Tabelle 10 gelisteten Wert entspricht. Auch Absalom et al. [2002 und 2003] kommt auf entsprechende Werte. In der Studie von Kurita et

al. [2001] sind die AEPi-Werte für Wachheit: 52 und Bewusstlosigkeit: 36 deutlich niedriger, die BIS-Mittelwerte bei wachen Patienten: 89 stimmen mit denen unserer Studie überein, die bei schlafenden Patienten sind mit 65 deutlich höher. Eine Erklärung hierfür ist zum einen, dass bei Kurita eine Wachheitsskala (OAA/S) als Bewertungsmaßstab herangezogen wurde, zum anderen verschiedene Sedierungsstufen und keine Narkose mit Intubation getestet wurden. Weiterhin wird keine genaue Aussage über den Ablesezeitpunkt des AEPi bzw. BIS gemacht, was signifikante Auswirkungen haben kann.

Bei der Betrachtung der Sensitivität und Spezifität wurden im Gegensatz zu Gajraj et al. [1996 und 1998], der festgesetzte Schwellenwerte als Berechnungsgrundlage genommen hatte, in der vorliegenden Arbeit Schwellenwert-Bereiche für Wachheit und Bewusstlosigkeit auf ihre Sensitivität und Spezifität getestet. Im klinischen Einsatz schwanken AEPi und BIS auch bei artefaktfreier Messung sowie ruhigen OP-Verläufen meistens um ± 5 Punkte. Eine Vorgabe von Bereichen, wie sie auch in größeren Abstufungen durch die Firma Aspect für den BIS präsentiert wird, erschien deshalb praktikabler. Wie die Sensitivität und Spezifität für AEPi und BIS zeigen, sind beide Verfahren geeignet, um zwischen wachen und schlafenden Patienten innerhalb bestimmter Messbereiche zu unterscheiden. Auch in anderen Studien [23,24,68] konnte dies bestätigt werden.

Um die Güte der Unterscheidung zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit zu testen, wurde sowohl für den AEPi als auch den BIS der prädiktive Wert P_k ausgerechnet. Dieser zeigt für beide Parameter eine hohe Vorhersagewahrscheinlichkeit zur Unterscheidung zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit an. Diese Ergebnisse sind kongruent mit den Veröffentlichungen anderer Studien [27,34,45,68], wobei Ibrahim et al. [2001] höhere P_k -Werte bei Sedierung mit Propofol (0,87) als mit Sevoflurane (0,76) oder Midazolam (0,69) fand, ohne eine Erklärung dafür zu haben.

Ein weiterer wichtiger Punkt bei der Betrachtung der Zuverlässigkeit der Messverfahren ist die Zeitverzögerung „delay“, welche bei der Erfassung, Verarbeitung und Ausgabe der Werte entsteht. Für den BIS beträgt der so genannte „total update delay“ 30 Sekunden, die „update time“ 2 Sekunden. Das heißt, von der Erfassung des Roh-EEG's bis zur Ausgabe des Indexwertes vergehen 30 Sekunden, wobei alle 2 Sekunden der angezeigte BIS-Wert durch eine fließende Mittelung erneuert wird. Für den AEPi beträgt der „total update delay“ 36,9 Sekunden, die „update time“ 3 Sekunden. Für die Überwachung und für Studien bedeutet

dies, dass der angezeigte BIS- oder AEPi-Wert dem klinischen Zustand des Patienten nachläuft. Dies hat bei direktem Vergleich der Werte mit der erhobenen Einschätzung des Patienten durch eine Wachheitsskala oder durch klinische Zeichen wie Verlust des Lidreflexes oder Reaktion auf Ansprache durchaus Gewicht und bedingt einen systematischen Fehler, wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte (Abschnitt 3.6). Vor allem für die Übergangsbereiche wie Bewusstseinsverlust und Aufwachen wirkt sich der „delay“ auf die Messwerte aus. Da alle Patienten beim BIS ein hohes Ausgangsniveau haben und nach Narkoseeinleitung steil abfallen, zeigt sich der „delay“ in noch hohen BIS-Werten für bereits bewusstlose Patienten. Beim Aufwachen ist die Verzögerung hingegen nicht so störend, da der BIS hier meist einen stetigen Anstieg zeigt, welcher ohne gröbere Stufen in Wachheit übergeht. Für den AEPi ist es genau umgekehrt. Da im Wachzustand eine hohe Variabilität besteht, wirkt sich der „delay“ nicht so stark aus. Beim Aufwachen zeigten die Patienten beim AEPi hingegen einen plötzlichen Anstieg der Werte, der erst beim Öffnen der Augen bzw. Spontanbewegung auftrat. Dadurch hatten wache Patienten postoperativ im AEPi falsch niedrige Werte. Auch andere Studien [2,8,34,36] haben dieses Problem erkannt, die Mehrheit der Untersucher berücksichtigen dieses Problem jedoch nicht. Dies ist neben der Verwendung unterschiedlicher Medikamentenkombinationen und Bewertungskriterien für Wachheit sicher ein Hauptgrund für die hohe Variabilität in den Ergebnissen verschiedener Arbeitsgruppen. Andere Arbeitsgruppen schätzen die Zuverlässigkeit von BIS und AEP's teilweise noch schlechter ein. So zeigten in einer Studie von Schneider et al. [2002] im BIS-Bereich von 40-60, der von der Firma Aspect als sicher für eine ausreichende Narkosetiefe empfohlen wird, 8 von 20 Patienten gezielte Bewegungen auf Aufforderung. Schneider et al kommen deshalb zu der Schlussfolgerung, dass Narkosen im BIS-Bereich zwischen 40-60 keine Awareness auf Schmerzreize verhindern können. Außerdem konnte man anhand der BIS-Werte retrospektiv nicht zwischen Patienten mit und ohne Awareness-Reaktion unterscheiden. Auch Kerssens et al. [2001] sowie Lubke et al. [1999] und Wilhelm et al. [2003] konstatierten, dass im empfohlenen BIS-Bereich von 40-60 eine intraoperative Wachheit nicht zu 100% ausgeschlossen werden kann. Vertieft man aber die Narkose in BIS-Bereiche unter 40, so konnten Bruhn et al. [2001] zeigen, dass durch Auftreten von burst suppression Mustern im EEG sowie Phasenkoppelung der BIS die Narkosetiefe nicht mehr genau anzeigt und falsch hohe Werte ausgibt. Es wird von den Autoren deshalb gefordert, bei tiefen Narkosen nicht nur den BIS-Wert zu überwachen, sondern auch die burst suppression ratio sowie das Roh-EEG, welche auf dem Monitor angezeigt werden können.

In einer anderen Studie von Schneider et al. [2003 d] wurde die Signal Qualität von AEP's durch 5 erfahrene Untersucher beurteilt. Hier zeigte sich eine starke Variabilität in der Einschätzung, das heißt nur in 6 % gab es Übereinstimmung, in 32% der Fälle wurde das gleiche Signal als gut bzw. als unbrauchbar gewertet. Hier bedeuten Analyse-Algorithmen eine Verbesserung, wie die starke Variabilität beim AEPindex und beim A-Line-Monitor aber zeigen, bedarf es weiterer Nachbesserung.

Andere Fehlermöglichkeiten, wie eine Hypothermie, durch die der Hirnstoffwechsel und damit auch das EEG reduziert wird oder Organinsuffizienzen, wie Enzephalopathie oder traumatische Verletzungen [11], müssen in die Bewertung von Messwerten einbezogen werden. Artefakte können durch Schrittmacher [25] oder Wärmegeräte [32] verursacht werden und falsche Werte bedingen. Schwerhörigkeit als Fehlerquelle oder Ausschlusspunkt ist für akustisch evozierte Potentiale kein relevantes Problem, muss aber natürlich bei jedem Patienten vor Applikation von AEP's nachgefragt werden. Die Prävalenz von Taubheit liegt bei 0,074%, bei partieller Hörbehinderung im Bereich von 20-30dB kommt es zu keiner signifikanten Beeinträchtigung der Signalweiterleitung [29].

4.3 Vergleich der Narkosegasgruppen

Wie die Arbeit zeigen konnte, wird die Erfassung der Narkosetiefe nicht durch das verwendete volatile Anästhetikum (Desflurane vs. Sevoflurane) beeinflusst, lediglich beim Vergleich der AEPi-Medianwertverläufe gab es Unterschiede zwischen Sevoflurane und Desflurane. Im intra- und postoperativen Verlauf (MZP 7, 9-11, sowie 15) waren die AEPi-Werte unter Sevoflurane signifikant höher. Vor allem für den MZP 15 findet sich in der Arbeit von Ibrahim [2001] eine mögliche Erklärung. Dieser fand beim Vergleich von Sevoflurane mit Propofol oder Midazolam eine höhere Rate an Exzitation bei Sevoflurane-Patienten, gefolgt von Propofol. Eine Erklärung für die höheren intraoperativen Werte unter Sevoflurane könnte zum einen in der Arbeit von Alpiger et al. [2002] zu finden sein, der keine lineare Beziehung von AEP's zur endtidalen Sevofluranekonzentration finden konnte, andererseits darin liegen, dass die Möglichkeit der graduellen Dosierung bei Desflurane aufgrund der feineren Skalierung des Gas-Vapors besser möglich ist als bei Sevoflurane. Da der Gas-Vapor mechanisch durch Drehen mit der Hand geöffnet und geschlossen wird und die endtidale Anzeige am Beatmungsgerät nur eine Stelle hinter dem Komma anzeigt, ist hier eine mögliche Unschärfe gegeben.

Andere Arbeiten konnten keine Abweichungen im Messverhalten bei der Verwendung von Sevoflurane [4,72,75,81] , Desflurane [15,73] oder Isoflurane [27,42] sehen. Anders verhält

es sich mit Lachgas. Hier konnten mehrere Gruppen zeigen, dass Patienten zwar unter Lachgasinhalation nicht mehr ansprechbar waren, aber immer noch BIS- oder AEPi-Werte wie bei Wachheit hatten [6,28,56]. Eine Erklärung hierfür ist wahrscheinlich, dass Lachgas auf eine Weise Bewusstsein verändert, welche nicht durch den BIS erfasst werden kann. Für akustisch evozierte Potentiale lautet die Erklärung, dass Lachgas sehr spezifisch den Hirnstoffwechsel beeinflusst und den primären auditiven Kortex ausspart.

Auch bei intravenösen Anästhetika verhalten sich BIS und AEPi nicht immer dosisabhängig wie bei Propofol. Schwender et al [1993a und 1993b] konnten nachweisen, dass Ketanest ebenso wie Benzodiazepine kaum Auswirkung auf MLAEP's haben, Morioka et al. [1997] fanden in ihrer Studie sogar eine paradoxe Reaktion des Messverfahrens nach Gabe von Ketanest. Brunner et al. [2002] konnten nachweisen, dass Midazolam als Komedikation AEP's in ihren Latenzen nicht signifikant beeinflussen. Wie schon unter 4.1 gesagt wurde, haben Opioide ebenfalls keinen Einfluss auf AEP's und BIS, verfälschen aber letztendlich die Ergebnisse, da es zu Bewusstseinsverlusten bei höheren AEPi- oder BIS-Werten und niedrigeren Gas- oder Hypnotikakonzentrationen kommt. In einer Untersuchung mit Clonidin [22] konnte zum einen der Propofol-einsparende Effekt gezeigt werden sowie ein BIS-Abfall circa 5 Minuten nach intravenöser Gabe. Bei der Verwendung von mehr als zwei Anästhetika ist deshalb bei der Interpretation der Messwerte Vorsicht geboten.

4.4 Unterschiede im Vergleich der beiden Messverfahren

Wie bei anderen Gruppen [8,42,60,67], war auch in dieser Arbeit die hohe Variabilität der akustisch evozierten Potentiale präoperativ auffällig sowie ein plötzlicher Anstieg des AEPi beim Aufwachen des Patienten ohne Vorzeichen [5]. Im Gegensatz dazu hat der BIS einen sehr engen Ausgangsbereich, welcher aber beim Aufwachen aus der Narkose durch den stetigen Anstieg gestreut wird. Aber auch für den BIS sind ziemliche Schwankungen beschrieben [34], auch beim selben Untersucher [2]. Dies wurde mit Alters- und Gesundheitsunterschieden zwischen den Patientengruppen sowie einem stärkeren chirurgischen Trauma erklärt.

Wie Untersuchungen gezeigt haben, korreliert der BIS besser mit Propofol-Konzentrationen im Blut und dem Sedierungsgrad als MLAEP's [17,35,79] Dies ist als Hinweis zu werten, dass der BIS besser darin ist, die Sedierungstiefe zu überwachen, während der AEPi seine Stärken in der Erfassung des Übergangs von Wachheit in Bewusstlosigkeit und umgekehrt hat, nicht aber bei der Beurteilung dieser Zustände. Doi et al. [1999] fanden, dass der AEPi der zuverlässigere Prädiktor von Bewegung auf einen Schmerzreiz (Intubation) ist und eine

Vorhersagewahrscheinlichkeit P_k von 0,87 bezüglich der Diskriminierung zwischen Patienten mit Bewegungsreaktionen und solchen ohne hat. Wie Kurita et al. [2001] zeigen konnten, ist der AEPi bei der Prädiktion von Patientenbewegung als Reaktion auf einen Hautschnitt besser als der BIS, wobei Kochs et al. [1999] im Gegensatz dazu keinen Zusammenhang zwischen Veränderungen von MLAEP-Werten und Bewegung auf einen Schmerzreiz sehen konnten. Für Struys et al. [2002] sind weder der BIS noch der AAI Indikatoren, die eine Reaktion auf einen Schmerzreiz voraussagen können. Nach einem Reiz zeigten zwar BIS und AAI einen Anstieg als Zeichen eines zerebralen „Arousals“, der Anstieg hatte aber keinen prädiktiven Charakter. Kearse et al. [1994] fanden dagegen eine Korrelation von Patientenbewegung und BIS auf den chirurgischen Hautschnitt.

Bei allen genannten Studien spielt wieder die Kombination mit einem Opioid eine große Rolle, da dadurch Bewegungsreaktionen gänzlich unterdrückt werden können [74]. Dies würde bedeuten, dass Patienten sich mit hohen BIS- oder AEP-Werten bei Schmerzreizen unter hohen Opiatdosierungen trotz Wachheit und postoperativem recall nicht bewegen würden. Diese Aussagen decken sich auch mit den Erfahrungen von Rosow et al. [1998], die keine Korrelation der Arousal-Reaktionen mit der Tiefe des Schlafzustandes finden konnten. Die Erfassung von AEP's ist im Vergleich zum Ableiten des BIS das aufwändigere und „invasivere“ Verfahren, da die Patienten neben der Elektrodenverklebung mit Ohrlautsprechern oder Kopfhörern ausgestattet werden müssen, wodurch sich bei Verrutschen derselben wieder Fehlermöglichkeiten ergeben können. In der Akzeptanz schnitten beide Messverfahren ähnlich ab, wobei 4 Patienten von insgesamt 65, die den postoperativen Fragebogen beantwortet hatten, die Narkose ein weiteres Mal aufgrund der störenden Klicks der AEP's nicht mehr wählen würden (Abschnitt 3.7).

4.5 Schlussfolgerung

Bewertet man die beiden Messverfahren hinsichtlich der Fragestellungen, muss man mehrere Punkte berücksichtigen. Zum einen sind es keine wirklichen „online-Verfahren“, wie eindeutig gezeigt werden konnte. Dies bedingt einen systematischen Fehler in der Erfassung der Narkosetiefe bzw. bei der Zuordnung der klinischen Zeichen zum abgelesenen Messwert. Für die Praxis ist dies eine deutliche Einschränkung, da es bei Narkosen zu sehr schnell wechselnden Wachheitszuständen während Einleitung, Ausleitung oder chirurgischer Manipulation kommen kann, auf die man unmittelbar reagieren muss, will man die Narkosetiefe adäquat steuern.

Der beste Schutz vor Awareness ist letztendlich weiterhin die Applikation eines regionalen Verfahrens, wenn es der Eingriff und der Patient erlauben, der Verzicht auf Muskelrelaxantien soweit möglich sowie bei Steuerung der Narkose anhand von BIS oder AEPi das Bestreben, möglichst nicht die Narkose entlang der Grenzbereiche zu fahren [82]. Durch Einhaltung eines Sicherheitsabstandes erhöht sich die Sicherheit des Patienten, keine Awareness zu erleiden, auch wenn dies bedeutet, dass die in anderen Studien [33,44] gezeigten Vorteile wie Einsparung von Narkotika und schnellere Aufwachzeiten abgeschwächt werden. Andere Autoren [12], die Kosten/Nutzen-Analysen durchgerechnet haben, bezweifeln den Wert des Verfahrens als generelles Monitoring bei allen Patienten. Um bei einer angenommenen Inzidenz von 0,02% eine Reduktion um 50% zu erreichen, würde man alleine über den Elektrodenverbrauch 100000\$ ausgeben müssen, um einen Fall von Awareness zu vermeiden. In einer Gruppe von Hochrisikopatienten (Sectiopatinenten, Herzoperation und Polytraumapatienten) wären aber die Kosten mit 2000\$ deutlich niedriger und damit die Überwachungsmaßnahme effizient. Die Autoren befürchten sogar, dass bei einer generellen Anwendung des BIS-Monitorings mit kürzeren Aufwachzeiten und geringerem Medikamentenverbrauch als Endpunkte die Möglichkeit einer Erhöhung der Inzidenz von Awareness gegeben ist.

Aber auch wenn beide Verfahren noch einige Schwächen haben, muss berücksichtigt werden, dass bei inzwischen 5 Millionen unter BIS-Monitoring durchgeführten Allgemeinanästhesien insgesamt nur 83 mögliche Awareness-Vorfälle gemeldet wurden, wobei 48 einen BIS > 65 hatten, 10 Patienten zum Zeitpunkt der Awareness kein Monitoring hatten und für den Rest die Ursache ungeklärt bleibt [82]. Dies bedeutet eine Inzidenz von Awareness unter BIS-Überwachung von 0,0017 %, was deutlich niedriger ist als die spontan auftretende Inzidenz von 0,03-0,2%. Auch Ekman et al. [2004] fanden eine niedrigere Inzidenz von Awareness durch Verwendung des BIS. Momentan gibt es außerdem keine andere als 100% belegte Methode, Narkosetiefe einzuschätzen und der BIS bleibt damit weiterhin das einzige Verfahren, welches durch die FDA zur Überwachung der Narkosetiefe zugelassen ist. Die anderen Alternativen, wie klinische Zeichen der Wachheit, isolierte Unterarmtechnik oder Wachheitsskalen konnten nicht den Nachweis erbringen, besser als die beiden dargestellten Monitoring-Verfahren zu sein. So bleibt die Forderung, die vorhandenen Verfahren zu verbessern bzw. neue Möglichkeiten auf ihre Praktikabilität zu testen, was statistisch, wie oben ausgeführt, kaum möglich ist.

5 Zusammenfassung

Die Einschätzung der Narkosetiefe und Vermeidung von Wachheit während eines chirurgischen Eingriffs sowie die bessere Steuerung der Einschlaf- und Aufwachphase sind seit den Anfängen der Anästhesie bis heute ein Kernproblem. Die Inzidenz für intraoperative Wachheit wird immer noch auf 0,03 – 0,2% geschätzt.

Als Überwachungsmaßnahmen bieten sich das abgeleitete Elektroenzephalogramm (EEG), welches die zerebrale Gesamtaktivität abbildet sowie evozierte Potentiale an, welche die Integrität der Reizleitung und Verarbeitung wiedergeben. Da beide Verfahren im „Roh-Zustand“ sehr komplex und daher schwer zu interpretieren sind, wurden rechnergestützte Algorithmen zur Analyse entwickelt und erst mit der Einführung von leistungsfähigen Prozessoren war es möglich, diese Verfahren nahezu online zur Überwachung der Narkosetiefe einzusetzen.

In der vorliegenden Arbeit wurden der bispektrale Index (BIS) der Firma Aspect als eine Form des prozessierten EEG's sowie der akustisch evozierte Potentiale Index (AEPi) als eine Form der verarbeiteten evozierten Potentiale mittlerer Latenz in Bezug auf ihre Sensitivität und Spezifität als Messverfahren zur Überwachung der Narkosetiefe getestet.

80 Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unter Vollnarkose unterzogen, wurden zu zwei Narkosegasgruppen (Desflurane und Sevoflurane) randomisiert. An insgesamt 15 festgesetzten Messzeitpunkten (MZP) erfolgte die Einschätzung der Narkosetiefe mittels der abgeleiteten Hirnströme sowie anhand der üblichen klinischen Parameter Puls, Blutdruck, Lidreflex und Reaktion auf Ansprache. Die BIS- und AEPi-Werte wurden zur späteren Analyse kontinuierlich aufgezeichnet. Am ersten postoperativen Tag wurden die Patienten bezüglich Zufriedenheit und etwaiger Erinnerung an die Narkose und Operation befragt.

Beim Vergleich der Medianwerte für BIS- und AEPi zwischen den Narkosegasgruppen zeigte sich eine weitgehende Übereinstimmung an den einzelnen MZP. Beim Vergleich der Mittelwerte (MW) hatten wache Patienten in beiden Gasgruppen einen BIS-Wert von 87, bewusstlose Patienten einen Wert von 47 (Desflurane) bzw. 46 (Sevoflurane). Es gab keine Wachwerte, die niedriger als der MW bei bewusstlosen Patienten waren. 15 bewusstlose Patienten hatten aber Werte über dem MW für Wachheit. Beim AEPi hatten wache Patienten einen MW von 74 (Desflurane) bzw. 79 (Sevoflurane) und bewusstlose Patienten von 42 (Desflurane) bzw. 46 (Sevoflurane). Jeweils 2 bewusstlose Patienten aus den Gasgruppen hatten Werte über den MW für Wachheit und 2 respektive 6 wache Patienten hatten niedrigere Werte als die MW für Bewusstlosigkeit. Bei einem Schwellenbereich von größer 75-79 für Wachheit hatte der BIS eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 96%. Bei einem Bereich von

kleiner 55-59 für Bewusstlosigkeit war die Sensitivität bei 86%, die Spezifität bei 99%. Für den AEPi erhielt man bei einem Schwellenbereich größer 60-64 für Wachheit eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 93%. Bei einem Bereich kleiner 50-54 für Bewusstlosigkeit betrug die Sensitivität 88% und die Spezifität 86%. Durch Aufzeichnung der Sensitivität und Spezifität als „receiver operating characteristics“ (ROC) Kurve zeigte sich für den BIS eine größere Fläche unter der Kurve als Hinweis auf eine bessere Diskrimination. Bei einem Schwellenwert-Bereich für den BIS von 75-79 betrug die positive Korrektheit für Wachheit $P_k = 0,91$ und für den AEPi bei einem Bereich von 60-64 $P_k = 0,85$. Um die Verzögerung (delay) durch die Rechenalgorithmen herauszurechnen (BIS 30sec, AEPi 36,9sec), wurden bei der Auswertung der sensiblen MZP 3 (Bewusstseinsverlust) und 13 (Aufwachen) die Werte 15 und 30 Sekunden nach dem eigentlichen MZP herangezogen. Der MW für den BIS am MZP 3 sank dadurch von 65 über 54 auf 43. Der kalkulierte P_k -Wert verbesserte sich von 0,66 über 0,79 auf 0,89. Am MZP 13 stieg der MW von 73 über 75 auf 79. Der P_k -Wert stieg von 0,57 über 0,6 auf 0,72. Für den AEPi verringerte sich der MW am MZP 3 von 49 über 45 auf 43, der P_k -Wert verbesserte sich von 0,61 auf 0,66 bis 0,68. Am MZP 13 erhöhte sich der MW von 68 auf 80 bis 87, der P_k -Wert verbesserte sich von 0,6 auf 0,68 bis 0,7. Alle Unterschiede sind signifikant ($p < 0,05$). Insgesamt 65 von 80 Patienten konnten postoperativ befragt werden. 40 Patienten waren sehr, 19 Patienten mäßig zufrieden. 2 Patienten waren durch postoperative Schmerzen wenig zufrieden. Insgesamt 4 Patienten hätten aufgrund der Lautstärke der AEP-Klicks die Narkose nicht wieder gewählt. Kein Patient konnte sich an intraoperative Ereignisse erinnern. Direkte Vergleiche mit anderen Studien sind aufgrund anderer Medikamentenkonzentrationen bzw. Kombinationen sowie durch unterschiedliche Bewertungsverfahren von Bewusstsein erschwert. Die Messverzögerung als systematischer Fehler bleibt meist unberücksichtigt. Während der BIS präoperativ einen engen Ausgangsbereich hat, ist der AEPi sehr variabel. Beim Aufwachen streut der BIS dagegen durch einen stetigen Anstieg, während beim AEPi ein „off-on“-Phänomen auftritt. Es gibt keinen Unterschied zwischen den verwendeten Narkosegasen. Beide Verfahren sind zuverlässig, wie Sensitivität und Spezifität zeigen. Wie die P_k -Werte zeigen, besitzen beide Verfahren eine hohe Vorhersagewahrscheinlichkeit, um Wachheit von Bewusstlosigkeit zu unterscheiden. Durch die Algorithmus bedingten Verzögerungen sind sie aber keine „Online-Verfahren“ im eigentlichen Sinn und man sollte vermeiden, Narkosen zum Zwecke der Medikamenteneinsparung und kürzeren Aufwachzeiten in den aufgezeigten Grenzbereichen zu fahren. Der beste Schutz vor Awareness ist weiterhin ein regionales Narkoseverfahren sowie der Verzicht auf Muskelrelaxantien. Zur Narkosesteuerung sind die Verfahren aber geeigneter als die reine „Klinik“.

Literaturverzeichnis

1. Absalom AR, Sutcliffe N, Kenny GNC. Effects of the auditory stimuli of an auditory evoked potential system on levels of consciousness, and on the bispectral index. *Br J Anaesth* 2001; 87: 778-780
2. Absalom AR, Sutcliffe N, Kenny GN. Closed-loop control of anesthesia using bispectral index. *Anesthesiology* 2002; 96: 67-73
3. Absalom AR, Sutcliffe N, Kenny GN. Closed-loop control of propofol anaesthesia using bispectral index: performance assessment in patients receiving computer-controlled propofol and manually controlled remifentanyl infusions for minor surgery. *Br J Anaesth* 2003; 90: 737-741
4. Alpiger S, Helbo-Hansen HS, Jensen EW. Effect of sevoflurane on the mid-latency auditory evoked potentials measured by a new fast extracting monitor. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 252-256
5. Anderson RE, Barr G, Jakobsson JG. Correlation between AAI-Index and the BIS-index during propofol hypnosis: a clinical study. *J Clin Monit Comput.* 2002; 17: 325-329
6. Barr G, Jakobsson J, Owall A, Andersem R. Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as adjunct to i.v anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 827-830
7. Barr G, Anderson RE, Owall A, Jakobsson JG. Effects on the bispectral index during medium-high dose fentanyl induction with or without propofol supplement. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 807-811
8. Barr G, Anderson RE, Jakobsson J. A study of bispectral analysis and auditory evoked potential indices during propofol-induced hypnosis in volunteers. *Anaesthesia* 2001; 56: 888-893
9. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Onset of propofol-induced burst suppression may be correctly detected as deepening of anaesthesia by approximate entropy but not by bispectral index. *Br J Anaesth* 2001; 87: 505-507
10. Brunner MD, Nel MR, Fernandes R, Thornton C, Newton DE. Auditory evoked response during propofol anaesthesia after preinduction with midazolam. *Br J Anaesth* 2002; 89: 325-327
11. O'Connor M, Kress JP, Pohlmann A, Tung A, Hall J. Pitfalls of monitoring sedation in the ICU with the Bispectral Index. *Anesthesiology* 1998; 89: A461

12. O'Connor MF, Daves SM, Tung A, Cook RI, Thisted R, Apfelbaum J. BIS Monitoring to Prevent Awareness during General Anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 94: 520-522
13. Daunderer M., Schwender D. Messung der Narkosetiefe, Awareness und EEG. *Anaesthesist* 2001; 50:231-241
14. Davies FW, Mantzaridis H, Kenny GNC, Fischer AC. Middle latency auditory evoked potentials during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Anaesthesia* 1996; 51:107-113
15. Degoute CS, Macabeo C, Dubreuil C, Duclaux R, Banssillon V. EEG bispectral index and hypnotic component of anaesthesia induced by sevoflurane : comparison between children and adults. *Br J Anaesth* 2001; 86: 209-212
16. Detsch O., Kochs E. Perioperatives Neuromonitoring. *Anaesthesist* 1997; 46:999-1014
17. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GNC. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: Comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 1997; 78: 180-184
18. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GNC. Prediction of movement at laryngeal mask airway insertion: comparison of auditory evoked potential index, bispectral index, spectral edge frequency and median frequency. *Br J Anaesth* 1999; 82: 203-207
19. Drummond JC: Monitoring depth of anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 876-882
20. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 20-26
21. Evans JM. Patients` experiences of awareness during general anaesthesia. In: Rosen M, Lunn JN (eds) *Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia*. Butterworth, London 1987, pp 184-192
22. Fehr SB, Zalunardo MP, Seifert B, Rentsch KM, Rohling RG, Pasch T, Spahn DR. Clonidine decreases propofol requirements during anaesthesia: effect on bispectral index. *Br J Anaesth* 2001; 86: 627-632
23. Gajraj R, Matsuyuki Doi, Kenny G. Comparison of Bispectral EEG analysis with auditory evoked potentials in spontaneously breathing patients. *Anesthesiology* 1996, V85, A462
24. Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GNC. Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Br J Anaesth* 1998;80:46-52

25. Gallagher JD. Pacer-induced artifact in the bispectral analysis for the electroencephalogram (letter). *Anesthesiology* 1999; 90: 636
26. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P: Bispectral Index Allows Faster Emergence and Improve Recovery from Propofol, Alfentanil and Nitrous Oxide Anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 808-815
27. Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-47
28. Goto T, Nakata Y, Saito H, Ishiguro Y, Niimi Y, Morita S. The midlatency auditory evoked potentials predict responsiveness to verbal comands in patients emerging from anesthesia with Xenon, Isoflurane and sevoflurane but not with nitrous oxide. *Anesthesiology*, 2001; 94: 782-789
29. De Graaf R, Knippers EW, Bijl RV. Prevalence and relevant background characteristics of deafness and severe hearing loss in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 1819-1823
30. Guedel AE. *Inhalation Anaesthesia - a Fundamental Guide*. New York: MacMillan, 1937
31. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90: 161-167
32. Guignard B, Chauvin M. Bispectral Index Increases and Decreases Are Not Always Signs of Inadequate Anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 92: 903
33. Guignard B., Coste C, Menigaux C, Chauvin M. Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 308-314
34. Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral Index Monitoring during Sedation with Sevoflurane, Midazolam, and Propofol. *Anesthesiology* 2001; 95: 1151-1159
35. Iselin-Chaves IA, El Moalem HE, Gan TJ, Ginsberg B, Glass PSA. Changes in the auditory evoked potentials and the bispectral index following propofol or propofol and alfentanil. *Anesthesiology* 2000; 92: 1300-1310
36. Jensen EW, Litvan H. Rapid Extraction of Middle-latency Auditory-evoked Potentials. *Anesthesiology* 2001; 94: 718
37. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336-1344
38. Jones JG. Perception and memory during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994; 73: 31-

39. Kears LA, Manberg P, Chamoun N, deBros F, Zaslavsky A. Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during Propofol/Nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81: 1365-1370
40. Kears LA, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W: Bispectral Analysis of the Electroencephalogram Predicts Conscious Processing of Information during Propofol Sedation and Hypnosis. *Anesthesiology* 1998; 88: 25-34
41. Kerssens C, Klein J, van der Woerd A, Bonke B. Auditory information processing during adequate propofol anesthesia monitored by electroencephalogram bispectral index. *Anesth Analg* 2001; 92: 1210-1214
42. Kochs E, Kalkman CJ, Thornton C, Newton D, Bischoff P, Kuppe H, Abke J, Konecny E, Nahm W, Stockmanns G. Middle Latency Auditory Evoked Responses and Electroencephalographic Derived Variables Do Not Predict Movement to Noxious Stimulation During 1 Minimum Alveolar Anesthetic Concentration Isoflurane/ Nitrous Oxide Anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 88: 1412-1417
43. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Wilhelm W. The Narcotrend TM a new EEG monitor designed to measure the depth of anesthesia: A comparison with bispectral index monitoring. *Anaesthesist* 2001; 50: 921-925
44. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Wilhelm W. The Narcotrend TM – a new EEG monitor, allows faster emergence and a reduction of drug consumption in Propofol/Remifentanal anesthesia- A comparison with bispectral index monitoring and a standard anesthetic practice group. *Anesthesiology* 2002; 96: A-1143
45. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Hoepstein M, Wilhelm W. Comparison of Alaris AEP index and bispectral index during propofol-remifentanal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 91: 336-340
46. Kurita T, Doi M, Katoh T, Sano H, Sato S, Mantzaridis H, Kenny GNC. Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and movement in response to skin incision during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 95: 364-370
47. Liu W, Thorp T, Graham S Aitkenhead A. Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1991; 46: 435-437
48. Loveman E, Van Hooff JC, Smith DC. The auditory evoked response as an awareness monitor during anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; 86: 513-518
49. Lubke GH, Kerssens C, Phaf H, Sebel PS. Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state in trauma patients. *Anesthesiology* 1999; 90: 670-680

50. Lyons G, Macdonald R. Awareness during caesarean section. *Anaesthesia* 1991; 42: 195-198
51. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; 86: 523-527
52. Mantzaridis H, Kenny GNC. Auditory evoked potential index: a quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1997;52:1030-1036
53. Mappes A, M.D. Gruendel M, Kuppe H. Comparison of bispectral index and patient state index during induction of anesthesia for open heart surgery. *Anesthesiology* 2001; 95: A-279
54. Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anesthesia. *Anesthesiology* 1993; 79: 454-464
55. Morioka N, Ozaki M, Matsukawa T, Sessler D, Atarashi K, Suzuki H. Ketamine causes a paradoxical increase in the bispectral index. *Anesthesiology* 1997; 87: A-502
56. Rampil IJ, Kim JS, Leonhardt R, Negishi C, Sessler DI: Bispectral EEG Index during Nitrous Oxide Administration. *Anesthesiology* 1998; 89: 671-677
57. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002
58. Ranta S, Laurila R, Saario J, Ali-Melkkila T, Hynynen M. Awareness with recall during general anesthesia: Incidence and risk factors. *Anesth Analg* 1998; 86: 1084-1089
59. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral Index Monitoring. *Anaesthesiology Clinics of North America: Annual of Anesthetic Pharmacology*. 1998: 1084-2098
60. Rundshagen I, Schnabel K, Schulte am Esch J. Impaired explicit memory after recovery from propofol/sufentanil anaesthesia is related to changes in the midlatency auditory evoked response. *Br J Anaesth* 2002; 89: 376-381
61. Russell IF, Wang M. Absence of memory for intra-operative information during surgery with total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; 86: 196-202
62. Sandin R, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000; 355: 707-711
63. Schmidt GN, Bischoff P. Neuromonitoring für die Abschätzung der Narkosetiefe. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39: 33-63

64. Schneider G, Wagner K, Reeker W, Hanel F, Werner C, Kochs E. Bispectral Index (BIS) may not predict awareness reaction to intubation in surgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14: 7-11
65. Schneider G. Intraoperative Wachheit. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003; 38: 75-84
66. Schneider G, Gelb AW, Schmeller B, Tschakert R and Kochs E. Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices-bispectral index and patient state index. *Br J Anaesth* 2003; 91: 329-335
67. Schneider G, Nahm W, Kochs EF, Bischoff P, Kalkman CJ, Kuppe H, Thornton C. Quality of perioperative AEP-variability of expert ratings. *Br J Anaesth* 2003; 91: 905-908
68. Schraag S, Bothner U, Gajraj R, Kenny GNC, Georgieff M. The performance of electroencephalogram bispectral index and auditory evoked potential index to predict loss of consciousness during propofol infusion. *Anaesth Analg* 1999; 89: 1311-1315
69. Schwender D, Klasing S, Madler C, Poppel E, Peter K. Effects of benzodiazepines on mid-latency auditory evoked potentials. *Can J Anaesth* 1993; 40: 1148-1154
70. Schwender D, Klasing S, Madler C, Poppel E, Peter K. Mid-latency auditory evoked potentials during ketamine anaesthesia in humans. *Br J Anaesth* 1993; 71: 629-632
71. Schwender D, Weninger E, Daunderer M, Klasing S, Pöppel E, Peter K. Anesthesia with increasing doses of Sufentanil and midlatency auditory evoked potentials in humans. *Anesth Analg* 1995; 80: 499-505
72. Schwender D, Klasing S, Conzen P, Finsterer U, Pöppel E, Peter K. Effects of anesthesia with increasing endexpiratory concentrations of sevoflurane on mid-latency auditory evoked potentials. *Anesth Analg* 1995; 81: 817-822
73. Schwender D, Klasing S, Conzen P, Finsterer U, Pöppel E, Peter K. Mid-latency auditory evoked potentials during anesthesia with increasing endexpiratory concentrations of Desflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 171-176
74. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, et al. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anaesth Analg* 1997; 84: 891-899
75. Shah MK, Tan HM and Wong K. Comparison of sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia with the conventional intravenous-inhalational technique using bispectral index monitoring. *Anaesthesia* 2001; 56: 302-308
76. Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996; 84: 38-51

77. Snow J. On the Inhalation of Vapour of Ether. London: Churchill (1847)
78. Song D, Joshi GP, White PF: Titration of Volatile Anesthetics Using Bispectral Index Facilities Recovery after Ambulatory Anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 842-848
79. Struys MM, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJ, Mestach C, Mortier EP. Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anaesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 2002; 96: 803-816
80. Tang J, Ma H, White PF, Pearce S, Wender RH. Comparative evaluation of patient state index (PSI) and bispectral index (BSI) values during ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 2002; 96: A-547
81. Tatsumi K, Hirai K, Furuya H and Okuda T. Effects of Sevoflurane on the Middle Latency Auditory Evoked Response and the Electroencephalographic Power Spectrum. *Anesth Analg* 1995; 80: 940-943
82. Tempe DK. Is there any alternative to the Bispectral Index Monitor ? Editorial I. *Br J Anaesth* 2004; 92: 1-3
83. Thornton C, Sharpe RM. Evoked responses in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998; 81:771-781
84. „Frau ohne Narkose operiert“. *Die Welt*, 1. Juli 2003: S. 32
85. Wilhelm W, Kreuer S, Larsen R. und die Narcotrend-Studiengruppe. Narcotrend-EEG-Monitoring bei total intravenöser Anästhesie: Klinische Erfahrungen bei 4630 Patienten. *Anaesthesist* 2002, 51: 980-988
86. Wilhelm W, Kreuer S. Das interpretierte EEG als Überwachungsverfahren in der Anästhesiologie. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2003; 44: 8-15