

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

***EEG-basierte Indices zur Detektion von Wachheit während Narkose:
Bispektral Index (BIS) und Patient State Index (PSI)***

Bettina Schmeller

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für M e d i z i n
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs
2. apl. Prof. Dr. A. O. Ceballos-Baumann

Die Dissertation wurde am 18.11.03 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für M e d i z i n
am 05.05.2004 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Titelblatt	1
Inhaltsverzeichnis	2
Graphenverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	10 bis 15
1.1. Wachheit während Narkose	10
1.2. Häufigkeit intraoperativer Wachheit	11
1.3. Definition intraoperativer Wachheitszustände („Awareness“)	12
und postoperativer Erinnerung	12
1.3.1. Intraoperative Wachheit	12
1.3.2. Postoperative Erinnerung	12
1.4. Befragung nach postoperativer Erinnerung	12
1.5. Einteilung intraoperativer Wachheit	13
1.6. Folgen intraoperativer Wachheit	13
1.7. Allgemeines	14
1.7.1. Surrogatparameter	14
1.7.2. EEG	14
1.8. Zielsetzung	15
2. Patienten und Methode	16 bis 25

2.1. Wachheitsreaktion und ihre klinische Erfassung	16
2.1.1 Definition der Wachheitsreaktion	16
2.1.2 Tunstall`s isolierte Unterarmtechnik	16
2.1.3. Gerätebeschreibung und Prozessierte EEG-Parameter	17
2.1.3.1. Aspect-Monitor; Bispektral Index (BIS)	17
2.1.3.2. Physiometrix PSA 4000; Patient State Index (PSI)	18
2.2. Studienablauf	18
2.2.1. Studienvorbereitung	18
2.2.1.1. Patientenaufklärung und – einwilligung	18
2.2.1.2. Anamnese und körperliche Untersuchung	19
2.2.1.3. Randomisierung der Patienten	19
2.2.2. Vorbereitung im Einleitungssaal	20
2.2.3. Narkoseeinleitung	22
2.2.4. Ablauf während und nach der Operation	23
2.3. Einschlusskriterien	24
2.4. Ausschlusskriterien	24
2.5. Messparameter	25
2.6. Medikamente	25
2.7. Statistische Auswertung	25
3. Ergebnisse	27 bis 62
3.1. Demographische Daten	27
3.1.1. Deskriptive Werte	27
3.1.1.1. Größe	27
3.1.1.2. Gewicht	28
3.1.1.3. Alter	29
3.1.1.4. Geschlecht	30
3.1.1.5. ASA	31
3.1.1.6. Systolischer und diastolischer Blutdruck	33
3.1.1.7. Herzfrequenz	34
3.1.1.8. Zusammenfassende Tabelle	35
3.2. BIS- und PSI-Werte	36
3.2.1. Der BIS-Wert	36
3.2.2. Der PSI-Wert	36

3.2.3. BIS-Werte und PSI-Werte bei LOC1, ROC1, LOC2 und ROC2 nach Gruppen geordnet	36
3.2.3.1. BIS- und PSI-Werte aller Gruppen	36
3.2.3.2. Gruppe 1	40
3.2.3.3. Gruppe 2	43
3.2.3.4. Gruppe 3	46
3.2.3.5. Gruppe 4	48
3.2.4. BIS/PSI im Verlauf anhand je eines Patientenbeispiels	51
3.2.4.1. Verlauf BIS	51
3.2.4.2. Verlauf PSI	52
3.2.5. Aufgetretene intraoperative Wachheit	53
3.2.5.1. Einzelbeispiel a	53
3.2.5.2. Einzelbeispiel b	55
3.3. Sensitivität und Spezifität	58
3.4. Positiver und negativer prädiktiver Wert	60
3.5. Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk	62
3.5.1. Definitionen	62
3.5.2. Berechnete Pk-, „jack“knife-Werte und deren Standard Error	62
4. Diskussion	65 bis 81
4.1. Hauptergebnisse	65
4.1.1. Ziel der Untersuchung	65
4.1.2. Beurteilung	65
4.1.3. Vergleich von Absolutwerten zu den vier verschiedenen Zeitpunkten	66
4.1.4. Einzelbeispiele BIS/PSI	66
4.1.4.1. BIS	66
4.1.4.2. PSI	68
4.1.5. Vergleich der BIS- und PSI-Mittelwerte und ihrer Standardabweichung von LOC1 und ROC1	69
4.2. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert	71
4.2.1. Vergleich der Sensitivität und Spezifität von BIS mit früheren Studien	71
4.2.2. Positiver und negativer prädiktiver Wert	72
4.2.4. Schwellenwert für PSI	73

4.3. Patientenauswahl	73
4.4. Prämedikation, Medikamentenauswahl und Benzoediazepine	74
4.5. Messung des Bewusstseinsverlust	75
4.6. Vorhersagewahrscheinlichkeit von PK	78
4.6.1. Definition Vorhersagewahrscheinlichkeit	78
4.6.2. Beurteilung der Vorhersagewahrscheinlichkeit	79
4.6.3. Vergleich der Vorhersagewahrscheinlichkeit von BIS und PSI	79
4.6.3.1. Vergleich der Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit von BIS und PSI: Vergleich mit bisherigen Ergebnissen	79
4.6.3.2. Vergleich der Vorhersagewahrscheinlichkeit unter den vier verschiedenen Gruppen	81
4.7. Ausblick	81
5. Zusammenfassung	82
Literaturverzeichnis	83
Danksagung	91
Lebenslauf	92

Graphenverzeichnis

- Graph 3.1: Körpergröße [cm] in den Gruppen (Mittelwert; Standardabweichung)
- Graph 3.2: Körpergewicht [kg] in den Gruppen (Mittelwert; Standardabweichung)
- Graph 3.3: Alter [Jahre] in den Gruppen (Mittelwert; Standardabweichung)
- Graph 3.4: Verteilung der Geschlechter in den Gruppen
- Graph 3.5: ASA-Werte in den Gruppen
- Graph 3.6: Systolischer und diastolischer Blutdruck [mm Hg] in den Gruppen (Mittelwert; Standardabweichung)
- Graph 3.7: Herzfrequenz [min^{-1}] in den Gruppen (Mittelwert; Standardabweichung)
- Graph 3.8a: BIS-Werte aller Gruppen
- Graph 3.8b: PSI-Werte aller Gruppen
- Graph 3.9a: BIS- Werte der Gruppe 1
- Graph 3.9b: PSI-Werte der Gruppe 1
- Graph 3.10a: BIS-Werte der Gruppe 2
- Graph 3.10b: PSI-Werte der Gruppe 2
- Graph 3.11a: BIS-Werte der Gruppe 3
- Graph 3.11b: PSI-Werte der Gruppe 3
- Graph 3.12a: BIS-Werte der Gruppe 4
- Graph 3.12b: PSI-Werte der Gruppe 4
- Graph 3.13: BIS-Verlauf eines Einzelpatienten
- Graph 3.14: PSI-Verlauf eines Einzelpatienten
- Graph 3.15a: BIS Einzelbeispiel a
- Graph 3.15b: PSI Einzelbeispiel a
- Graph 3.16a: BIS Einzelbeispiel b
- Graph 3.16b: PSI Einzelbeispiel b
- Graph 4.1a: Einzelpatientenbeispiel für BIS<60 für ROC1 und 2
- Graph 4.1b: Einzelpatientenbeispiel mit ROC1 mit PSI<50

T a b e l l e n v e r z e i c h n i s

- Tabelle 3.1: Zusammenfassung der demographischen Daten mit Mittelwert und Standardabweichung (MW \pm SD)
- Tabelle 3.2: Sensitivität und Spezifität für Wachheit von BIS und PSI
- Tabelle 3.3: Sensitivität und Spezifität der Gruppen 1-4 zu allen 4 Zeitpunkten (LOC1+2, ROC1+2)
- Tabelle 3.4: Sensitivität und Spezifität für Wachheit von BIS und PSI der Einzelgruppen
- Tabelle 3.5: Positiver und negativer prädiktiver Wert für BIS und PSI
- Tabelle 3.6: Positiver und negativer prädiktiver Wert der Gruppen 1-4 zu allen 4 Zeitpunkten (LOC1+2, ROC1+2)
- Tabelle 3.7: Positiver und negativer prädiktiver Wert von BIS und PSI der Einzelgruppen
- Tabelle 3.8: "Jack knife" Pk-Werte mit Standard Error für BIS und PSI (LOC1/LOC2; ROC1/ROC2; LOC/ROC)
- Tabelle 3.9: "Jack knife" Pk-Werte und Standard Error für BIS und PSI der Gruppen 1-4 zu den vier verschiedenen Zeitpunkten zusammengefasst
- Tabelle 3.10: "Jack knife" Pk-Werte und Standard Error für den BIS und PSI
- Tabelle 4.1: Vergleich der BIS- und PSI-Mittelwerte und Standardabweichungen von LOC1 mit ROC1

A B B I L D U N G S V E R Z E I C H N I S

- Abbildung 1: PSArray Elektrodensatzsystem

Abkürzungsverzeichnis

ASA	Klassifikation der American Society of Anaesthesiologists
BIS	Bispektraler Index
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlendioxid
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
kg	Kilogramm
kΩ	Kiloohm
LOC	Bewusstseinsverlust („loss of consciousness“)
MAP	Mittlerer arterieller Druck
mg	Milligramm
min ⁻¹	pro Minute
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunden
MD	Mittelwert
O ₂	Sauerstoff
P _{ET} CO ₂	entidaler Kohlendioxid-Partialdruck
P _{dia}	Diastolischer Blutdruck
PSA	Patient State Analyser
PSI	Patient State Index
P _{sys}	Systolischer arterieller Druck
ROC	Wiedererlangen des Bewusstseins („return of consciousness“)
sec	Sekunde
Sao ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung

SE	Standard Error (MAKRO)
SD	Standardabweichung
TIVA	Total Intravenöse Anästhesie
μg	Mikrogramm
μg	Mikrovolt

1. Einleitung

1.1. Wachheit während Narkose

Eine Patientin in Total Intravenöser Narkose (TIVA) hört während eines chirurgischen Eingriffs einen Kommentar des Operateurs. Was ist passiert?

Die 37-jährige Patientin wurde während einer urologischen Operation in TIVA auf die linke Seite gelagert, dabei deplazierte die Venenkanüle und es war schwierig, einen neuen venösen Zugang zu stechen. Fünf Minuten war die Patientin ohne Medikamentenzufuhr. Genau in dieser Zeitspanne machte der Operateur eine positive Aussage über das Resultat einer bei der Patientin vorausgegangenen plastischen Operation der Brust. Nach Extubation erzählte die 37-jährige, sie habe die Bemerkung des Assistenten gehört [75]. Aus dem Narkoseprotokoll waren in dieser Zeit der Wachheit keine Veränderung der Herzfrequenz und des Blutdrucks erkennbar.

Dieses Beispiel von intraoperativer Wachheit ist eines von fünf, die Sandin und Nordström in ihrer Studie beschreiben. Hier wurden insgesamt 2500 Patienten während Total Intravenöser Anästhesie (Alfentanil und Propofol) beobachtet und später danach befragt, ob sie „gut geschlafen“ haben [75].

Fünf Fälle für unerwünschte Wachheit mit Wahrnehmung („awareness“) und Erinnerung während Narkose konnten identifiziert werden.

Die Patientin im geschilderten Fall hatte die Situation in keiner Weise als unangenehm erlebt, war im Gegenteil amüsiert über den Kommentar. Insofern mag das Ereignis für den chirurgischen Assistenten unangenehm gewesen sein, zumindest jedoch nicht für die Patientin [75]. Dieses Beispiel stellt jedoch eher eine Ausnahme dar, oftmals sind Erinnerungen an intraoperative Wachheit unangenehmer Natur.

Es ist durchaus möglich, dass relevante Informationen, z.B. die Bemerkung eines Chirurgen, dass ein operativer Fehler begangen wurde, aufgrund ihrer größeren Bedeutung mit höherer Wahrscheinlichkeit wahrgenommen und gespeichert werden [7, 53]. Derartige Situationen zu vermeiden gelingt leider nicht immer.

1.2. Häufigkeit intraoperativer Wachheit

Frühere Studien über Wachheit während Narkose zeigen, dass die Inzidenz für „awareness“ bei den meisten chirurgischen Eingriffen bei 0,1-0,4% liegt, jedoch höher bei der herzchirurgischen und notfallchirurgischen Eingriffen und im Rahmen der Geburtshilfe [31]. Bei herzchirurgischen Operationen werden die Narkosemedikamente niedrig dosiert, um mögliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen zu minimieren. Hier gaben in einer Studie 1% der Befragten eine Erinnerung an eine intraoperative Situation an [66]. Ebenso wird bei der Geburtshilfe bei einem Kaiserschnitt vor der Abnabelung des Kindes die Narkose flach gehalten, um unerwünschte Effekte auf das Kind zu vermeiden. In einer Untersuchung konnte eine Inzidenz von 1,3% aufgezeigt werden. Auf unter 0,5% kann die Inzidenz gesenkt werden, wenn man für die Patientin die Narkoseführung optimiert [57]. Von einem erhöhtem Risiko für intraoperative Wachheit geht man bei chirurgischen Notfalleingriffen aus, da hier meist instabile hämodynamische Verhältnisse vorliegen und man versucht, durch niedrige Medikamentengabe eine Verschlechterung der Kreislaufsituation zu verhindern [13].

In einer neueren multizentrisch durchgeführten Studie wurden insgesamt 11785 Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unter Allgemeinanästhesie unterzogen hatten, nach Erinnerung an intraoperative Wachheit (z.B. Wahrnehmung von Geräuschen, Unfähigkeit, sich zu bewegen, Angstgefühle, ...) befragt – und zwar unmittelbar vor Verlassen des Aufwachraumes nach der Operation, ein bis drei Tage ein Zweitesmal und sieben bis vierzehn Tage nach der Operation zum Drittenmal.

18 Patienten gaben bei der Befragung an, sich an eine intraoperative Situation zu erinnern. Bei 0,18% der Patienten, die ein Muskelrelaxans erhalten haben, und bei 0,10% der Patienten, denen kein solches Medikament verabreicht wurde, kam es zur Erinnerung an intraoperative Wachheit [74]. Bei Verwendung von Muskelrelaxantien ist das Risiko postoperativer Erinnerung an Wachheit also höher als bei nicht relaxierten Patienten [74,31].

Bei diesen Angaben muss berücksichtigt werden, dass etwa nur 35% der Patienten, die eine Erinnerung an eine intraoperative Situation haben, dies auch den Ärzten mitteilen [61]. Somit lässt sich die genaue Inzidenz von intraoperativer Wachheit nur vermuten.

1.3. Definition intraoperativer Wachheitszustände („Awareness“) und postoperativer Erinnerung

1.3.1. Intraoperative Wachheit

Der Begriff „Wachheit während Narkose“ beschreibt einen Grad von Bewusstsein, das während einer Periode auftritt, während der angenommen wird, dass der Patient in Narkose sei [22].

Intraoperative Wachheit entspricht funktionierendem Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis. Im Gegensatz zum Langzeitgedächtnis ist die Speicherung im Kurzzeitgedächtnis nur sehr kurz, enthält aber umfassend die momentanen Gedanken der Person [82]. Wachheit liegt vor, wenn ein Patient während vermeintlicher Narkose seine Umwelt teilweise oder vollständig wahrnimmt oder sogar (einfache) Aufforderungen befolgt [82]. Das Vorliegen von Wachheit kann man überprüfen, indem man den nicht relaxierten Patienten auffordert, die Hand des Untersuchers zu drücken. Kommt der Patient der Aufforderung nach, liegt Wachheit vor.

1.3.2. Postoperative Erinnerung

Postoperative Erinnerung ist eine Funktion des Langzeitgedächtnisses, das wieder unterteilt werden kann in explizites und implizites Gedächtnis.

Explizite Erinnerung liegt vor, wenn Ereignisse im Gedächtnis gespeichert werden und später willentlich oder bewusst abrufbar sind [82].

Beim impliziten Gedächtnis geht man davon aus, dass intraoperative Geschehnisse zwar im Gedächtnis gespeichert werden, aber nicht bewusst abrufbar sind, aber dennoch das Individuum beeinflussen können [82].

Implizite und explizite Erinnerung können über verschiedene Test nachgewiesen werden [9, 42, 56, 63, 86].

1.4. Befragung nach postoperativer Erinnerung

Mit Hilfe eines strukturierten Interviews von Brice und Kollegen lässt sich eine einfache Befragung postoperativ durchführen [15]:

1. Was ist das letzte, woran Sie sich erinnern, bevor Sie zur Operation eingeschlafen sind?
2. Was ist das erste, woran Sie sich erinnern, nachdem Sie aus der Narkose aufgewacht sind?
3. Erinnern Sie sich an etwas zwischen diesen Zeitpunkten?
4. Hatten Sie Träume während Ihrer Operation?
5. Was war das Unangenehmste im Zusammenhang mit Ihrer Operation?

Diese Fragen sollten nicht nur einmal, sondern öfters zu verschiedenen Zeitpunkten gestellt werden.

1.5. Einteilung intraoperativer Wachheit

Intraoperative Wachheit und Wahrnehmung lässt sich nach Jones und Konieczko in folgende Stufen unterteilen, die eine Steigerung des Schweregrades darstellen [47]:

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

1.6. Folgen intraoperativer Wachheit

Bei Befragungen berichten Patienten, die sich an intraoperative Wachheit erinnern, von akustischen Wahrnehmungen, Muskelschwäche bis hin zur Lähmung und Schmerzen. Postoperativ kam es zu Schlafstörungen, (Alp)träumen, Ängstlichkeit und Flashbacks (d.h. plötzliches Wiedererleben der Situation) [12, 18, 54, 60, 61, 87].

Tritt intraoperative Wachheit auf, sollte in jedem Fall der Patient ernst genommen, die Situation erklärt und psychologische Hilfe angeboten werden, um die Folgen des Erlebten besser verarbeiten zu können [8, 65, 77].

1.7. Allgemeines

Von allen Effekten, die Anästhetika auf die Organfunktionen ausüben, lässt sich die Wirkung auf ihr Zielorgan, das zentrale Nervensystem, am schwierigsten erfassen. „Das Hauptproblem einer adäquaten Narkoseführung [liegt] heute nicht mehr in der Erzielung ausreichender Schmerzfreiheit, sondern in der suffizienten Ausschaltung des Bewusstseins“ [58]. Ein Monitoring für die Steuerung der Narkosetiefe ist wichtig, um unerwünschte Reaktionen auf eine zu geringe Anästhesietiefe, wie z.B. intraoperative Wachheit und Wahrnehmung („awareness“), zu vermeiden [80].

Wie kann man am besten die Narkosetiefe (zerebrale Funktion) messen?

Wie kann man Wachheit während Narkose frühzeitig erkennen und vermeiden?

1.7.1 Surrogatparameter

Die klinisch beobachtbaren Kreislaufparameter Blutdruck und Herzfrequenz weisen nicht zuverlässig auf die zerebrale Funktion eines Patienten während Narkose hin [30, 31, 61]. Unzureichende Anästhesie äussert sich in Funktionsänderungen des vegetativen Nervensystems wie Schwitzen, Tränen und Speichelfluss, Pupillenreaktionen und auch veränderte Hautdurchblutung [58].

1.7.2. EEG

Im Gegensatz zu den genannten unspezifischen Surrogatparametern existieren auch klinische Messmethoden wie Isolierte Unterarmtechnik (s.u.) und EEG-Parameter, die spezifisch eine direkte Aussage über den Sedierungsgrad liefern sollen. In diesem Zusammenhang dient das EEG als elektrophysiologisches Monitoring zur Überwachung der Narkosetiefe während Allgemeinanästhesie, weil die für das Zustandekommen von Bewusstsein notwendigen zerebralen Funktionen, nämlich Perzeption eines Reizes, seine kognitive Bearbeitung, emotionale Bewertung und die Generation von motorischen Reaktionen im Kortex repräsentiert sind [58].

Da ein Mehrkanal-Roh-EEG – wie es z.B. in der Neurologie und Psychiatrie verwendet wird - nur mit aufwendiger Ableitetechnik und vertieften EEG-Kenntnissen anzuwenden und zu interpretieren ist, werden EEG-Kurven mathematisch

weiterverarbeitet, um idealerweise einen einzigen Parameter zu erhalten, der das Stadium der Anästhesie anzeigt. Neben den traditionellen Parametern Spektrale Eckfrequenz oder Medianfrequenz wird am häufigsten der Bispektral Index (BIS) angewendet. Der BIS ist laut bisherigen Veröffentlichungen in der Lage, den Grad der Sedierung zu detektieren, evtl. sogar Bewegung während Narkose bei Patienten vorauszusagen [21, 55, 68].

Der BIS wurde als Indikator der Narkosetiefe während Inhalationsanästhesie beschrieben [71, 79, 94]. Eine Studie mit 27 Erwachsenen und 27 Kinder zeigt, dass der BIS mit dem hypnotischen Zustand bei Sevoflurannarkose korreliert [19].

Seit einiger Zeit gibt es das neue Gerät Patient State Analyser (PSA), das ebenfalls aus dem Roh-EEG einen einzigen Parameter berechnet, den PSI (Patient State Index). Bisher ist der PSI in nur geringem Umfang untersucht. Laut Herstellerangaben soll der PSI Veränderungen der Narkosetiefe darstellen.

1.8. Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit wurden die aus dem EEG berechneten Parameter BIS (Bispectral Index) und PSI (Patient State Index) untersucht im Hinblick auf ihre Fähigkeit, Wachheit und Bewusstlosigkeit zu unterscheiden.

Hierzu wurden die beiden Parameter im Rahmen der Ein- und Ausleitung einer Allgemeinanästhesie sowie bei einer induzierten Wachheitsreaktion nach Intubation analysiert.

2. Patienten und Methode

2.1. Wachheitsreaktion und ihre klinische Erfassung

2.1.1. Definition der Wachheitsreaktion

Wachheit ist charakterisiert durch ein funktionierendes Arbeits- oder Kurzzeitgedächtnis, das Individuum nimmt seine Umgebung wahr. Dies dauert u.U. nur Sekunden. Bei funktionierendem Arbeitsgedächtnis kann der Patient eine einfache Aufforderung befolgen. Hierdurch kann man einen wachen von einem narkotisierten Patienten unterscheiden.

Im Gegensatz dazu kann das Langzeitgedächtnis, also das Erinnerungsvermögen Informationen nicht nur empfangen, sondern auch modifizieren und speichern, so dass sie wieder abrufbar sind [83].

Der Übergang vom Bewusstsein zur Bewusstlosigkeit (Bewusstseinsverlust) wird definiert als der Punkt, auf welchen keine Reaktion nach einer verbalen Aufforderung folgt [85]. Bei Testung auf Bewusstlosigkeit wird ein Patient aufgefordert, die Hand des Untersuchers zu drücken. Bei Drücken der Hand auf die Aufforderung hin gilt der Patient als wach. Wenn diese Reaktion ausbleibt, gilt er als bewusstlos. Die Wiederkehr des Bewusstseins entspricht der Wachheitsreaktion während oder dem Wachwerden nach Narkose [85]. Im Rahmen klinisch üblicher Narkoseführung ist durch die Anwendung von Muskelrelaxantien die Fähigkeit des Patienten, die Hand des Untersuchers zu drücken, vollständig genommen oder zumindest stark eingeschränkt. Eine Möglichkeit, dies im klinischen Alltag zu umgehen, stellt die von Tunstall entwickelte isolierte Unterarmtechnik dar.

2.1.2. Tunstalls isolierte Unterarmtechnik

Tunstalls isolierte Unterarmtechnik [92] ist eine klinische Methode zur Erfassung intraoperativer Wachheit. Hierzu wird vor Verabreichung von Muskelrelaxans am Unterarm eine Blutdruckmanschette angelegt und über den systolischen Blutdruckwert aufgepumpt. Dadurch wird die Durchblutung des Unterarmes unterbrochen, das später intravenös im anderen Arm oder oberhalb der Sperre verabreichte Muskelrelaxans kann nicht in den Unterarm gelangen. Dadurch behält

der ansonsten relaxierte Patient die Fähigkeit, die Hand zu bewegen. Zur Kontrolle ausreichender Narkosetiefe wird der Patient nun bei bestehender Blutsperre am Unterarm aufgefordert, die Hand zu drücken. Wenn er diese Aufforderung befolgt, ist Wachheit nachgewiesen.

2.1.3. Gerätebeschreibung und Prozessierte EEG-Parameter

Die Wirkung einer Vollnarkose lässt sich am Zielorgan, dem Gehirn, darstellen. Dazu kann während Narkose das spontane EEG abgeleitet und bezüglich charakteristischer Veränderungen beobachtet werden. Da das Muster des spontanen EEG komplex ist und diese Veränderungen sich bei zahlreichen Medikamenten unterschiedlich darstellen, ist eine Beurteilung für den nicht Geübten schwierig und potentiell fehlerbehaftet. Zur Vereinfachung des komplexen Signalmuster können mathematische Verfahren herangezogen werden. Neuere Entwicklungen stellen hierbei die errechneten EEG-Parameter Bispektral Index (BIS) [27] und Patient State Index (PSI) [4] dar.

2.1.3.1. Aspect A1000; Bispektraler Index (BIS)

Der Bispektral Index (BIS) ist ein multifaktorieller EEG-Parameter, der vom Aspect EEG-Monitor A 1000 (Aspect Medical Systems, Inc., Natick, MA 01760-2059, U.S.A., Version 3.3) berechnet wird und Faktoren aus konventioneller EEG-Analyse (Fast-Fourier-Transformation, Spektralanalyse, Burst-Suppression-Verhältnis) mit Bispektral-Parametern kombiniert. Es handelt sich beim BIS um eine Zahl zwischen 0 und 100, wobei 100 dem wachen Patienten entspricht, 0 bei vollständiger kortikaler Suppression auftritt [78]. In zahlreichen Studien konnte eine Korrelation zwischen der hypnotischen Komponente der Allgemeinanästhesie und BIS gezeigt werden, wobei die Sensitivität für Wachheit ausreichend scheint, die Spezifität höherer BIS-Werte für Wachheitszustände jedoch nur gering ist [56].

Als Zielbereich für die Narkose wird ein BIS-Wert unter 60 empfohlen.

2.1.3.2. Physiometrix PSA 4000; Patient State Index (PSI)

Beim Patient State Analyser (PSA) 4000 System handelt es sich um einen 4-Kanal EEG-Monitor, hergestellt von Physiometrix, Inc. (Five Billerica Park, 101 Billerica Avenue, North Billerica, MA 01862, U.S.A.) für intraoperative und intensiv-medizinische Überwachung.

Computergestützte quantitative Analysen haben gezeigt, dass das quantitative EEG (QEEG)-Powerspektrum eine stabile, vom individuellen Zustand abhängige Frequenzzusammensetzung aufweist [44, 45]. Mit Hilfe des QEEG wird die neurophysiologische Gehirnfunktion eingeschätzt.

Der PSI ist das Ergebnis einer komplexen Berechnung, die quantitative Werte kombiniert, welche viele Dimensionen der elektrischen Hirnaktivität reflektieren [67] und beruht zum Großteil auf dem EEG-Energie-Shift von occipital nach frontal, der während Narkose stattfindet.

Der Parameter soll mit Narkosetiefe korrelieren. Untersuchungen zu Spezifität und Sensitivität für intraoperative Wachheitszustände sind bisher nicht veröffentlicht.

Wie beim BIS ist bei PSI 100 der Patient wach und bei PSI 0 findet man den Zustand vollständiger kortikaler Suppression. Jedoch gibt es unterschiedliche Zielbereiche in Narkose für diese beiden Parameter: Bei BIS-Werten unter 60 (siehe 2.1.4.1.) und bei PSI-Werten unter 50 gilt der Patient als ausreichend anästhesiert.

2.2. Studienablauf

2.2.1. Studienvorbereitung

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission wurden vierzig Patienten untersucht, bei denen ein chirurgischer Eingriff in Allgemeinanästhesie stattfand.

2.2.1.1. Patientenaufklärung und - einwilligung

Alle teilnehmende Patienten wurden mindestens einen Tag vor der Operation anhand eines Aufklärungsbogen über Ziel und Inhalt der Untersuchung, die praktische Durchführung sowie die damit verbundenen Risiken informiert. Die Aufnahme in die Studie erfolgte nach schriftlicher Einwilligung.

2.2.1.2. Anamnese und körperliche Untersuchung

Die allgemeine Anamnese und deren Ergebnisse wurden wie klinisch üblich auf einem standardisierten Prämedikationsbogen festgehalten. Vorangegangene Anästhesien mit evtl. aufgetretenen Komplikationen, klinische Befunde, EKG, ggf. Röntgenaufnahme des Thorax, Dauermedikation, laborchemische Parameter sowie Zusatzinformationen wie z.B. das Bestehen einer Allergie und der Mallampatiindex wurden festgehalten.

Bei der körperlichen Untersuchung wurde die Körpergröße in cm und das Gewicht in kg bestimmt sowie der systolische und diastolische Blutdruck (Angabe in mm Hg) und die Herzfrequenz (Angabe in min^{-1}) gemessen und alle Werte zusammen mit dem körperlichen Allgemeinzustand (ASA – Wert, siehe 2.3) sowohl in den Prämedikations- als auch in den Prüfbogen eingetragen.

2.2.1.3. Randomisierung der Patienten

Es erfolgte eine randomisierte Verteilung der 40 Patienten auf vier Gruppen, die entweder balanzierte oder rein intravenöse Anästhesie erhielten. Der einen Hälfte der Patienten wurde das Inhalationsanästhetikum Sevofluran, der anderen Hälfte das intravenöse Anästhetikum Propofol verabreicht. Zusätzlich wurde bei jeder dieser Gruppen in einer Untergruppe das Opiat Remifentanil niedrig dosiert (bis zu $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), in der anderen Gruppe hoch dosiert (mindestens $0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infundiert. Die Anästhetika wurden nach klinischer Einschätzung des Anästhesisten verabreicht.

Gruppe 1 (n = 10): Sevofluran + Remifentanil ($\leq 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

Gruppe 2 (n = 10): Sevofluran + Remifentanil ($\geq 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

Gruppe 3 (n = 10): Propofol + Remifentanil ($\leq 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

Gruppe 4 (n = 10): Propofol + Remifentanil ($\geq 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

Die Patienten wurden nicht medikamentös prämediziert, um mögliche Medikamenteninteraktionen auszuschließen.

2.2.2. Vorbereitung im Einleitungssaal

Bei Ankunft im OP wurden neben den üblichen Überwachungsgeräten EKG, Pulsoxymetrie und nicht invasive Blutdruckmessung zusätzlich bei allen Patienten zur Erfassung des BIS und des PSI EEG-Elektroden angebracht.

Nach gründlicher Reinigung der Haut mit Desinfektionslösung (farbloses Na382 Cutasept®) und Reinigungsbenzin wurden die mit Elektrodengel versehenen Klebeelektroden für die Ableitung von BIS jeweils oberhalb der Linie Os zygomaticum und Processus zygomaticus (Os temporale) auf Höhe der Augenwinkel (At_1 und At_2) platziert. Die Referenzelektrode wurde nach dem in der Neurologie verwandten „Ten-Twenty-System“ an Position Fp_z , und die Erdungselektrode an Fp_1 angebracht. Die hierfür verwendeten Elektroden waren ARBO®Einmal-Elektroden aus Schaumstoff und Solidgel, versehen mit einem Ag/AgCl-Sensor. Die Impedanzen für alle angelegten Elektroden wurden $< 5 \text{ k}\Omega$ gehalten.

Zur EEG-Ableitung mittels PSA 4000 kam ein speziell entwickeltes im Folgendem dargestelltes PSArray EEG-Elektrodensatzsystem zur Anwendung:

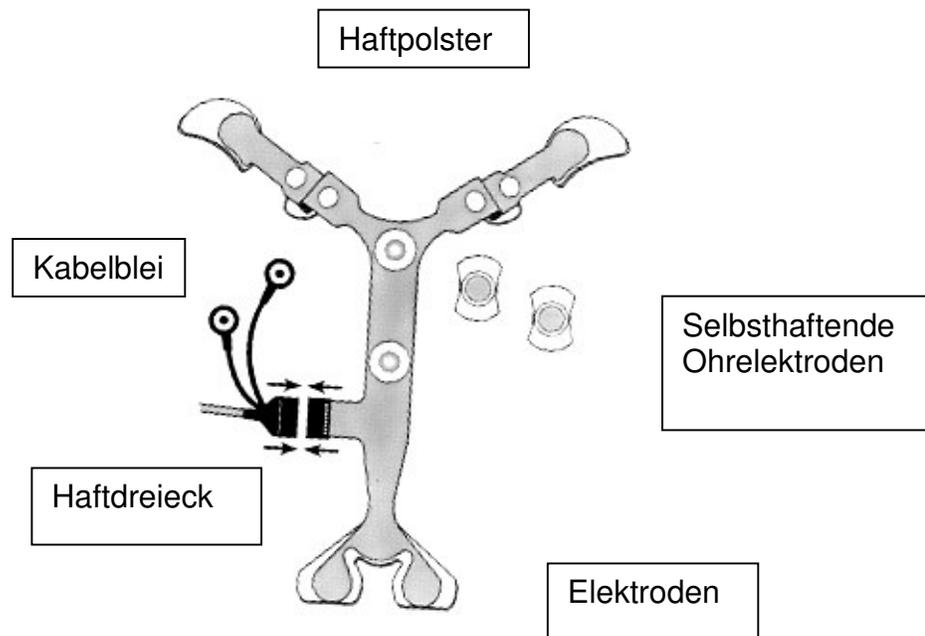


Abbildung 1: PSArray EEG-Elektrodensatzsystem

Zum Freilegen der Kopfhaut wurde das Haar gescheitelt. Das Haftdreieck wurde auf die gesäuberte, trockene Stirnmitte (ca. 5 mm über Augenbrauenhöhe) und die mittleren Elektroden auf den Scheitel aufgesetzt. Um eine ausreichende Straffung der mittleren Elektroden sicherzustellen, wurden Haftpolster am Mastoid befestigt. Ein Finger hielt den Elektrodensatz zwischen den mittleren Elektroden zur Entfernung der Haftstreifen. Das Andrücken und Hin- und Herbewegen aller Elektrodenansatzstellen dient der Aufnahmeaktivierung. Selbsthaftende Ohrelektroden mit Gel direkt oberhalb der höchsten Stelle des Ohrbogens ermöglichen das Ankleben des Kabelbleis. Die Elektroden waren bereits mit Elektrodengel ausgestattet.

BIS, hämodynamische Parameter, Messwerte der Beatmung und Atemgas-konzentration wurden kontinuierlich auf Computer aufgezeichnet, der PSI wurde zeitsynchronisiert auf Wechselfestplatte gespeichert.

Die Ausgangswerte wurden wie üblich bestimmt. Hierzu wurden Herzfrequenz und Blutdruckwerte zu zwei unterschiedlichen Messzeitpunkten erhoben: im Zeitraum von 48 Stunden vor Narkoseeinleitung und unmittelbar vor Einleitung. Aus diesen beiden

Werten wurde der Mittelwert gebildet, der als Ausgangsnorm für den jeweiligen Patienten galt.

Die aktuellen Ausgangswerte aller gemessenen Parameter wurden vor Narkoseeinleitung registriert.

2.2.3. Narkoseeinleitung

Mit Verabreichung von Remifentanil als Dauerinfusion begann die Narkoseeinleitung. Bei den niedrig dosierten Remifentanilgruppen durfte die Dosis $0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ nicht überschreiten, bei der hoch dosierten Gruppe dagegen betrug die Minimaldosis $0,2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Alle Patienten wurden mit 100% Sauerstoff präoxygeniert.

In den Gruppen 1 und 2 wurde das Anästhetikum Sevofluran per inhalationem in reinem Sauerstoff über die Beatmungsmaske mit einem Frischgasfluss von 8 Litern und in den Gruppen 3 und 4 Propofol über einen venösen Zugang verabreicht. Gestartet wurde in der Propofolgruppe mit einem Bolus von 50mg, gefolgt von 20mg Boli im 30-Sekunden-Abstand individuell nach klinischer Einschätzung.

Die Patienten wurden im 30-Sekunden-Abstand aufgefordert, die Hand zu drücken. In allen vier Gruppen wurde der Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes (kein Hand Drücken nach Aufforderung) dokumentiert.

Kontrollierte Beatmung erfolgte bei Aussetzen der Spontanatmung über die Beatmungsmaske. Nach Eintritt der Bewusstlosigkeit wurde Blutsperrung am rechten Unterarm angelegt (Isolierte Unterarmtechnik s.o.), die Patienten wurden relaxiert mit $1\text{mg}/\text{kg}$ Succinylcholin und intubiert. Der Zeitpunkt der Intubation wurde registriert. Die Sevofluranzufuhr der Gruppen 1 und 2 und die Propofolzufuhr der Gruppen 3 und 4 wurde unterbrochen. Im 30-Sekunden-Abstand wurde der Patient aufgefordert, die Hand des Untersuchers zu drücken. Sobald er dieser Aufforderung nachkam, galt das Stadium der Wachheit als erreicht, die Zufuhr von Sevofluran oder Propofol wurde wieder aufgenommen.

Der Übergang zur Bewusstlosigkeit (Bewusstseinsverlust LOC1) wurde definiert als der Punkt, an dem der Patient nicht auf ein verbales Kommando („Frau ..., Herr..., drücken Sie bitte meine Hand!“) antwortete. Die Wiederkehr des Bewusstseins (Wachheitsreaktion ROC1) wurde definiert als adäquate Reaktion nach der Aufforderung zum Händedruck.

Darauf wurde die Anästhetikagabe mit Sevofluran bzw. mit Propofol wieder aufgenommen, der Übergang zur Bewusstlosigkeit (LOC2) registriert. Im weiteren Verlauf der Narkose wurde die Anästhetikagabe dem individuellen Bedarf des Patienten (nach klinischer Einschätzung) angepasst.

2.2.4. Ablauf während und nach der Operation

Während der operativen Phase wurden ebenso wie in der Einleitungsphase alle genannten Parameter kontinuierlich gemessen und aufgezeichnet. Der genaue Zeitpunkt des Hautschnitts wurde vermerkt. Ungefähr fünfzehn Minuten vor Operationsende wurde nach klinischer Einschätzung ggf. Metamizol intravenös verabreicht. Am Ende der Operation wurde die Anästhetika-Zufuhr beendet und der Patient im 30-Sekunden-Intervall zum Händedruck aufgefordert. Die Reaktion wurde wieder zeitgleich dokumentiert, d.h. es wurde die Aufwachreaktion (ROC2) ohne Zeitverzögerung festgehalten. Nach der Extubation, deren exakter Zeitpunkt ebenfalls festgehalten wurde, wurden die Elektroden sorgfältig entfernt und der Patient bei Spontanatmung und Bewusstsein in den Aufwachraum gebracht. Zur zusätzlichen Dokumentation und späteren Datenkontrolle wurden der Prämedikationsbogen sowie Anästhesieprotokoll kopiert.

Nach der Operation wurden die Patienten mit den fünf postoperativen Fragen laut Brice und Kollegen [15] nach Erinnerung an intraoperative Wachheit befragt (siehe 1.4.).

2.3. Einschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien zählte ein Mindestalter der Patienten von 18 Jahren und ein körperlicher Allgemeinzustand von ASA 1 bis 3 (Klassifikation der American Society of Anesthesiologists).

Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA):

Risikogruppe 1 = Normaler gesunder Patient

Risikogruppe 2 = Patient mit leichter Allgemeinerkrankung

Risikogruppe 3 = Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung und Leistungs -
minderung

Risikogruppe 4 = Patient mit aktivitätseinschränkender Allgemeinerkrankung, die
eine ständige Lebensbedrohung darstellt

Risikogruppe 5 = Moribunder Patient, von dem erwartet wird, dass er die
nächsten 24 Stunden nicht überlebt.

Es musste ein chirurgischer Eingriff in Vollnarkose geplant sein mit der Indikation zur Allgemeinanästhesie mit endotrachealer Intubation. Jeder teilnehmende Patient wurde über die Studie aufgeklärt und musste die schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme unterschreiben.

2.4. Ausschlusskriterien

Von der Untersuchung ausgeschlossen waren Notfalleingriffe, nicht nüchterne Patienten und Patienten, bei denen eine Ileuseinleitung indiziert war. Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegen eines der verwendeten Medikamente sowie die Einnahme zentralnervös wirksamer Substanzen führte ebenfalls zum Ausschluss ansonsten geeigneter Patienten. Außerdem wurden schwangere Patientinnen und Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen von der Studie ausgeschlossen.

2.5. Messparameter

Bei der nicht invasiven Blutdruckmessung wurden der arterielle systolische und diastolische Blutdruck (P_{sys} , P_{dia}) sowie der mittlere arterielle Druck (MAP) gemessen. Die Herzfrequenz HF wurde über das EKG, die arterielle Sauerstoffsättigung SaO_2 über die Pulsoxymetrie und der endtidale Kohlendioxid-Partialdruck p_{ETCO_2} mit Hilfe der Kapnometrie erfasst. Weiterhin wurden Atemfluss, Beatmungsdrücke, Atemvolumen und –frequenz sowie die inspiratorische und expiratorische O_2 -, CO_2 -Konzentration, ggf. die Sevoflurankonzentration und die Pharyngealtemperatur gemessen. Die Datenableitung erfolgte nicht invasiv.

Mit dem Aspect A1000 (Aspect Medical Systems, Inc.; Natick, MA) wurde ein referentiell bifrontales Zwei-Kanal EEG abgeleitet, ein Vier-Kanal EEG mit dem PSA 4000 (Physiometrix, Inc.; North Billerica, MA ; U.S.A.).

Die Vitaldaten wurden mit einem Standardmonitor (AS3®, Datex) überwacht und parallel zur A1000-EEG-Registrierung auf einen Datenerfassungsrechner übertragen. Demographische Daten und weitere, diskontinuierlich erhobene Daten bzw. Zusatzinformationen (Verabreichung zusätzlicher Medikamente, Beobachtungen von Reaktionen der Patienten, Manipulationen am Patienten usw.) wurden in standardisierter Form in den Datenerfassungsrechner eingegeben und dort zeitlich synchronisiert mit den erhobenen Messwerten gespeichert.

2.6. Medikamente

In den Gruppen 1 und 2 wurde als Anästhetikum Sevofluran (Sevorane, Abbott) und in den Gruppen 3 und 4 Propofol (Disoprivan, Fresenius) verwendet. Allen Patienten wurde das Muskelrelaxans Succinylcholin (Lysthenon, Nycomed) und das Opiat Remifentanil (Ultiva, GlaxoWellcome) verabreicht.

2.7. Statistische Auswertung

Hauptzielparameter der Untersuchung sind BIS und PSI bei Verlust und Wiederkehr des Bewusstseins während Vollnarkose. An BIS und PSI wurde untersucht, ob sich die gemessenen Werte bei Bewusstseinsverlust (LOC1+2) von den Werten bei Wiederkehr des Bewusstseins (ROC1+2) unterscheiden (t-Test).

Zwei wiederholte ANOVA-Messungen wurden mit BIS – und PSI-Werten durchgeführt. LOC1, ROC1, LOC2 und ROC2 waren dabei die Hauptfaktoren, die Narkosegruppen (1-4) waren den oben genannten Faktoren untergeordnet. Für die Post-Hoc-Testung von Haupt- und Untergruppen verwendete man Bonferroni Korrekturen: BIS- und PSI-Werte wurden an den vier verschiedenen Zeitpunkten (LOC1, ROC1, LOC2 und ROC2) miteinander verglichen, ebenso fand ein Vergleich zwischen den BIS- und PSI-Werten in den verschiedenen Narkosegruppen statt.

Um Informationen über die Performanz der beiden Indices in den Untergruppen zu erhalten, wurde die Vorhersagewahrscheinlichkeit P_k für BIS und PSI in jeder Gruppe berechnet. Gepaarte t-Tests verglichen die P_k -Werte von BIS und PSI für die kompletten Daten und jeweils auch für die Narkosekombinationen (Gruppe 1-4). Paarweise Vergleiche für die Vorhersagewahrscheinlichkeit wurden angestellt für den kompletten Datensatz von BIS und PSI, auch für jede Untergruppe mit Hilfe des T-Score. Die Gesamtsignifikanz lag bei 0,05 - berechnet mit Bonferroni Korrektur. Paarweise verglichen wurden die beiden Parameter in den Unterschieden zwischen den verschiedenen Narkosegruppen (1-4) anhand von z-Score für Gruppendaten – kontrolliert über die Bonferroni Korrektur ($P < 0,05$). Diese Gruppen- und Paarvergleiche wurde durchgeführt mit einem Excel-Macro (PDKMACRO) von Warren D. Smith [89].

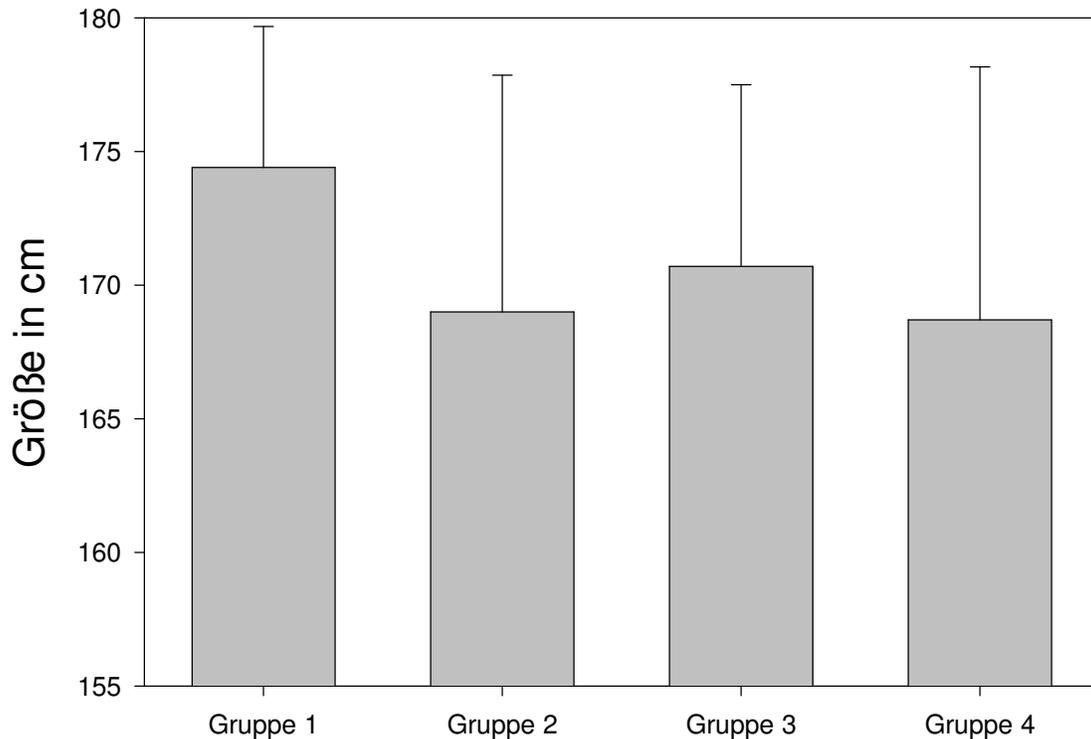
3. Ergebnisse

3.1. Demographische Daten

3.1.1. Deskriptive Werte

3.1.1.1. Größe

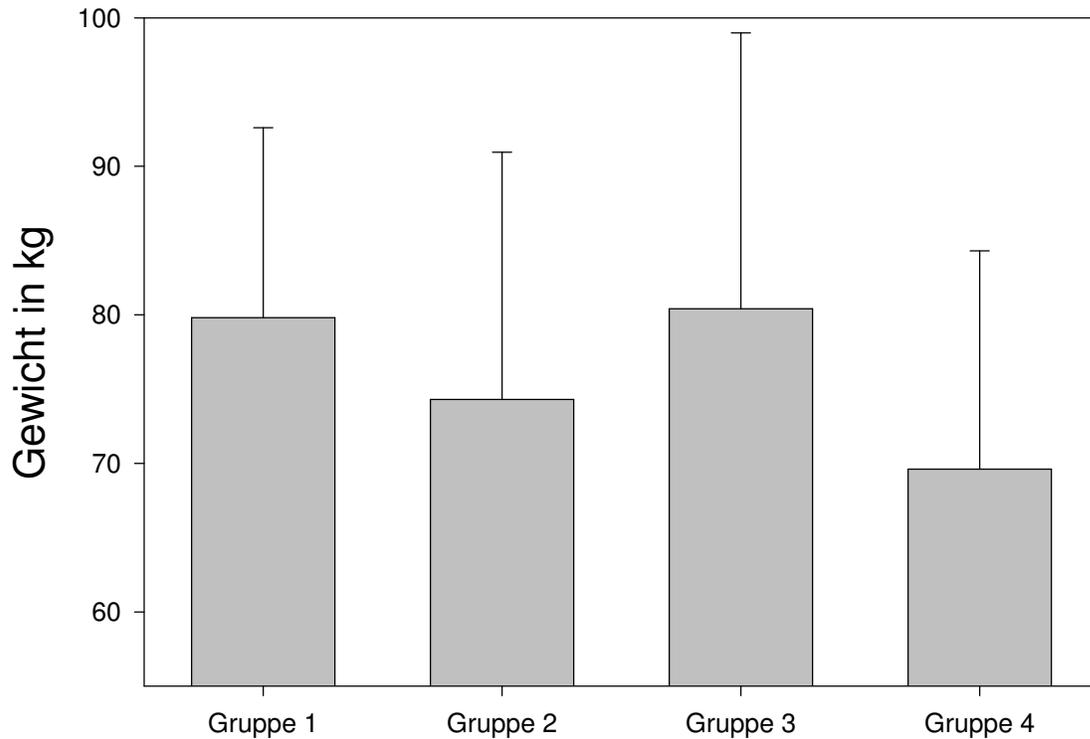
Der Mittelwert (MW) der Größe aller 40 Patienten lag bei 170,7 cm mit einer Standardabweichung (SD) von 7,8. Die Werte in den vier Gruppen zu je zehn Patienten setzten sich wie folgt zusammen: In der Gruppe 1 betrug die Größe $174,4 \pm 5,3$ cm (MW \pm SD), in der Gruppe 2 $169,0 \pm 8,9$ cm (MW \pm SD), in Gruppe 3 $170,7 \pm 6,8$ cm (MW \pm SD) und in Gruppe 4 $168,7 \pm 9,5$ cm (MW \pm SD) (siehe Graph 3.1.). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.



Graph 3.1: Körpergröße [cm] in den Gruppen (Mittelwert; Standardabweichung)

3.1.1.2. Gewicht

Der Mittelwert des Körpergewichts aller Patienten betrug 76,0 kg und die Standardabweichung 15,9. Nachfolgend sind die Gruppeneinzelergebnisse dargestellt: Das Körpergewicht der Gruppe 1 lag bei $79,8 \pm 12,8$ kg (MW \pm SD), der Gruppe 2 bei $74,3 \pm 16,7$ kg (MW \pm SD), der Gruppe 3 bei $80,4 \pm 18,6$ kg (MW \pm SD) und der Gruppe 4 bei $69,6 \pm 14,7$ kg (MW \pm SD) (siehe Graph 3.2). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

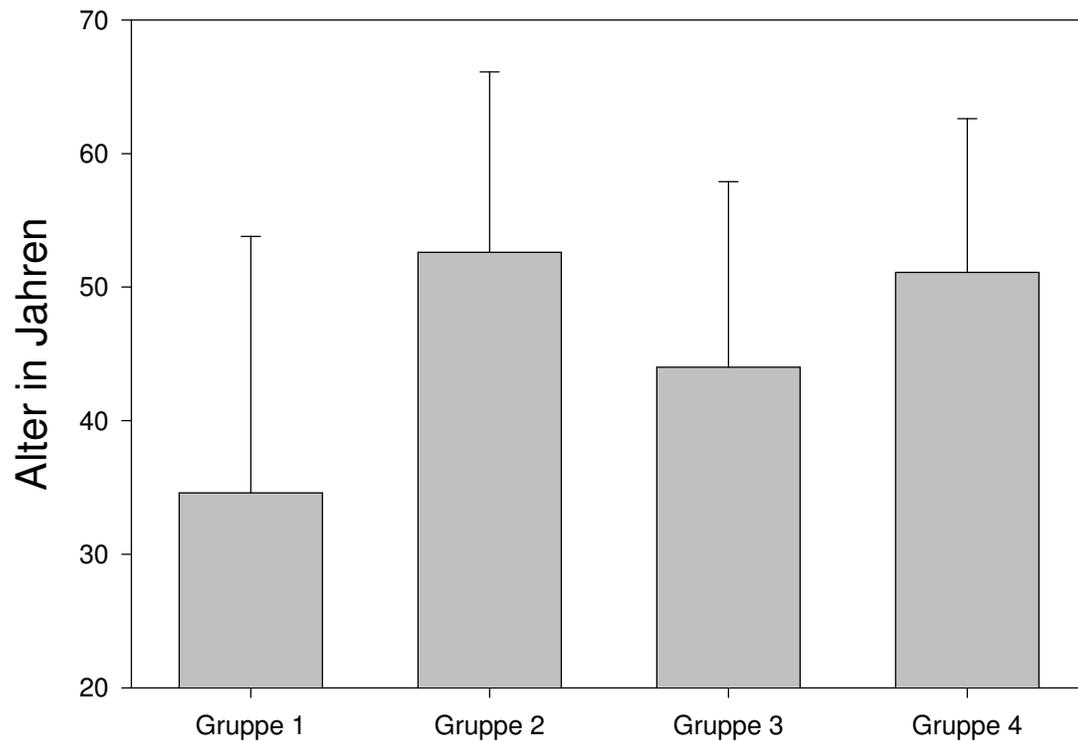


Graph 3.2: Körpergewicht [kg] in den Gruppen (Mittelwert; Standardabweichung)

3.1.1.3. Alter

Das Durchschnittsalter aller Patienten war 46 Jahre, wobei die Standardabweichung einen Wert von 16 hatte.

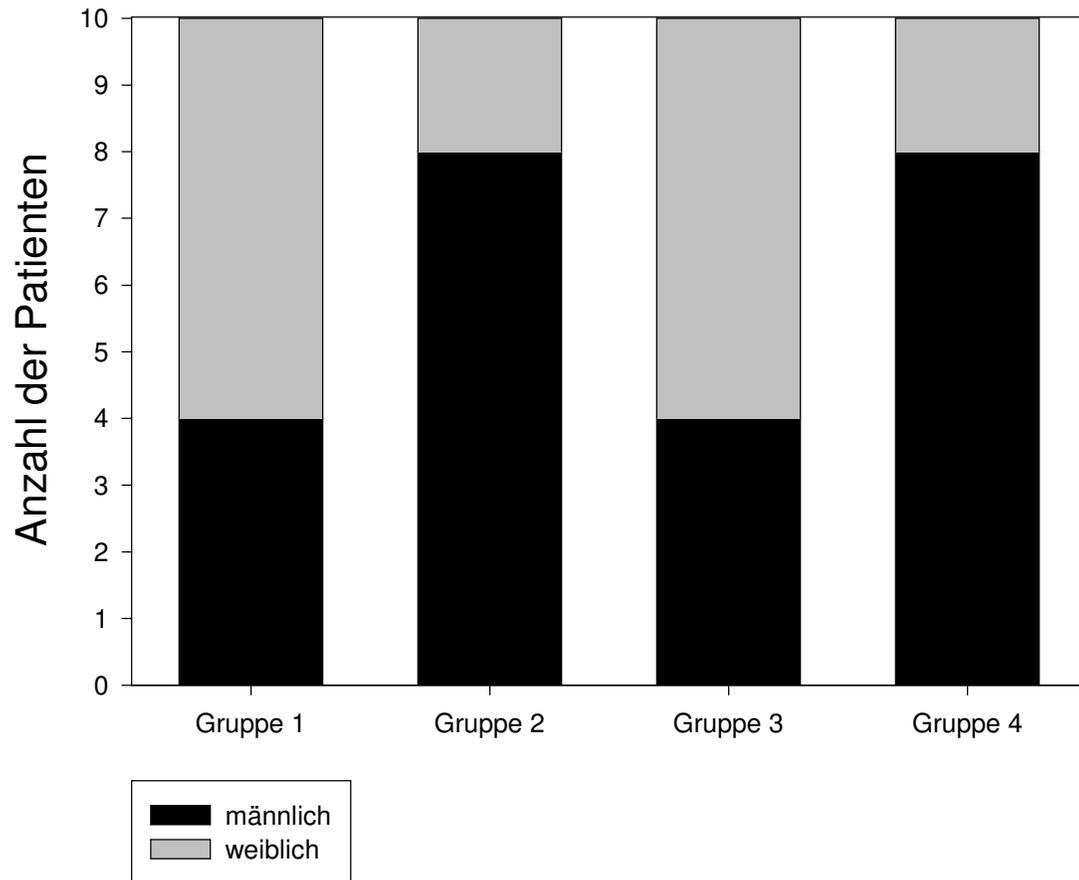
In Gruppe 1 betrug das Durchschnittsalter $35 \pm 11,5$ Jahre (MW \pm SD), in Gruppe 2 $53 \pm 13,9$ Jahre (MW \pm SD), in Gruppe 3 $44 \pm 13,5$ Jahre (MW \pm SD) und Gruppe 4 $51 \pm 19,2$ Jahre (MW \pm SD) (siehe Graph 3.3). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.



Graph 3.3: Alter [Jahre] in den Gruppen (Mittelwert; Standardabweichung)

3.1.1.4. Geschlecht

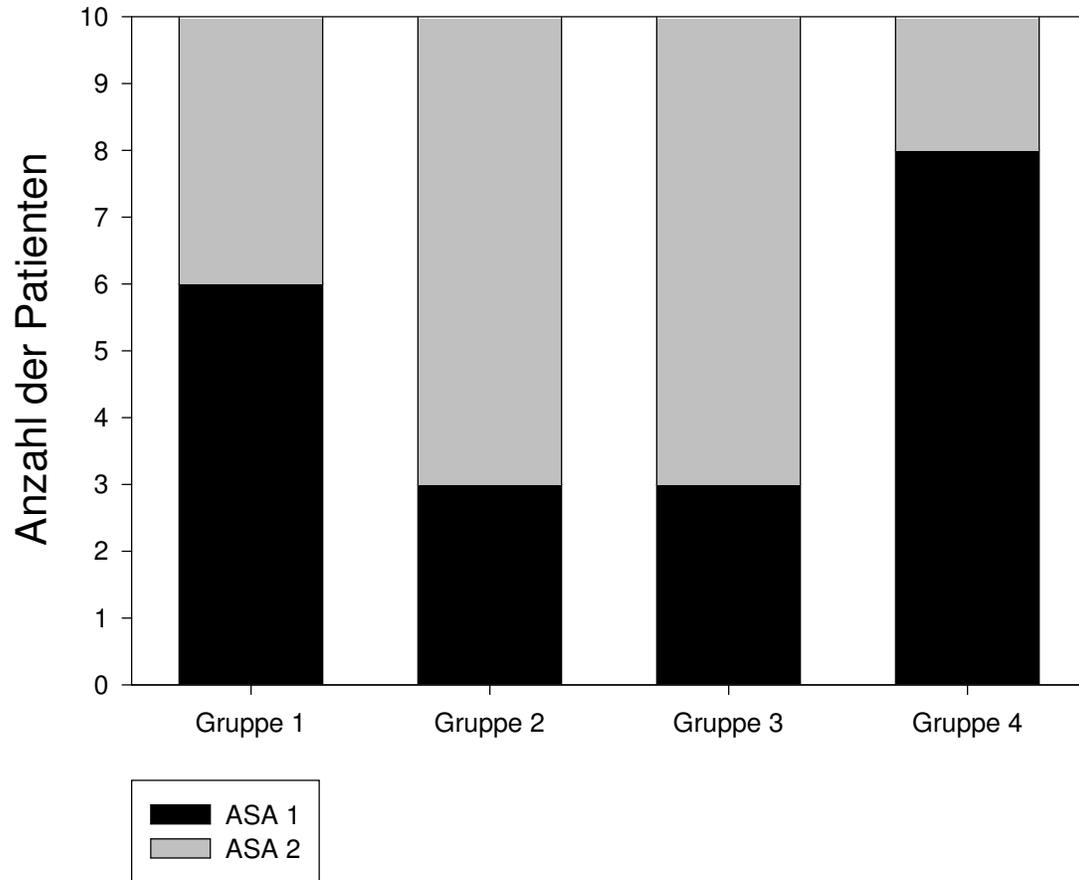
Die Anzahl der männlichen Patienten lag bei 24 und die der Frauen bei 16. In Gruppe 1 und 3 fanden sich jeweils vier Männer und sechs Frauen und in den Gruppen 2 und 4 jeweils acht Männer und zwei Frauen (siehe Graph 3.4).



Graph 3.4: Verteilung der Geschlechter in den Gruppen

3.1.1.5. ASA

In der Gruppe 1 gab es sechs Patienten mit ASA-Wert 1 und vier mit ASA-Wert 2. Jeweils drei ASA 1 – Patienten und jeweils sieben ASA 2 – Patienten waren in den Gruppen 2 und 3. Acht Patienten hatten den ASA-Wert 1 und zwei Patienten den ASA-Wert 2 in der Gruppe 4 (siehe Graph 3.5).



Graph 3.5: ASA-Werte in den Gruppen

3.1.1.6. Systolischer und diastolischer Blutdruck

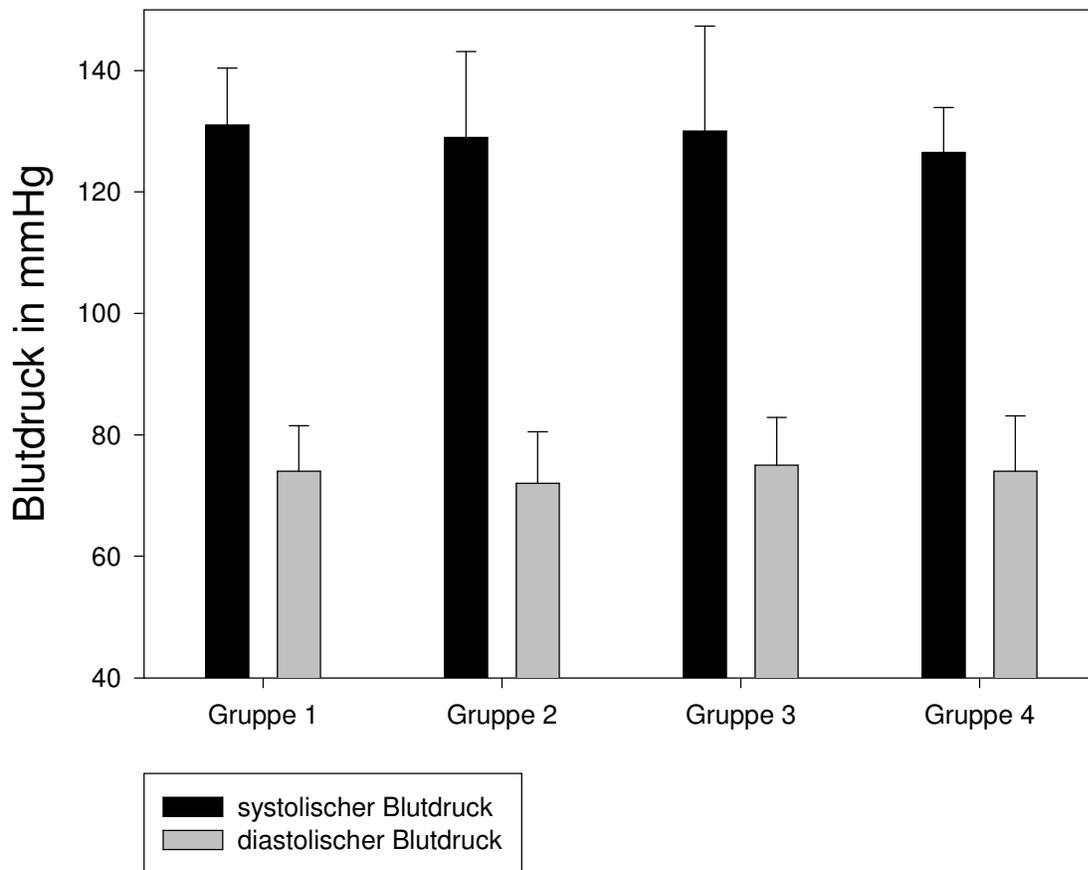
Bei allen Patienten wurde der Ausgangswert des Blutdrucks am Tag der Patientenaufklärung (ein bis zwei Tage vor der Operation) gemessen und in den Patientenbogen eingetragen.

Der durchschnittliche Blutdruck der 40 Patienten lag systolisch bei $129 \pm 12,3$ mm Hg (MW \pm SD) und diastolisch bei $74 \pm 8,0$ mm Hg (MW \pm SD).

In Gruppe 1 betrug der Blutdruck systolisch $131 \pm 7,4$ mm Hg (MW \pm SD) und diastolisch $74 \pm 9,1$ mm Hg (MW \pm SD), in Gruppe 2 systolischen $129 \pm 17,3$ mm Hg (MW \pm SD) und diastolisch $72 \pm 7,9$ mm Hg (MW \pm SD).

In der Gruppe 3 betrug der systolische Wert $130 \pm 14,1$ mm Hg (MW \pm SD) und der diastolische Wert $75 \pm 8,5$ mm Hg (MW \pm SD). Patienten in Gruppe 4 hatten einen systolischen Wert von $127 \pm 9,4$ mm Hg (MW \pm SD) und einen diastolischen von $75 \pm 7,5$ mm Hg (MW \pm SD) (siehe Graph 3.6).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.



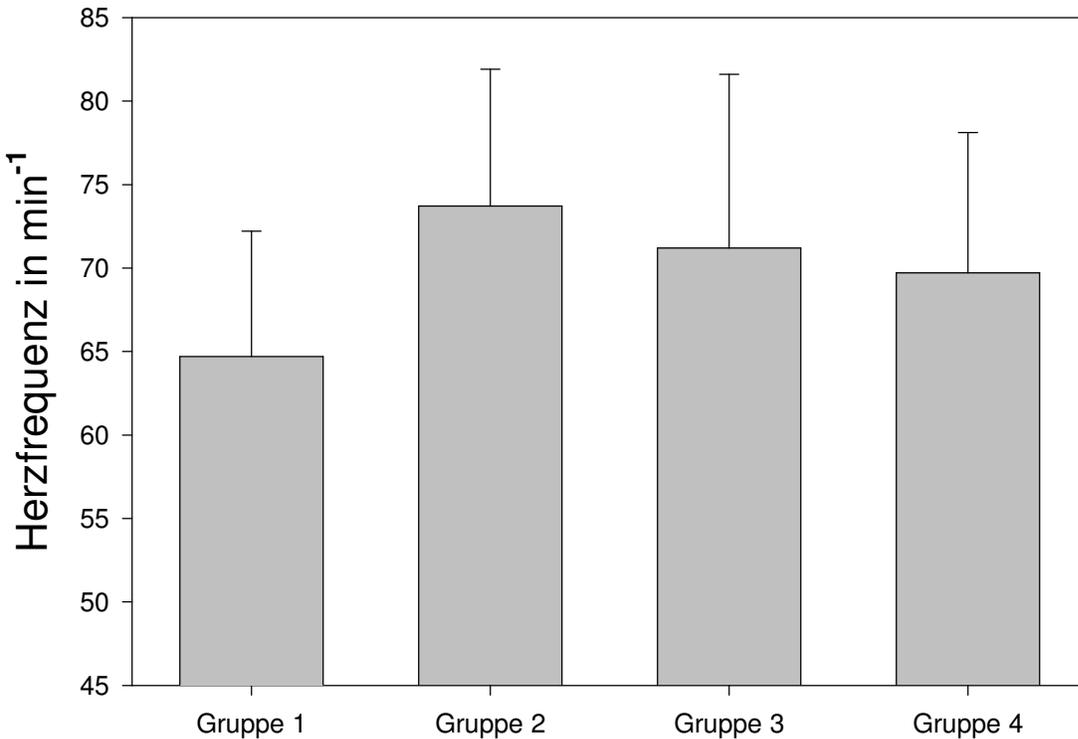
Graph 3.6: Systolischer und diastolischer Blutdruck [mm Hg] in den Gruppen
(Mittelwert; Standardabweichung)

3.1.1.7. Herzfrequenz

Insgesamt lag der Durchschnitt der Herzfrequenz bei $70 \pm 9,0 \text{ min}^{-1}$ (MW \pm SD).

Der durchschnittliche Wert in Gruppe 1 war bei $65 \pm 8,4 \text{ min}^{-1}$ (MW \pm SD), in Gruppe 2 $74 \pm 10,4 \text{ min}^{-1}$ (MW \pm SD), in Gruppe 3 $71 \pm 8,2 \text{ min}^{-1}$ (MW \pm SD) und in Gruppe 4

betrug die durchschnittliche Herzfrequenz $70 \pm 7,5 \text{ min}^{-1}$ (MW \pm SD) (siehe Graph 3.7). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.



Graph 3.7: Herzfrequenz [min^{-1}] in den Gruppen (Mittelwert; Standardabweichung)

3.1.1.8. Zusammenfassende Tabelle

Gruppe	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Alter [Jahre]	Geschlecht [w/ m]	ASA [1 / 2]
1	174 ± 5	80 ± 13	35 ± 12	2 / 8	8 / 2
2	169 ± 9	74 ± 17	53 ± 14	6 / 4	3 / 7
3	171 ± 7	80 ± 19	44 ± 13	2 / 8	3 / 7
4	169 ± 9	70 ± 15	51 ± 19	6 / 4	6 / 4

Tabelle 3.1: Zusammenfassung der demographischen Daten mit Mittelwert und Standardabweichung (MW \pm SD)

3.2. BIS- und PSI-Werte

3.2.1. Der BIS-Wert

Zur Kompensation der Berechnungsdauer von 30sec wurden die analysierten BIS-Werte zeitlich korrigiert, d.h. es wurde nicht der BIS-Wert analysiert, der zu einem bestimmten Zeitpunkt angezeigt wurde, sondern derjenige BIS-Wert, der 30sec später errechnet wurde.

3.2.2. Der PSI-Wert

Da die Berechnung eines PSI-Wertes 55sec in Anspruch nimmt, werden die „zeitkompensierten“ PSI-Werte, d.h. diejenigen Werte, die 55sec nach einem Ereignis angezeigt werden, analysiert.

3.2.3. BIS-Werte und PSI-Werte bei LOC 1, ROC 1, LOC 2 und ROC 2 nach Gruppen geordnet

3.2.3.1. BIS – und PSI-Werte aller Gruppen

Im den folgenden Graphen sind die BIS- und PSI-Werte aller vier Gruppen zu allen vier Zeitpunkten (LOC1/2, ROC1/2) angeführt. Die BIS-Werte und PSI-Werte sind zeitkorrigiert.

Wiederholte ANOVA-Messungen für BIS-Werte zeigten Unterschiede in den Hauptfaktoren (LOC/ROC) und in den Untergruppen (Narkosegruppen 1-4) ($P < 0,001$).

Für den ersten Bewusstseinsverlust (LOC1) war BIS $62,3 \pm 18,6$ (MW \pm SD, Minimum 37,8 und Maximum 97,2) und für den zweiten Bewusstseinsverlust (LOC2) war der BIS $69,8 \pm 15,5$ (MW \pm SD; Minimum 43,3 und Maximum 93,7), welcher signifikant weniger war als bei ROC1, $78 \pm 14,9$ (MW \pm SD, Minimum 43,1 und Maximum 97,7) (LOC1: $P < 0,001$; LOC2: $P < 0,05$) und ROC2, $80,8 \pm 14$ (MW \pm SD, Minimum 51,3 und Maximum 97,2) (LOC1: $P < 0,001$; LOC2: $P < 0,01$). Der BIS-Wert zum Zeitpunkt LOC1 unterscheidet sich nicht vom BIS-Wert bei LOC2, genauso unterscheidet sich der BIS-Wert zum Zeitpunkt ROC1 nicht von ROC2. BIS-Werte

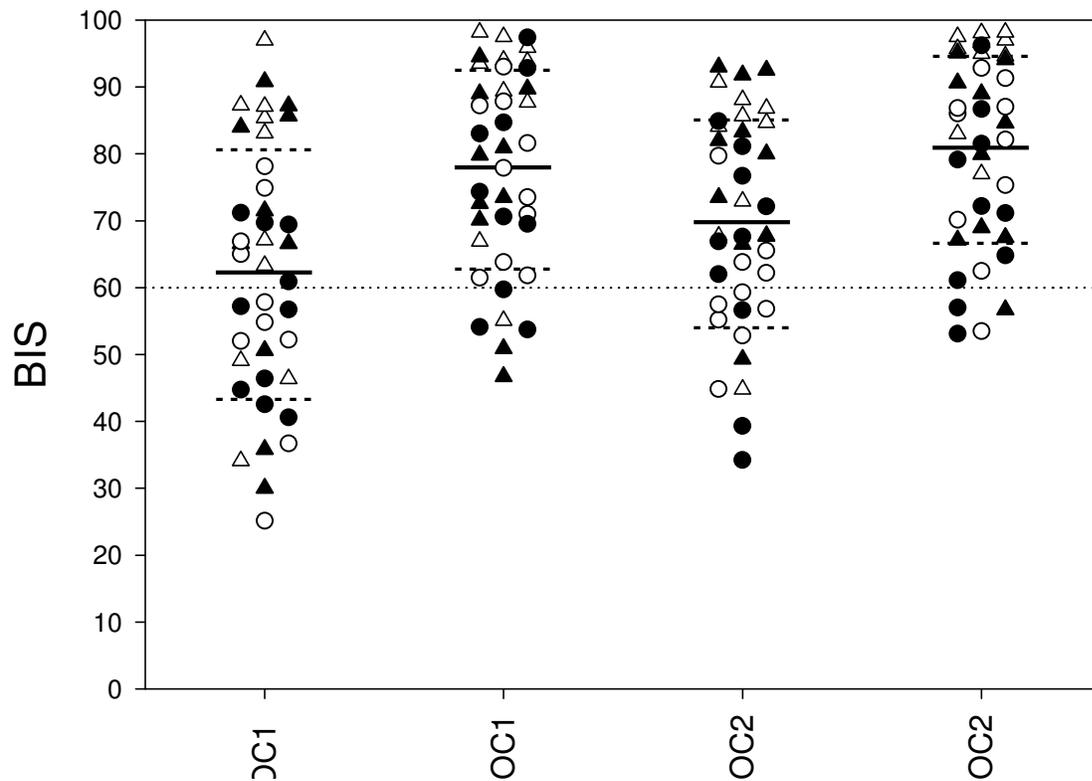
mit Sevofluran und niedrig dosiert Remifentanyl (Narkosegruppe 1) ist unterschiedlich zur Propofolgruppe ($P < 0,01$), jedoch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu den anderen Gruppen.

Wie beim BIS wurden wiederholte ANOVA-Messungen auch beim PSI durchgeführt – es fanden sich Unterschiede zwischen den Hauptgruppen (LOC/ROC) und den Narkoseuntergruppen ($P < 0,001$).

PSI zum Zeitpunkt LOC2, $55,1 \pm 23,5$ (MW \pm SD, Minimum 17,7 und Maximum 98,5), war signifikant weniger als der PSI-Wert bei ROC1, $68,8 \pm 21,6$ (MW \pm SD, Minimum 34,4 und Maximum 98,7) ($P < 0,01$), und ROC2, $85,1 \pm 8,9$ (MW \pm SD, Minimum 57,4 und Maximum 99) ($P < 0,001$). Auch zum Zeitpunkt LOC1, $55,3 \pm 22,6$ (MW \pm SD, Minimum 20,6 und Maximum 99), war der PSI weniger als bei ROC2, $85,1 \pm 8,9$ (MW \pm SD, Minimum 57,4 und Maximum 99) ($p < 0,001$), aber es gab keinen Unterschied zwischen LOC1 und ROC1, $68,8 \pm 21,6$ (MW \pm SD, Minimum 34,4 und Maximum 98,7) ($P < 0,06$). Bei ROC1 war der PSI signifikant weniger als bei ROC2 ($P < 0,001$).

PSI-Werte bei den Patienten, die Sevofluran als Narkose erhielten (Gruppe 1 und 2), unterschieden sich signifikant von den PSI-Werten bei den Patienten, denen Propofol verabreicht wurde (Gruppen 3 und 4) ($P < 0,001$ außer 2 gegen 3: $P < 0,05$). Zwischen den anderen Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Für die beiden Bewusstseinsverluste (LOC1/2) lag der BIS bei 66 ± 17 (MW \pm SD) und bei Wiederkehr des Bewusstseins (ROC1/2) bei 79 ± 14 (MW \pm SD), der PSI war bei LOC 55 ± 23 (MW \pm SD) und bei ROC 77 ± 18 (MW \pm SD). Beide BIS- und PSI-Werte waren niedriger bei den Bewusstseinsverlusten (LOC) als bei der Wiederkehr des Bewusstseins (ROC).



Graph 3.8a: BIS-Werte aller Gruppen zu den Zeitpunkten

- Bewusstseinsverlust bei Einleitung (LOC1)
- Wachheit nach Intubation (ROC1)
- Bewusstseinsverlust nach Wachheitsreaktion (LOC2)
- Wiederkehr des Bewusstseins nach Operation (ROC)

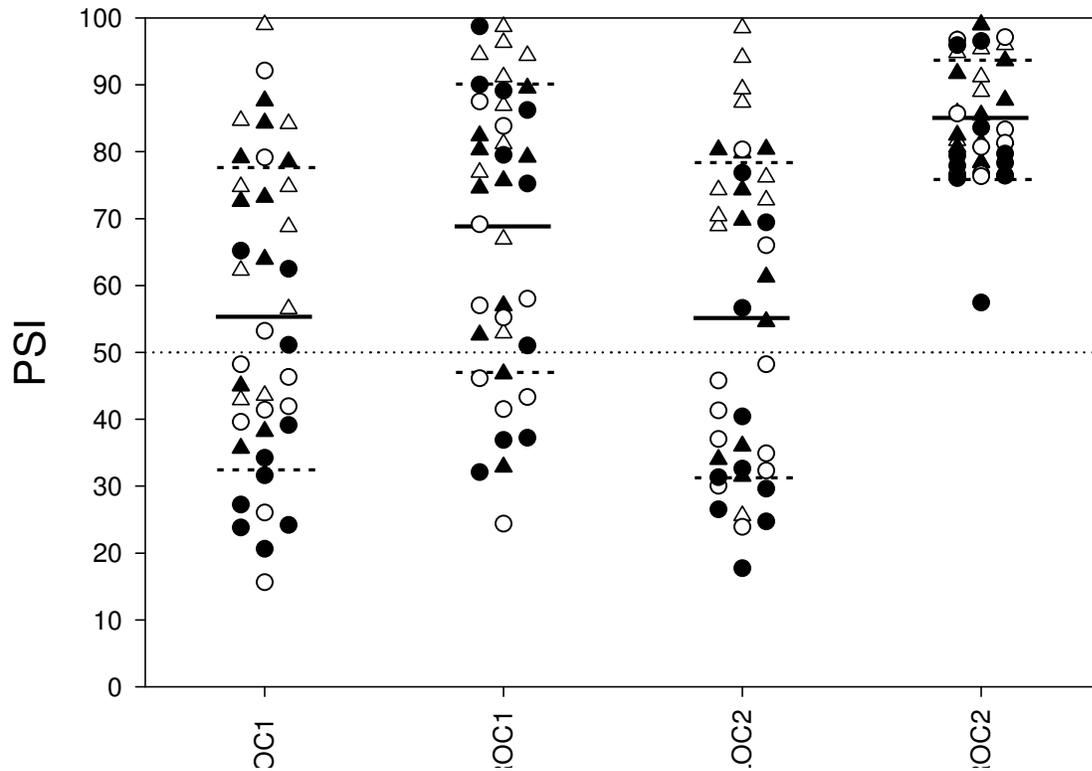
(— Mittelwert; - - - Standardabweichung;

△ Gruppe 1: Sevofluran + Remifentanil $\leq 2 \mu\text{g/kg/min}$

▲ Gruppe 2: Sevofluran + Remifentanil $\geq 2 \mu\text{g/kg/min}$

◦ Gruppe 3: Propofol + Remifentanil $\leq 2 \mu\text{g/kg/min}$

● Gruppe 4: Propofol + Remifentanil $\geq 2 \mu\text{g/kg/min}$



Graph 3.8b: PSI-Werte aller Gruppen zu den Zeitpunkten

- Bewusstseinsverlust bei Einleitung (LOC1)
- Wachheit nach Intubation (ROC1)
- Bewusstseinsverlust nach Wachheitsreaktion (LOC2)
- Wiederkehr des Bewusstseins nach Operation (ROC)

(— Mittelwert; — Standardabweichung;

△ Gruppe 1: Sevofluran + Remifentanil $\leq 2 \mu\text{g/kg/min}$

▲ Gruppe 2: Sevofluran + Remifentanil $\geq 2 \mu\text{g/kg/min}$

◦ Gruppe 3: Propofol + Remifentanil $\leq 2 \mu\text{g/kg/min}$

● Gruppe 4: Propofol + Remifentanil $\geq 2 \mu\text{g/kg/min}$

3.2.3.2. Gruppe 1

In der Gruppe 1 (Sevofluran und Remifentanyl $<0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) war der BIS-Wert bei Bewusstseinsverlust 1 (LOC1, „loss of consciousness“) $72,6 \pm 20,8$ (MW \pm SD). Die Einzelwerte lagen zwischen 59,7 und 97,2, bei einem Patienten wurde der BIS-Wert aufgrund von Artefakten nicht berechnet.

Der PSI-Wert findet sich bei $69,2 \pm 18,2$ (MW \pm SD, Minimum 42,9 und Maximum 99).

Für ROC1, d.h. bei Wiedererlangen des Bewusstseins nach Beendigung der Anästhetikazufuhr ergab sich für den BIS ein Wert von $87,2 \pm 14,5$ (MW \pm SD, Minimum 65,1 und Maximum 97,7) und für den PSI $84,0 \pm 14,8$ (MW \pm SD, Minimum 52,9 und Maximum 98,7).

Nach der Reaktion des Patienten wurde diesem wieder ein Anästhetikum für die Narkose gegeben und der Zeitpunkt, an dem der Patient nicht mehr der Aufforderung zum Händedruck nachkam, als zweiter Bewusstseinsverlust dokumentiert (LOC2). Der Mittelwert lag bei BIS $77,3 \pm 14,2$ (MW \pm SD, Minimum 48,1 und Maximum 93,7) und bei PSI $76,8 \pm 20,5$ (MW \pm SD, Minimum 25,6 und Maximum 98,5).

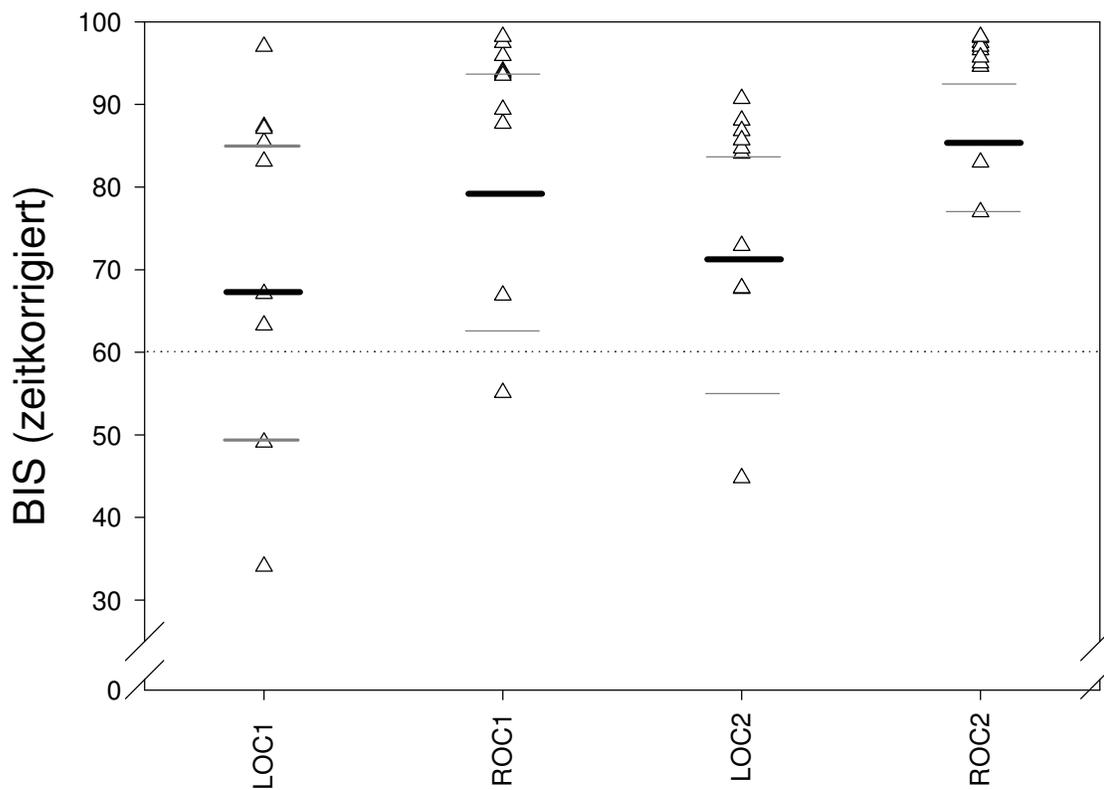
Während der Ausleitungsphase erwachten die Patienten bei einem Mittel von BIS bei $93,3 \pm 7,2$ (MW \pm SD, Minimum 76,4 und Maximum 98,2). Der PSI-Mittelwert lag bei $90,8 \pm 6,9$ (MW \pm SD, Minimum 78,4 und Maximum 99) (siehe Graphen 3.9a/b).

Graph 3.9a: BIS- Werte der Gruppe 1 zu den Zeitpunkten

- Bewusstseinsverlust bei Einleitung (LOC1)
- Wachheit nach Intubation (ROC1)
- Bewusstseinsverlust nach Wachheitsreaktion (LOC2)
- Wiederkehr des Bewusstseins nach Operation (ROC2)

(— Mittelwert; — Standardabweichung;

△ Gruppe 1: Sevofluran + Remifentanyl $\leq 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

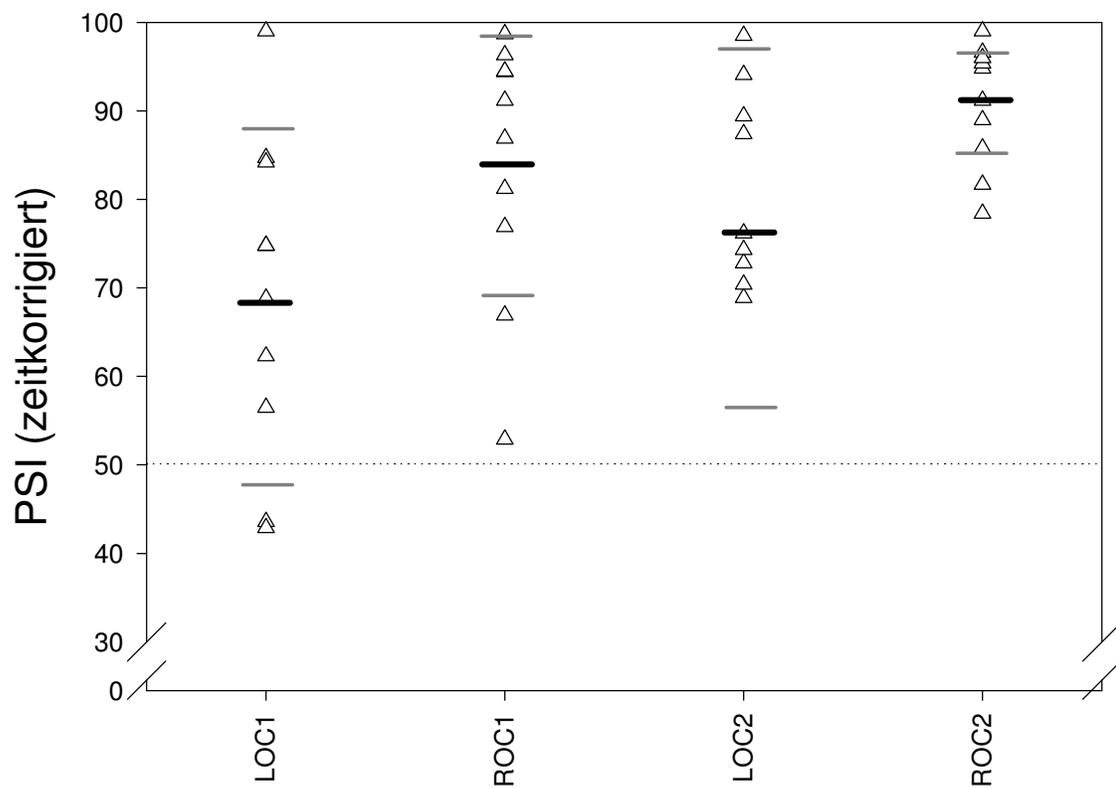


Graph 3.9b: PSI-Werte der Gruppe 1 zu den Zeitpunkten

- Bewusstseinsverlust bei Einleitung (LOC1)
- Wachheit nach Intubation (ROC1)
- Bewusstseinsverlust nach Wachheitsreaktion (LOC2)
- Wiederkehr des Bewusstseins nach Operation (ROC2)

(— Mittelwert; — Standardabweichung;

△ Gruppe 1: Sevofluran + Remifentanyl $\leq 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

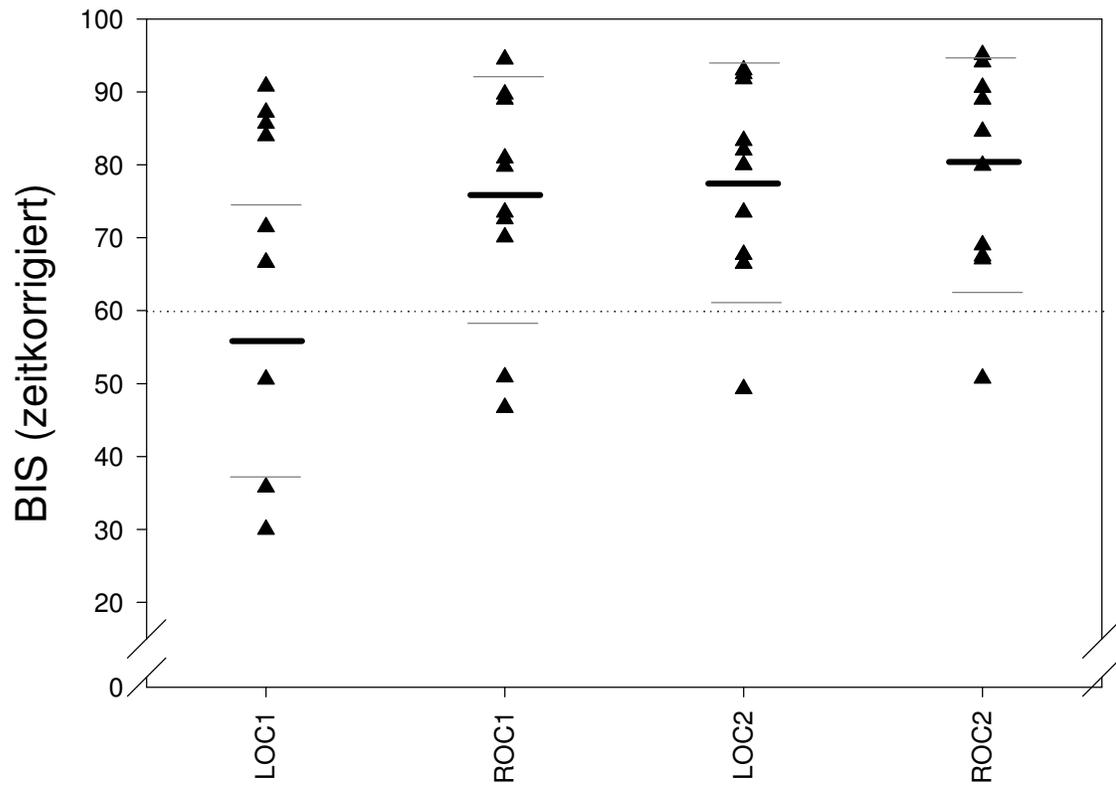


3.2.3.3. Gruppe 2

Die Patienten der Gruppe 2 erhielten eine Narkose mit Sevofluran und Remifentanyl $>0,2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Der Bewusstseinsverlust (LOC1) fand bei einem BIS von $66,9 \pm 7,4$ (MW \pm SD, Minimum: 59,4 und Maximum 95,4) und einem PSI von $65,8 \pm 19,3$ (MW \pm SD, Minimum: 35,7 und Maximum: 87,6) statt. Der durchschnittliche BIS-Wert für die Aufwachreaktion (ROC1) war bei $74,8 \pm 15,9$ (MW \pm SD, Minimum: 43,1 und Maximum: 91,3), der durchschnittliche PSI-Wert bei $67,1 \pm 18,5$ (MW \pm SD, Minimum: 32,9 und Maximum: 89,5).

BIS 78 ± 14 (MW \pm SD, Minimum: 48,3 und Maximum: 95,3) und PSI $60,2 \pm 20$ (MW \pm SD, Minimum: 31,5 und Maximum: 80,4) waren die Mittelwerte beim zweiten Bewusstseinsverlust (LOC2).

Nach der Operation erwachten die Patienten aus der Narkose (ROC2) im Durchschnitt bei BIS $79,4 \pm 13,4$ (MW \pm SD, Minimum: 46,0 und Maximum: 96,5) und PSI $86,2 \pm 6,7$ (MW \pm SD, Minimum: 78,4 und Maximum: 99) (siehe Graphen 3.10a/b).



Graph 3.10a: BIS-Werte der Gruppe 2 zu den Zeitpunkten

- Bewusstseinsverlust bei Einleitung (LOC1)
- Wachheit nach Intubation (ROC1)
- Bewusstseinsverlust nach Wachheitsreaktion (LOC2)
- Wiederkehr des Bewusstseins nach Operation (ROC2)

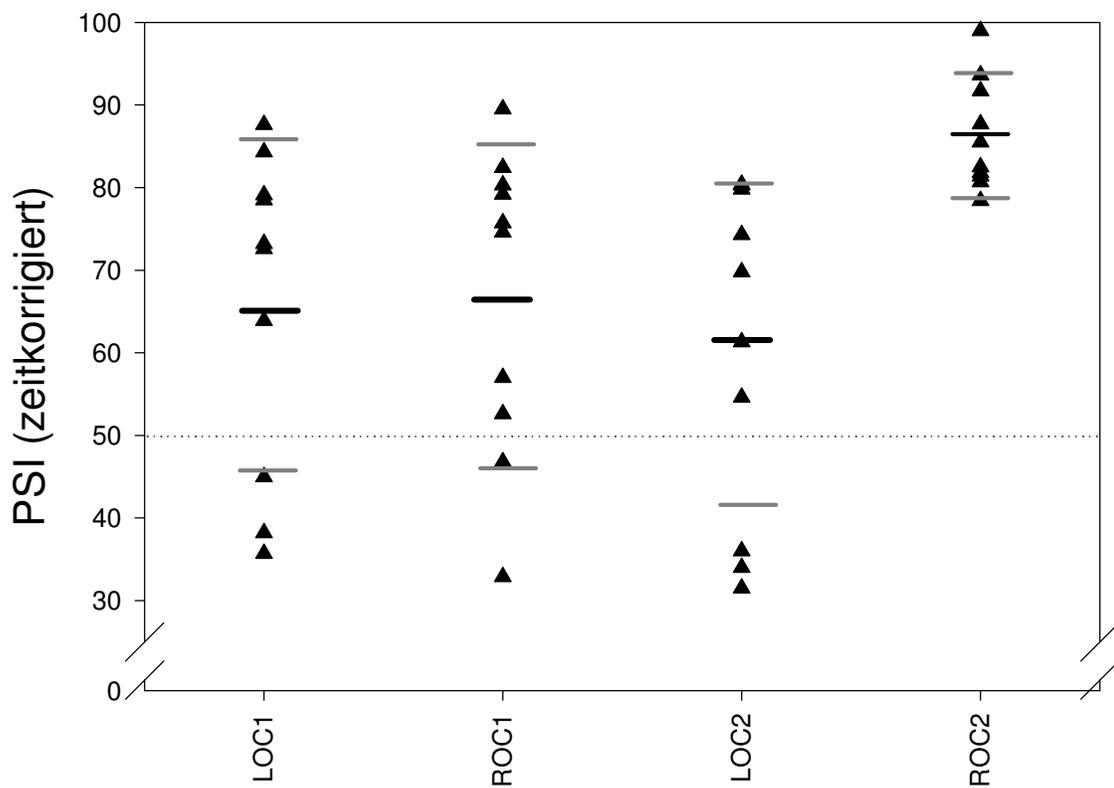
(— Mittelwert; — Standardabweichung;

▲ Gruppe 2: Sevofluran + Remifentanyl $\geq 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

Graph 3.10b: PSI-Werte der Gruppe 2 zu den Zeitpunkten

- Bewusstseinsverlust bei Einleitung (LOC1)
- Wachheit nach Intubation (ROC1)
- Bewusstseinsverlust nach Wachheitsreaktion (LOC2)
- Wiederkehr des Bewusstseins nach Operation (ROC2)

(— Mittelwert; — Standardabweichung;
 ▲ Gruppe 2: Sevofluran + Remifentanyl $\geq 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)



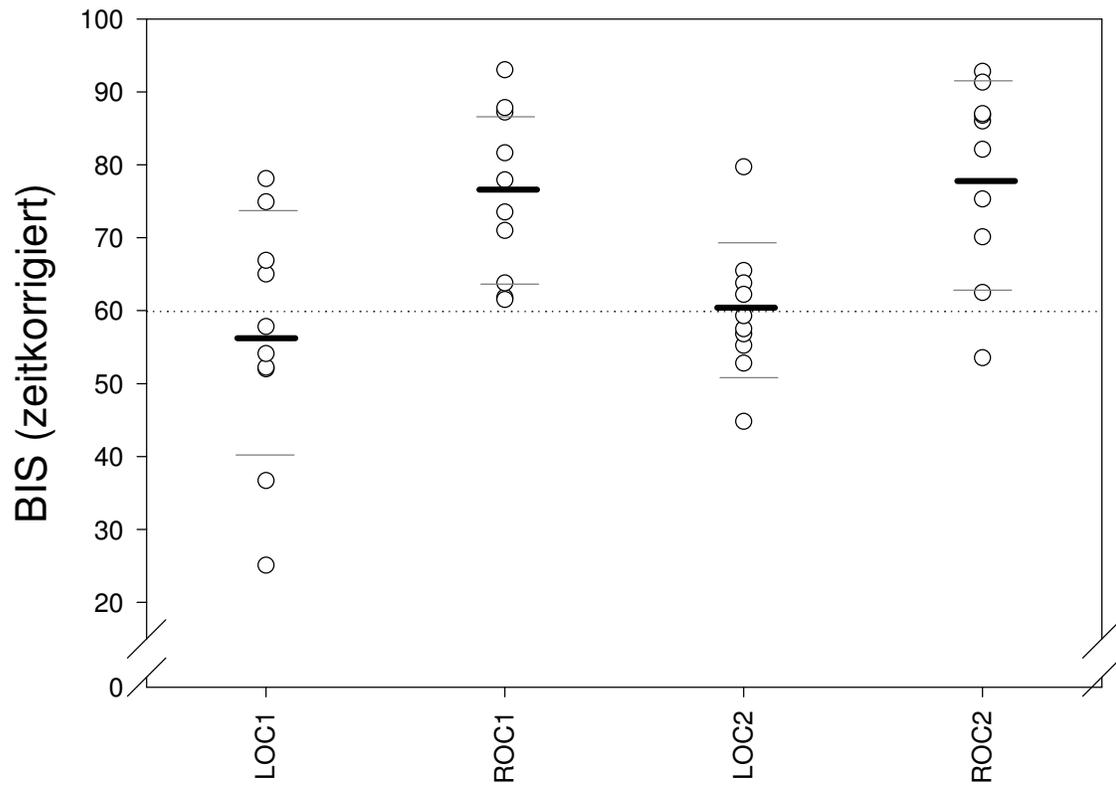
3.2.3.4. Gruppe 3

Der Bewusstseinsverlust (LOC1) fand bei Gruppe 3 (Propofol, Remifentanyl $<0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) bei einem BIS-Mittelwert von $56,4 \pm 16,4$ (MW \pm SD, Minimum: 37,8 und Maximum: 90,9) und bei einem PSI-Mittelwert von $48,3 \pm 22,7$ (MW \pm SD, Minimum: 15,6 und Maximum: 92,1) statt.

Bei einem durchschnittlichen BIS von $75,9 \pm 11,5$ (MW \pm SD, Minimum: 54,3 und Maximum: 92,9) und einem durchschnittlichen PSI von $56,6 \pm 19,5$ (MW \pm SD, Minimum: 24,4 und Maximum: 87,5) kam es zur Aufwachreaktion (ROC1).

Die Patienten verloren ihr Bewusstsein nach der Aufwachreaktion (LOC2) bei den Mittelwerten BIS $59,8 \pm 14$ (MW \pm SD, Minimum: 43,3 und Maximum: 83,9) und PSI $44 \pm 17,3$ (MW \pm SD, Minimum: 23,9 und Maximum: 80,3).

Beim Aufwachen nach Operationsende (ROC2) war der mittlere BIS-Wert $78,7 \pm 13,1$ (MW \pm SD, Minimum: 42,6 und Maximum: 93,7) und der mittlere PSI-Wert $83,1 \pm 8,0$ (MW \pm SD, Minimum: 76,3 und Maximum: 97,1) (siehe Graphen 3.11a/b).

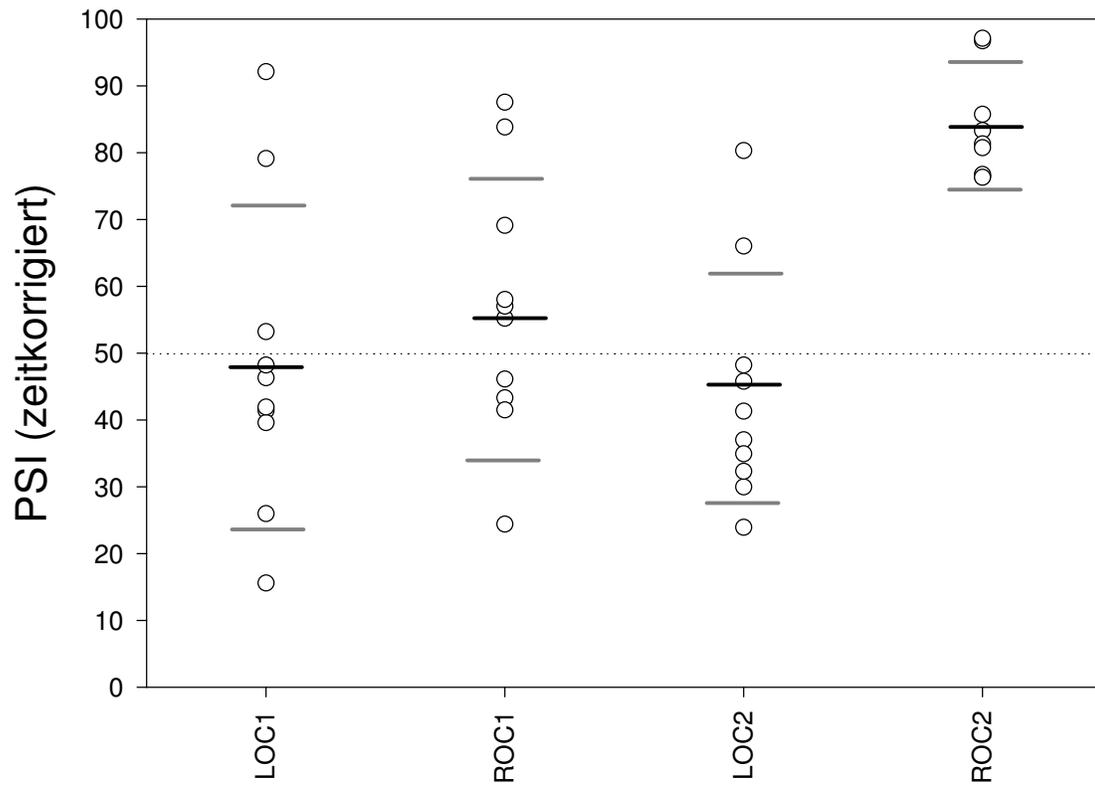


Graph 3.11a: BIS-Werte der Gruppe 3 zu den Zeitpunkten

- Bewusstseinsverlust bei Einleitung (LOC1)
- Wachheit nach Intubation (ROC1)
- Bewusstseinsverlust nach Wachheitsreaktion (LOC2)
- Wiederkehr des Bewusstseins nach Operation (ROC2)

(**—** Mittelwert; **—** Standardabweichung;

◦ Gruppe 3: Propofol + Remifentanyl $\leq 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)



Graph 3.11b: PSI-Werte der Gruppe 3 zu den Zeitpunkten

- Bewusstseinsverlust bei Einleitung (LOC1)
- Wachheit nach Intubation (ROC1)
- Bewusstseinsverlust nach Wachheitsreaktion (LOC2)
- Wiederkehr des Bewusstseins nach Operation (ROC2)

(— Mittelwert; — Standardabweichung;

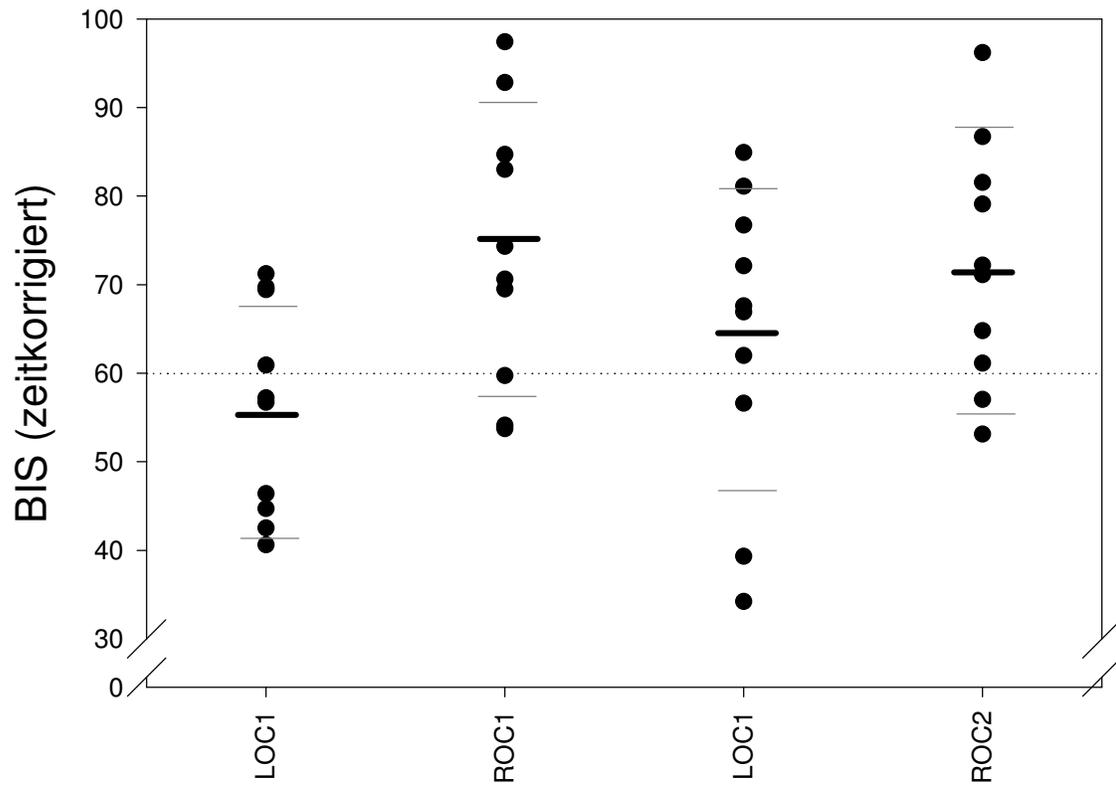
° Gruppe 3: Propofol + Remifentanyl $\leq 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

3.2.3.5. Gruppe 4

In der Gruppe 4 (Propofol, Remifentanil $>0,2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) lag der Mittelwert des BIS bei $55,9 \pm 11,8$ (MW \pm SD, Minimum: 46,8 und Maximum: 80,5) und des PSI bei $38 \pm 16,3$ (MW \pm SD, Minimum: 20,6 und Maximum: 65,2) für den Bewusstseinsverlust (LOC1) und für das Wiedererlangen des Bewusstseins für den BIS bei $74 \pm 15,4$ (MW \pm SD, Minimum: 53,3 und Maximum: 96,0) und für den PSI bei $67,6 \pm 25,6$ (MW \pm SD, Minimum: 32,1 und Maximum: 98,7).

Bei zweiten Bewusstseinsverlust war der durchschnittliche Wert für BIS $64,1 \pm 16,8$ (MW \pm SD, Minimum: 45,9 und Maximum: 90,0) und für PSI $40,6 \pm 20,1$ (MW \pm SD, Minimum: 17,7 und Maximum: 76,8).

Die Patienten erwachten nach Ende der Narkosezufuhr im Mittel bei einem BIS von $72,3 \pm 13,7$ (MW \pm SD, Minimum: 51,3 und Maximum: 96,4) und einem PSI von $80,1 \pm 11$ (MW \pm SD, Minimum: 57,4 und Maximum: 96,5) (siehe Graphen 3.12a/b).

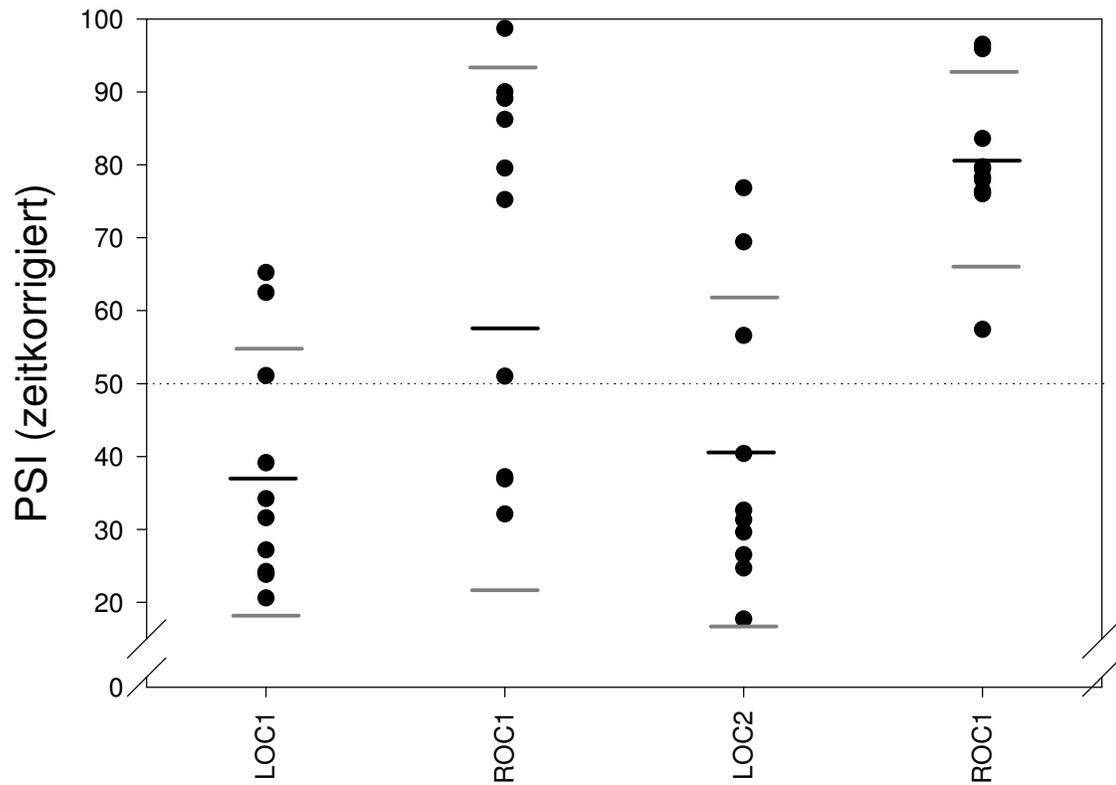


Graph 3.12a: BIS-Werte der Gruppe 4 zu den Zeitpunkten

- Bewusstseinsverlust bei Einleitung (LOC1)
- Wachheit nach Intubation (ROC1)
- Bewusstseinsverlust nach Wachheitsreaktion (LOC2)
- Wiederkehr des Bewusstseins nach Operation (ROC2)

(**—** Mittelwert; **—** Standardabweichung;

- Gruppe 4: Propofol + Remifentanil $\geq 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)



Graph 3.12b: PSI-Werte der Gruppe 4 zu den Zeitpunkten

- Bewusstseinsverlust bei Einleitung (LOC1)
- Wachheit nach Intubation (ROC1)
- Bewusstseinsverlust nach Wachheitsreaktion (LOC2)
- Wiederkehr des Bewusstseins nach Operation (ROC2)

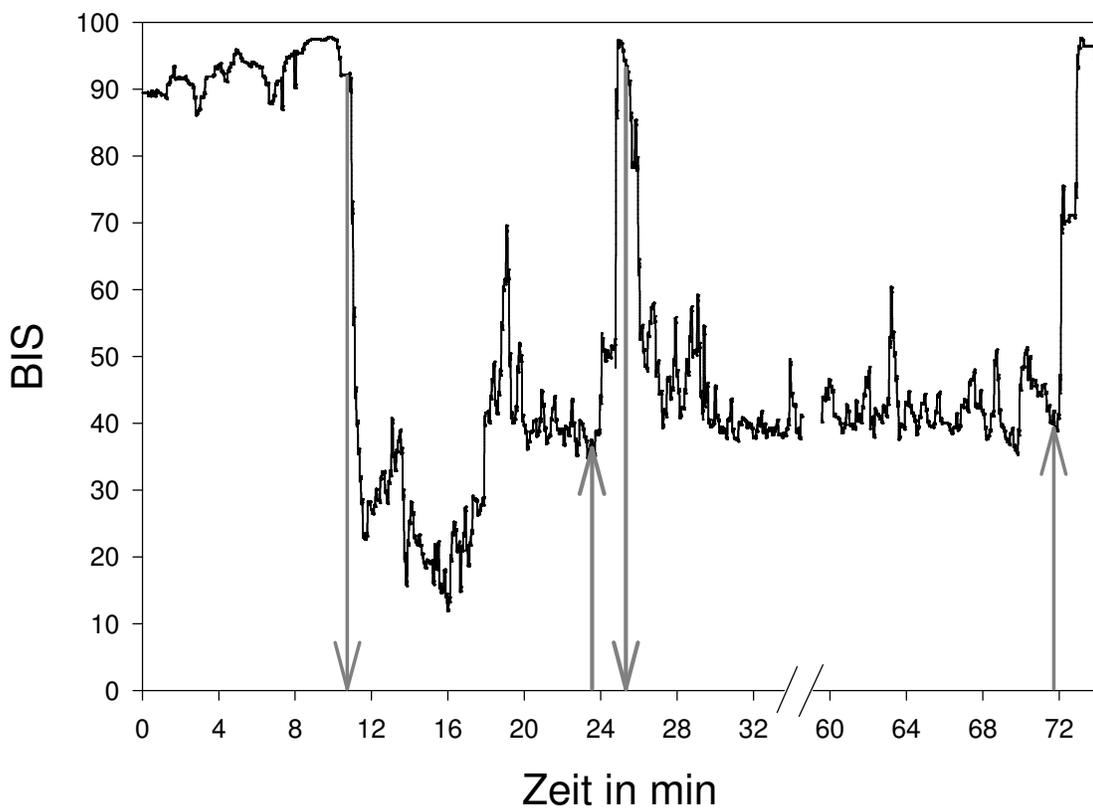
(— Mittelwert; — Standardabweichung;

- Gruppe 4: Propofol + Remifentanyl $\geq 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

3.2.4. BIS/PSI im Verlauf anhand je eines Patientenbeispiels

3.2.4.1. Verlauf BIS

Bei Patient a, Gruppe 2 zeigte sich der folgender Verlauf (siehe Graph 3.13). Der Bewusstseinsverlust (LOC 1) war bei BIS 92,2, die Wiederkehr des Bewusstseins (ROC 1) bei BIS 35,4 und der zweite Bewusstseinsverlust (LOC 2) bei BIS 96,4. Nach der Operation reagierte der Patient bei einem BIS von 40.



Graph 3.13: BIS-Verlauf eines Einzelpatienten

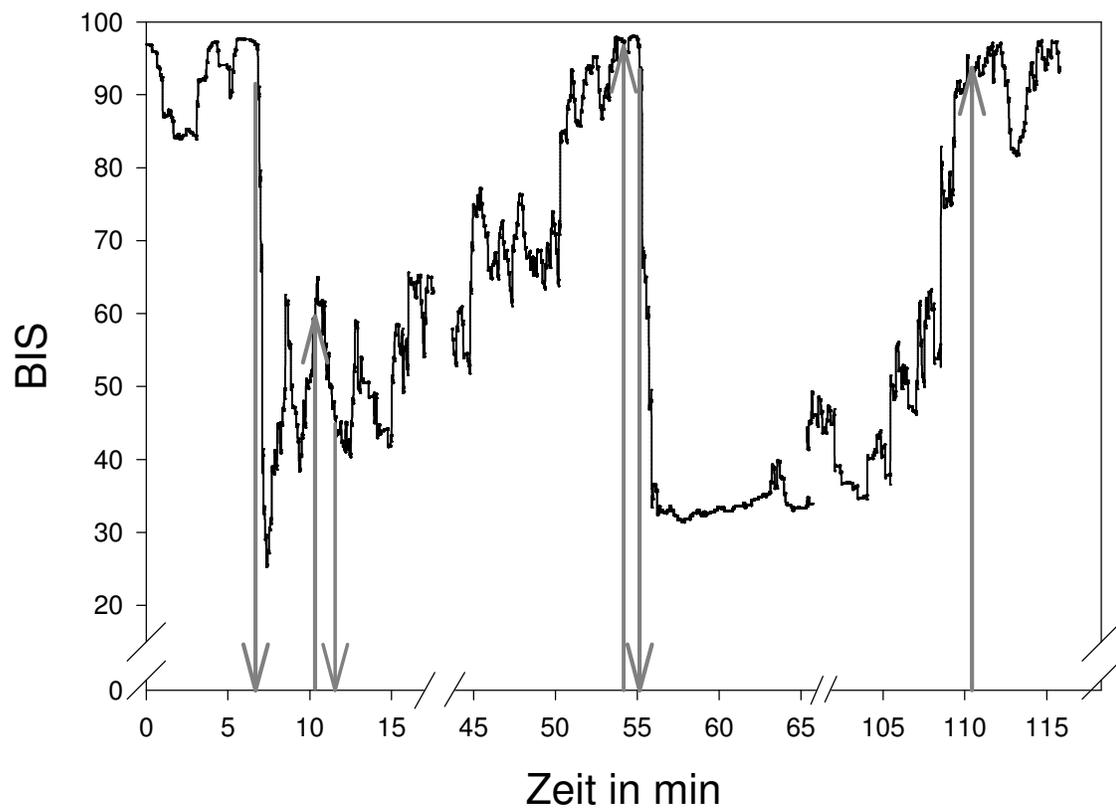
↓ Bewusstseinsverlust ; ↑ Wiedererlangen des Bewusstseins
(LOC) (ROC)

3.2.5. Aufgetretene intraoperative Wachheit

Bei zwei der 40 Patienten trat zweimal eine zusätzliche, unbeabsichtigte Phase intraoperativer Wachheit auf (Einzelbeispiel a und b). An beiden Monitoren wurde ein Anstieg von BIS und PSI beobachtet, die Kreislaufparameter verhielten sich hierbei stabil. Daraufhin wurde der Patient aufgefordert, die Hand des Untersuchers zu drücken, das auch in beiden Fällen erfolgte. Der Zeitpunkt des Händedrückens als Aufwachreaktion und der Bewusstseinsverlust (Patient drückt nach Aufforderung nicht mehr die Hand des Untersuchers) nach sofortiger Narkosevertiefung wurden festgehalten.

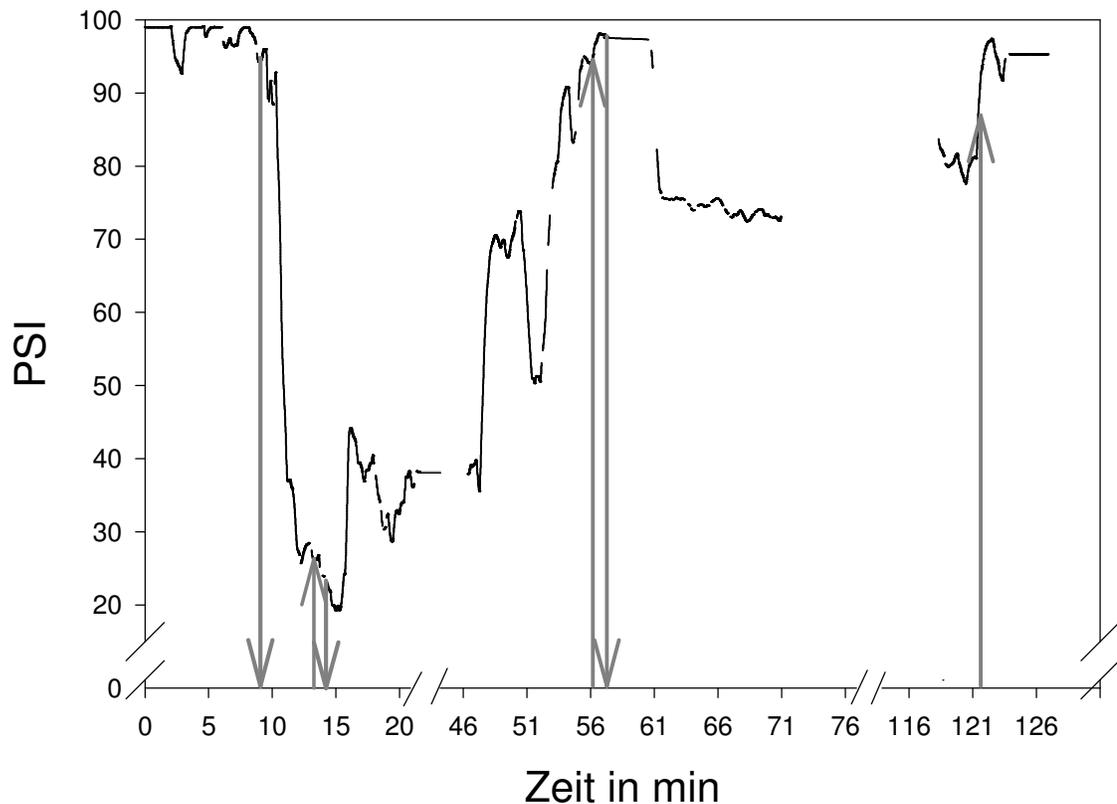
3.2.5.1. Einzelbeispiel a

Die intraoperative Aufwachreaktion fand bei einem BIS-Wert (alle Werte sind zeitkorrigiert) von 95,9 und bei einem PSI-Wert von 95,8 statt. Der Patient drückte bei diesen Werten die Hand des Untersuchers. Es erfolgte sofort eine Steigerung der Propofolzufuhr und der Patient war wieder bewusstlos bei Werten von 92,3 beim BIS und von 98 beim PSI. In diesem Fall korrelierten beide Werte mit dem Bewusstseinszustand des Patienten und zeigten den Wachheitszustand an (siehe Graph 3.15a/b).



Graph 3.15a: BIS Einzelbeispiel a

(↓ Bewusstseinsverlust; ↑ Wiedererlangen des Bewusstseins)



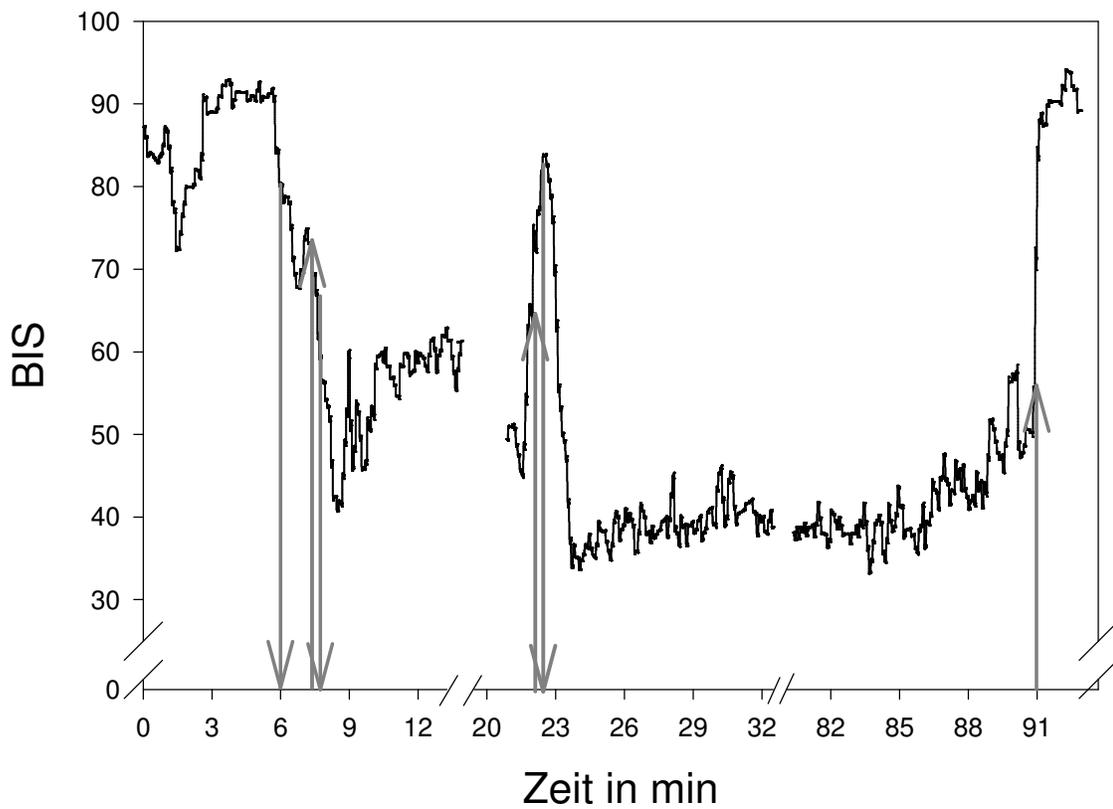
Graph 3.15b: PSI Einzelbeispiel a

(↓ Bewusstseinsverlust; ↑ Wiedererlangen des Bewusstseins)

3.5.2.2. Einzelbeispiel b

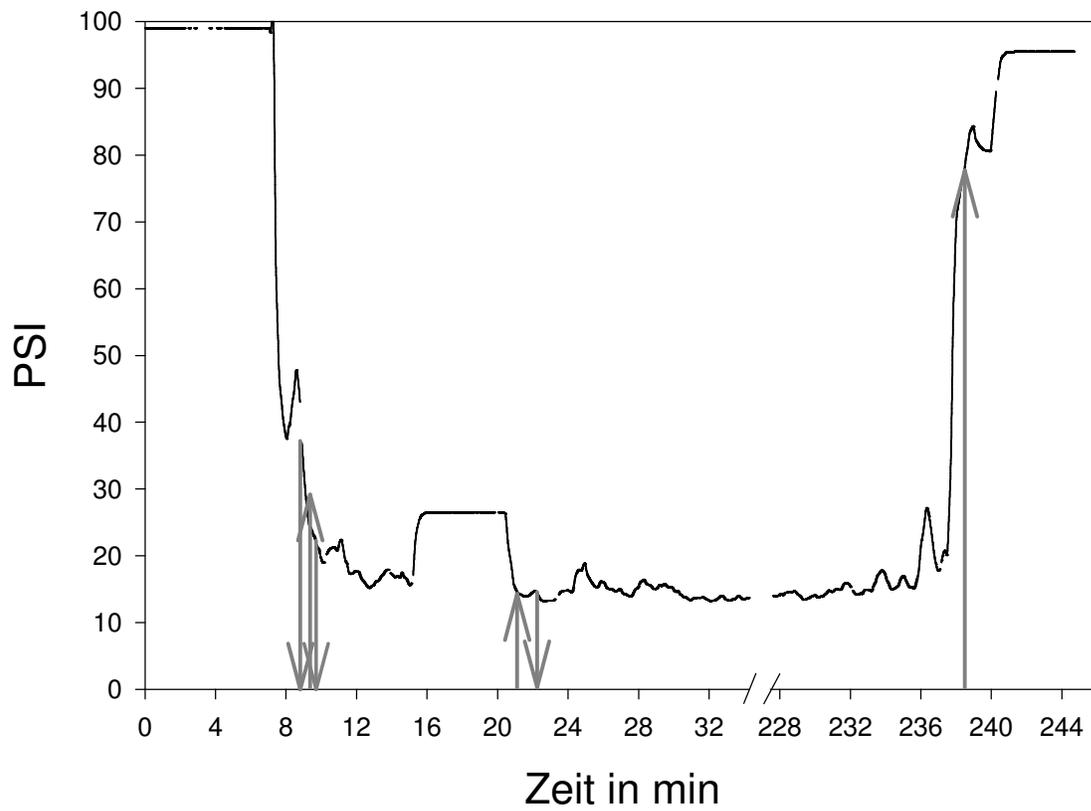
Beim zweiten Patienten mit ungeplanter intraoperativer Wachheit zeigte der BIS bei Aufwachreaktion einen Wert von 62,5 und der PSI einen Wert von 13,3 (auch in diesem Fall sind alle angegebenen Werte zeitkorrigiert). Nach dem PSI-Wert zu urteilen, müsste der Patient bewusstlos sein, drückt aber die Hand des Untersuchers nach Aufforderung. Der Verlust des Bewusstseins war für den BIS bei 82,5 und für

den PSI bei 14,8. Betrachtet man die PSI-Werte für sich alleine, würde man keine Aufwachreaktion gefolgt von Bewusstseinsverlust erkennen, diese hat jedoch nach klinischen Beurteilungskriterien stattgefunden. In diesem Fall war also der PSI nicht in der Lage, die Wachheitsphasen zu detektieren (siehe Graph 3.16a/b).



Graph 3.16a: BIS Einzelbeispiel b

(↓ Bewusstseinsverlust; ↑ Wiedererlangen des Bewusstseins)



Graph 3.16b: PSI Einzelbeispiel b

(↓ Bewusstseinsverlust; ↑ Wiedererlangen des Bewusstseins)

3.3. Sensitivität und Spezifität

Den Berechnungen von Sensitivität und Spezifität wurde beim BIS ein Grenzwert von 60 und beim PSI ein Grenzwert von 50 zugrunde gelegt.

Die Sensitivität für Wachheit beträgt im Falle des BIS 90,6% und im Falle des PSI 85,6%. Die Spezifität für die Erkennung von Wachheit bei allen Patienten liegt für den BIS 73,7% und für den PSI bei 72,9%.

	<u>Sensitivität</u>	<u>Spezifität</u>
BIS (Gesamtkollektiv)	90,6%	73,7%
PSI (Gesamtkollektiv)	85,6%	72,9%

Tabelle 3.2: Sensitivität und Spezifität für Wachheit von BIS und PSI

	PSI		BIS	
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
Gruppe 1	100%	7,50%	95%	8,0%
Gruppe 2	87,50%	27,50%	90%	22,5%
Gruppe 3	72,50%	55,0%	90,00%	40,0%
Gruppe 4	82,50%	65,0%	87,50%	32,5%

Tabelle 3.3: Sensitivität und Spezifität in den Gruppen 1-4 zu allen 4 Zeitpunkten (LOC1+2, ROC1+2)

In der folgenden Tabelle ist die Sensitivität und Spezifität für die Einzelgruppen zu den vier verschiedenen Übergängen zur Wachheit und Bewusstlosigkeit dargestellt:

	PSI		BIS	
	<u>Sensitivität</u>	<u>Spezifität</u>	<u>Sensitivität</u>	<u>Spezifität</u>
LOC1				
Gruppe 1	100,0%	20,0%	100,0%	30,0%
Gruppe 2	100,0%	30,0%	100,0%	30,0%
Gruppe 3	80,0%	70,0%	90,0%	60,0%
Gruppe 4	90,0%	70,0%	100,0%	60,0%
gesamt	92,5%	47,5%	97,5%	45,0%
ROC1				
Gruppe 1	100,0%	0,0%	90,0%	0,0%
Gruppe 2	80,0%	40,0%	80,0%	20,0%
Gruppe 3	60,0%	60,0%	100,0%	20,0%
Gruppe 4	70,0%	60,0%	70,0%	10,0%
gesamt	77,5%	40,0%	85,0%	12,5%
LOC2				
Gruppe 1	100,0%	10,0%	90,0%	10,0%
Gruppe 2	70,0%	30,0%	90,0%	10,0%
Gruppe 3	50,0%	80,0%	80,0%	60,0%
Gruppe 4	70,0%	70,0%	100,0%	30,0%
gesamt	72,5%	47,5%	90,0%	27,5%
ROC2				
Gruppe 1	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%
Gruppe 2	100,0%	10,0%	90,0%	30,0%
Gruppe 3	100,0%	10,0%	90,0%	20,0%
Gruppe 4	100,0%	60,0%	80,0%	30,0%
gesamt	100,0%	20,0%	90,0%	20,0%

Tabelle 3.4: Sensitivität und Spezifität für Wachheit von BIS und PSI der Einzel-
Gruppen

3.4. Positiver und negativer prädiktiver Wert

Zur klinischen Beurteilung eines vorliegenden Resultats kann der prädiktive Wert eingesetzt werden. Man unterscheidet zwischen positiven und negativen prädiktiven Wert.

Der positive prädiktive Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der bei Vorliegen eines positiven Tests (d.h. Monitoranzeige „Wachheit“) Wachheit tatsächlich vorliegt. Dementsprechend sagt der negative prädiktive Wert etwas aus über die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem negativen Testergebnis (d.h. Monitoranzeige „Bewusstlosigkeit“) auch Bewusstlosigkeit vorliegt.

Der positive prädiktive Wert des BIS bei Wachheit liegt bei 55,1% und im Falle des PSI bei 61,2%. Der negative prädiktive Wert beträgt für den BIS 73,7% und für den PSI 72,9%.

	<u>Positiver prädiktiver Wert</u>	<u>Negativer prädiktiver Wert</u>
BIS (Gesamtkollektiv)	55,1%	73,7%
PSI (Gesamtkollektiv)	61,2%	72,9%

Tabelle 3.5: Positiver und negativer prädiktiver Wert von BIS und PSI

	PSI		BIS	
	Positiver prädiktiver Wert	Negativer prädiktiver Wert	Positiver Prädiktiver Wert	Negativer prädiktiver Wert
Gruppe 1	64,6%	*	51,6%	*
Gruppe 2	66,5%	79,20%	53,8%	68,80%
Gruppe 3	77,7%	76,30%	61,1%	81,90%
Gruppe 4	77,2%	81,10%	56,8%	71,30%

*: Für die Gruppe 1 ist der negative prädiktive Wert von BIS und PSI nicht zu berechnen, da der positive prädiktive Wert in diesen Fällen gleich 0% ist.

Tabelle 3.6: Positiver und negativer prädiktiver Wert der Gruppen 1-4 zu allen 4 Zeitpunkten (LOC1+2, ROC1+2)

Für die Einzelgruppen sind positiver und negativer prädiktiver Wert berechnet an den vier verschiedenen Zeitpunkten in der nachfolgendenen Tabelle angegeben:

Tabelle 3.7: Positiver und negativer prädiktiver Wert von BIS und PSI der Einzelgruppen

	PSI		BIS	
	<u>Positiver prädiktiver Wert</u>	<u>Negativer prädiktiver Wert</u>	<u>Positiver prädiktiver Wert</u>	<u>Negativer prädiktiver Wert</u>
LOC1				
Gruppe 1	55,6%	100,0%	58,8%	100,0%
Gruppe 2	58,8%	100,0%	58,8%	100,0%
Gruppe 3	72,7%	77,8%	69,2%	85,7%
Gruppe 4	75,0%	87,5%	71,4%	100,0%
Gesamt	63,8%	86,4%	63,9%	94,7%
ROC1				
Gruppe 1	50,0%	*	47,4%	0,0%
Gruppe 2	57,1%	66,7%	50,0%	50,0%
Gruppe 3	66,7%	66,0%	55,6%	100,0%
Gruppe 4	63,6%	66,7%	43,8%	25,0%
Gesamt	70,5%	64,0%	49,3%	45,5%
LOC2				
Gruppe 1	52,6%	100,0%	50,0%	50,0%
Gruppe 2	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
Gruppe 3	71,4%	61,5%	66,7%	75,0%
Gruppe 4	70,0%	70,0%	58,8%	100,0%
Gesamt	58,0%	63,3%	55,4%	73,3%
ROC2				
Gruppe 1	100,0%	*	50,0%	*
Gruppe 2	100,0%	100,0%	56,3%	75,0%
Gruppe 3	100,0%	100,0%	52,9%	66,7%
Gruppe 4	100,0%	100,0%	53,3%	60,0%
Gesamt	100,0%	100,0%	52,9%	66,7%

*: Für die Gruppe 1 zum Zeitpunkt ROC1 ist der negative prädiktive Wert für den PSI nicht zu berechnen, ebenso der negative prädiktive Wert für den BIS und PSI der Gruppe 1 zum Zeitpunkt ROC2, da der positive prädiktive Wert für die angegebenen Punkte gleich 0% beträgt.

3.5. Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk

3.5.1 Definitionen

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk stellt eine nichtparametrische Korrelation dar, bekannt als Verknüpfungsmaß und ein geeignetes Berechnungsmaß zur Evaluation und zum Vergleich von Narkoseindices.

Der Pk-Wert wird anhand der "Jack knife"-Methode berechnet.

Die Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk erfolgte mit PKMacro, einem in Excel programmierten Makro, das von Warren D. Smith erstellt und zur Verfügung gestellt wurde [89].

3.5.2. Berechnete "Jack knife" Pk-Werte und deren Standard Error

Die Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit pk (LOC1+2 und ROC1+2) liegt für den BIS bei $0,685 \pm 0,029$ (Pk \pm SE) und für den PSI bei $0,696 \pm 0,029$ (Pk \pm SE).

	<u>"Jack knife- Pk</u>	<u>"Jack knife- SE</u>
BIS (LOC1/LOC2)	0,775	0,036
PSI (LOC1/LOC2)	0,750	0,038
BIS (ROC1/ROC2)	0,590	0,045
PSI (ROC1/ROC2)	0,635	0,044
BIS (LOC/ROC)	0,685	0,029
PSI (LOC/ROC)	0,696	0,029

Tabelle 3.8: "Jack knife" Pk-Werte mit Standard Error für BIS und PSI (LOC1/LOC2; ROC1/ROC2; LOC/ROC)

In der nachfolgenden Tabelle 3.9 sind die Werte für die einzelnen Gruppen zu allen vier Zeitpunkten zusammengefasst dargestellt:

	BIS		PSI	
	„jack“ Pk	„jack“ SE	„jack“ Pk	„jack“ SE
Gruppe 1	0,689	0,129	0,613	0,133
Gruppe 2	0,569	0,126	0,713	0,125
Gruppe 3	0,729	0,119	0,723	0,124
Gruppe 4	0,71	0,111	0,823	0,101

Tabelle 3.9: „Jack knife“ Pk-Werte und Standard Error für BIS und PSI der Gruppen 1-4 zu den vier verschiedenen Zeitpunkten zusammengefasst

In der folgenden Tabelle sind "Jack knife" Pk-Werte und deren Standard Error von BIS und PSI für die Einzelgruppen angegeben:

		BIS		PSI	
		<u>„jack“ Pk</u>	<u>„jack“ SE</u>	<u>„jack“ Pk</u>	<u>„jack“ SE</u>
LOC1	alle	0,853	0,044	0,842	0,044
	Gruppe 1	0,815	0,103	0,785	0,116
	Gruppe 2	0,860	0,086	0,870	0,095
	Gruppe 3	0,900	0,085	0,830	0,099
	Gruppe 4	0,940	0,052	0,940	0,052
ROC1	alle	0,564	0,066	0,605	0,065
	Gruppe 1	0,580	0,143	0,500	0,139
	Gruppe 2	0,625	0,136	0,620	0,142
	Gruppe 3	0,580	0,141	0,630	0,140
	Gruppe 4	0,510	0,142	0,740	0,121
LOC2	alle	0,681	0,066	0,664	0,062
	Gruppe 1	0,690	0,137	0,660	0,135
	Gruppe 2	0,520	0,143	0,590	0,139
	Gruppe 3	0,800	0,110	0,690	0,130
	Gruppe 4	0,750	0,116	0,790	0,111
ROC2	alle	0,612	0,064	0,687	0,063
	Gruppe 1	0,670	0,132	0,505	0,141
	Gruppe 2	0,630	0,137	0,770	0,123
	Gruppe 3	0,635	0,139	0,740	0,126
	Gruppe 4	0,640	0,134	0,820	0,119

Tabelle 3.10: "Jack knife" Pk-Werte und Standard Error für den BIS und PSI

Zwischen der Vorhersagewahrscheinlichkeit (Pk) von BIS und PSI für den kompletten Datensatz und für jede Untergruppe (z.B. jede Narkosekombination) fand sich kein signifikanter Unterschied. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit von BIS war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen, jedoch bei Pk von PSI bestand ein signifikanter Unterschied der Gruppen 1 und 4.

4. Diskussion

4.1. Hauptergebnisse

4.1.1. Ziel der Untersuchung

Während hämodynamische Parameter (z.B. Blutdruck, Herzfrequenz) nicht zuverlässig in der Lage sind, intraoperative Wachheit zu detektieren [1, 38], verspricht man sich dies von einer Messung des Zielorgans der Allgemeinanästhesie, des Gehirns. Das EEG als Maß kortikaler elektrischer Aktivität liegt beiden untersuchten Parametern BIS und PSI zugrunde.

Während sich sowohl beim PSI als auch beim BIS die Mittelwerte (Gesamtkollektive) zwischen den „Wach“- und „Bewusstlosigkeit“-Werten signifikant unterscheiden, sind die Einzelwerte der Indices (d.h. des Individuums) nur von begrenztem Wert. Dies zeigt sich in breiter Streuung der Einzelwerte und geringer Vorhersagewahrscheinlichkeit der Indexwerte.

4.1.2. Beurteilung

Das Hauptproblem ist die große Streubreite von Indexwerten zu definierten klinischen Zuständen einer Narkose, z.B. die in der vorliegenden Studie angenommenen Zeitpunkte LOC und ROC (Verlust des Bewusstseins und Wiedererlangung). Dies kann man hier sowohl für BIS als auch für PSI erkennen.

Gemessene Werte von wachen Patienten überlappen sich mit Werten von bewusstlosen Patienten und umgekehrt. Der Wertebereich für „optimale“ Narkose würde sich nach unten (niedrigere BIS- und PSI-Werte) verschieben, damit eine sehr tiefe Anästhesie folgen und hohe Dosen von Anästhetika benötigt werden. Dies würde für Patienten gelten, die bereits bei hohen BIS- und PSI-Werten bewusstlos werden. Die anderen dagegen, die erst bei sehr niedrigen Werten ihr Bewusstsein verlieren, könnten noch wach sein oder intraoperative Wachheit erleben.

Eine Überlappung der Werte muss vermieden werden, unsere Werte zeigen jedoch für beide, BIS und PSI, dass sie nicht genau zwischen LOC und ROC unterscheiden können.

Zwei Studien beschreiben, dass elektroenzephalographische Messungen der Gehirnaktivität eine Bewegung während Narkose, die bei einem schmerzhaften Stimulus ausgelöst wird, nicht perfekt vorausgesagt können [39, 72]. 1965 wurde die Bewegung auf einen schmerzhaften Stimulus zur Einschätzung der Narkosetiefe verwendet [26]. In aktueller Studie von Schneider et al. kann der BIS, der vor Intubation zwischen 50 und 60 liegt, eine Aufwachreaktion bei Intubation unter Propofol/Alfentanil-Narkose nicht anzeigen. Obwohl die BIS-Werte vor Intubation bei allen Patienten identisch sind, werden nur einige Patienten durch den Intubationsreiz wach. BIS-Werte nach Intubation sind hier ebenfalls nicht in der Lage zwischen wachen und bewusstlosen Patienten zu unterscheiden [84].

Somit sind weder BIS noch PSI zuverlässig in der Lage, Wachheitszustände während Narkose zu detektieren.

4.1.3. Vergleich von Absolutwerten zu den verschiedenen Zeitpunkten

Der Minimalwert von BIS während Wachheit war 46. Zu den Zeitpunkten der Aufwachreaktionen findet man neun von 80 BIS-Werten niedriger als 60. Nur bei 2 Patienten wurde ein BIS-Wert unter 60 sowohl bei ROC1 als auch bei ROC2 festgestellt.

Vergleicht man nun den BIS mit dem PSI, so findet man ebenso neun von 80 PSI-Werten während Wachheit unter 50. All diese Werte wurden zum Zeitpunkt ROC 1 gemessen. Dies wirft die Frage auf, ob im Gegensatz zu vorherigen Studien [46] eine Remifentanilinfusion während ROC1 ein beeinflussender Faktor für die falsch niedrigen Werte sein kann.

Bei zwei Patienten traten unerwartet niedrige Werte auf sowohl für den BIS als auch für den PSI. Alle anderen falsch niedrigen Werte wurden bei unterschiedlichen Patienten gemessen. Dies zeigt auf, dass die falsch niedrigen Indexwerte nicht auf atypischen EEG-Mustern per se beruhen, da jeweils nur einer der Indices falsch niedrige Werte angibt.

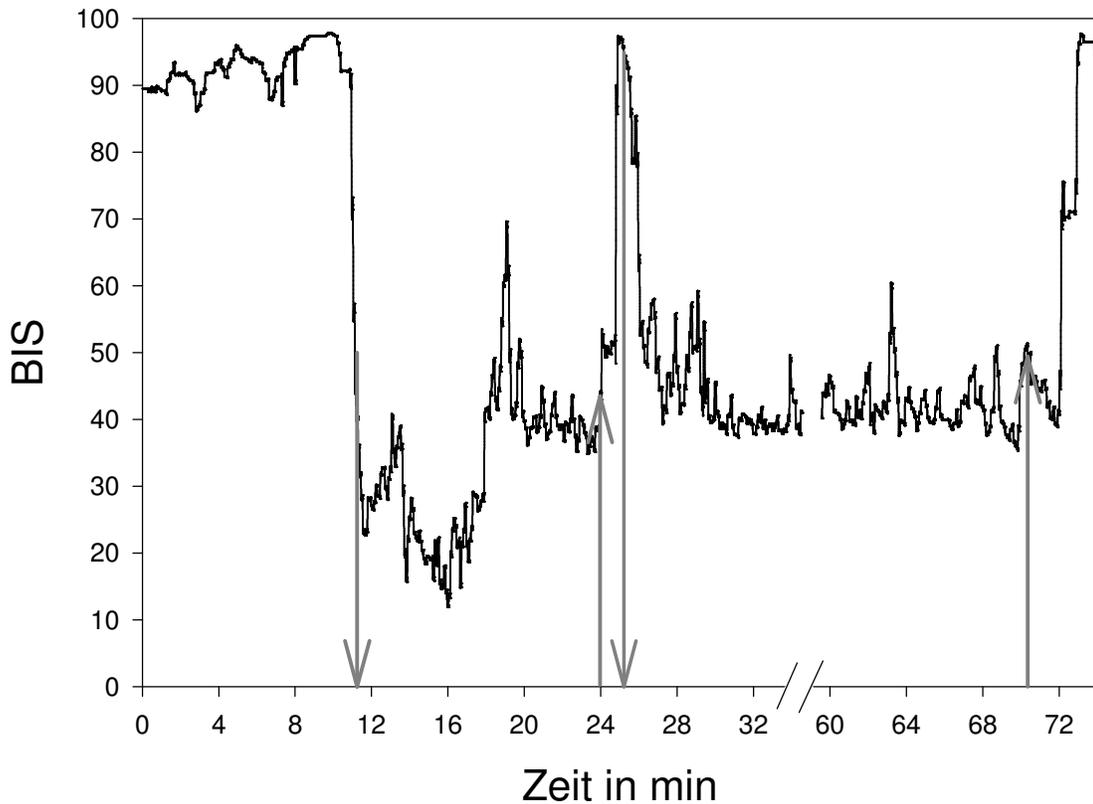
Weder BIS noch PSI sind ideale Indexparameter, um Wachheit zu detektieren.

4.1.4. Einzelbeispiele BIS/PSI

4.1.4.1. BIS

Graph 4.1a: Einzelpatient für BIS<60 für ROC1 und 2

(↓ Bewusstseinsverlust; ↑ Wiedererlangen des Bewusstseins)



Der Patient gilt beim Bispektral Index als bewusstlos und optimal narkotisiert, wenn die BSI-Werte unter 60 liegen [4].

In Graph 4.3 sieht man ein ausgewähltes Beispiel, bei dem sowohl die Aufwachreaktion 1 (ROC1) als auch die Aufwachreaktion 2 (ROC2) BIS-Werte unter 60 aufzeigen, obwohl der Patient bei Bewusstsein ist und die Hand des Untersuchers nach Aufforderung drückt.

Im Beispiel sind die grauen Pfeile zeitkorrigiert. Die Pfeile nach unten zeigen den Bewusstseinsverlust an, die Pfeile nach oben die Wiederkehr des Bewusstseins.

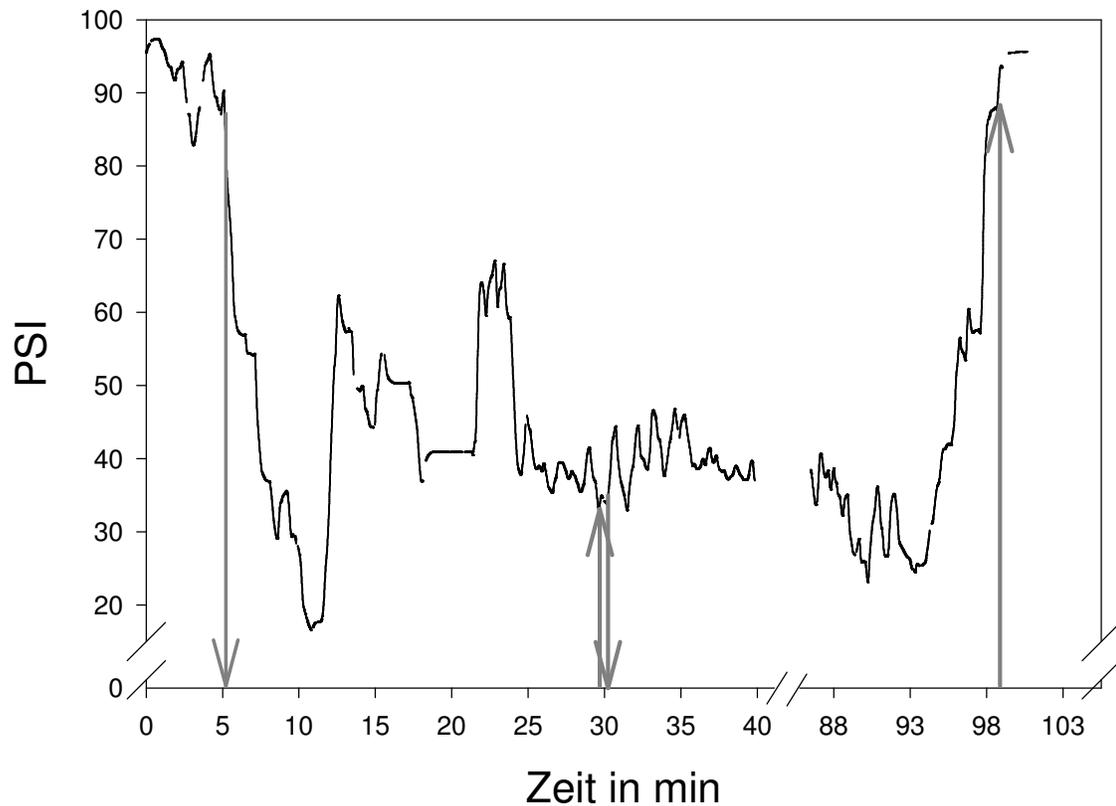
Der unten angezeigte Fall zeigt in beiden Aufwachreaktionen BIS-Werte unter 60 an.

4.1.4.2. PSI

In dem PSI-Bereich von 25 bis 50 sei der Patient laut Physiometrix optimal narkotisiert. In neun von 40 Fällen (also 80 Zeitpunkten) wurde ein PSI-Wert unter 50 angezeigt, obwohl in jedem der Fälle der Patient wach war und die Hand des Untersuchers gedrückt hat. Werte unter 50 trotz Wachheit bei den Patienten trat nur beim ersten Wiedererlangen des Bewusstseins auf, kein einziges Mal bei der Aufwachreaktion 2.

Der entscheidende Unterschied zwischen diesen Zeitpunkten liegt in der Fortführung der Remifentanil-Infusion während ROC1. Dies kann einen ersten Hinweis auf Probleme des PSI mit dieser klinischen Bedingung darstellen. Entsprechende Untersuchungen hierzu existieren derzeit noch nicht.

Am unten angeführten Beispiel findet die erste Aufwachreaktion bei einem PSI von 32,9 statt (die acht anderen Patienten siehe Anhang). Die Pfeile nach unten zeigen den Bewusstseinsverlust an, die Pfeile nach oben die Aufwachreaktion(siehe Graph 4.4).



Graph 4.1b: Einzelpatientenbeispiel mit ROC1 mit $PSI < 50$

(↓ Bewusstseinsverlust; ↑ Wiedererlangen des Bewusstseins)

4.1.5. Vergleich der BIS- und PSI- Mittelwerte und Standardabweichung von LOC1 mit ROC1

Bei Betrachtung von BIS kann man erkennen, dass die Mittelwerte für die Bewusstlosigkeit 1 (LOC1) der einzelnen Gruppen und somit auch der Mittelwert der Gruppen zusammen (MW aller=62,7) wie erwartet niedriger sind als die Mittelwerte der einzelnen Gruppen und der Gesamtmittelwert (GesamtMW=78) bei der Aufwachreaktion 1 (ROC1).

Ebenso verhält es sich beim Vergleich der PSI-Werte zu den Zeitpunkten LOC1 und ROC1. Die PSI-Mittelwerte der einzelnen Gruppen und somit auch der

Gesamtmittelwert für den Verlust der Bewusstlosigkeit (Gesamtmittelwert = $55,3 \pm 22,6$) liegen - wie bei den BIS-Werten – niedriger als die Werte bei der ersten Aufwachreaktion (Gesamtmittelwert = $68,8 \pm 21,6$). Insgesamt sind die PSI-Mittelwerte niedriger als die Mittelwerte beim BIS.

Somit zeigen beide Parameter eine Korrelation zwischen BIS- und PSI-Werte und dem Wach- bzw. Bewusstloskeitszustand des Patienten.

	LOC1 Mittel- wert	SD	ROC1 Mittel- wert	SD
BIS				
Gruppe 1	72,6	21,3	87,2	14,5
Gruppe 2	66,9	21,7	74,8	15,9
Gruppe 3	56,4	16,4	75,9	11,5
Gruppe 4	55,9	11,8	74	15,4
alle	62,7	18,7	78	14,9
PSI				
Gruppe 1	69,2	18,2	84	14,8
Gruppe 2	65,8	19,3	67,1	18,5
Gruppe 3	48,3	22,7	56,6	19,5
Gruppe 4	38	16,3	67,6	25,6
alle	55,3	22,6	68,8	21,6

Tabelle 4.1: Vergleich der BIS- und PSI-Mittelwerte und Standardabweichungen von LOC1 mit ROC1

4.2. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert

In der vorliegenden Studie wurden Sensitivität und Spezifität von BIS und PSI als Detektoren von Wachheit getestet.

4.2.1. Vergleich der Sensitivität und Spezifität von BIS mit früheren Studien

In der vorliegenden Studie wurde für BIS einen Grenzwert von 60 für die Unterscheidung von wach und bewusstlos angenommen. Dieser Schwellenwert gründet auf einer vorliegenden Studie [27] und den Herstellerangaben, dass BIS-Werte unter 60 assoziiert sind mit einer geringen Wahrscheinlichkeit von Bewusstsein [36].

Nach Johansen und Sebel [43] sind BIS-Werte zwischen 65 und 85 der Bereich der Sedierung und zwischen 40 und 65 der Bereich der Allgemeinanästhesie. Unter 40 kommt es zur kortikalen Suppression.

Von diesem Grenzwert sind Sensitivität und Spezifität abhängig. Deshalb muss bei jeder Vergleichstudie der jeweilige Grenzwert berücksichtigt werden.

Hier in der vorliegenden Studie ergibt sich für den BIS (60) Sensitivität für die Wachheit von 90,6%, bei Gajraj et al. [28] wird für die Wachheit bei BIS (75) eine Sensitivität von 88% angegeben. Jedoch findet sich bei Gajraj et al [28] mit 80% (BIS (75)) eine höhere Spezifität als in der vorliegenden Studie (BIS (60): 26,3% spezifisch). Die Unterschiede in Sensitivität und Spezifität liegen an dem unterschiedlichen Schwellenwert. Vergleicht man die beiden Studien in den Absolutwerten, so findet man in vorliegenden Studie den BIS 66 ± 17 bei LOC und BIS 79 ± 14 (Mittelwert, Standardabweichung), und ähnliche Werte bei Gajraj (BIS 66,8 bei LOC, BIS 85,1 bei ROC). In unserer Studie waren einige Patienten bei BIS-Werten von 60 bis 75 bei Bewusstsein. Durch den bei 60 gesetzten Schwellenwert ist die Sensitivität für Wachheit relativ hoch auf Kosten der niedrigen Spezifität.

Entsprechend einem höheren Schwellenwert (65) in einer Studie von Sleigh und Kollegen betrug die Sensitivität 61% und die Spezifität 98% für den BIS [90]. Wenn jedoch der Schwerpunkt klinischer Anwendung in Detektion unbeabsichtigter Wachheit liegt, ist die Anwendung eines niedrigen Schwellenwertes (wie auch von Aspect empfohlen) sinnvoll.

Ähnliches gilt für Sensitivität und Spezifität für die Bewusstlosigkeit.

BIS (55) ist bei der Vergleichsstudie nur zu 15% sensitiv für die Bewusstlosigkeit, in unserer Studie ist der BIS (60) zu 26,3% sensitiv für Bewusstlosigkeit, unterliegt aber mit 80,6% Spezifität der Spezifität bei BIS (55) mit 100%. Die Sensitivität ist hier beide Male sehr gering und ist weniger geeignet für das Erkennen von Bewusstlosigkeit [28].

In einer anderen Studie von Gajraj et al. [29] war die Sensitivität bei einem BIS-Wert von 67 84% mit einer Spezifität von 100% für Bewusstlosigkeit und für Wachheit war der BIS (95) mit nur 8% sensitiv, aber mit 100% spezifisch. Auffallend ist hier vor allem der hohe Grenzwert für den BIS von 95.

Eine weitere Einschränkung bezüglich Vergleichbarkeit der Daten ist dadurch gegeben, dass die Zitierungen bisheriger Studien mit einem Aspect Monitor der Version 3.0, die vorliegende Studie jedoch mit der Version 3.3 durchgeführt wurde.

4.2.2. Positiver und negativer prädiktiver Wert

Der positive prädiktive Wert von BIS mit 55,1% und PSI mit 61,2% ist gering, d.h. die Wahrscheinlichkeit, mit der bei Vorliegen eines positiven Tests Wachheit angezeigt wird, ist niedrig. Man kann auch sagen, dass bei BIS 55,1% der Patienten wirklich wach sind und bei PSI 61,2.

Wahrscheinlicher ist jedoch – wie man aus dem negativen prädiktiven Wert für BIS mit 73,7 und PSI mit 72,9 ersehen kann –, dass Wachheit bei einem negativen Testergebnis nicht angezeigt wird.

4.2.3. Verfügbarkeit aktueller BIS/PSI-Werte

Der Aspect-Monitor zeigte jeweils nach 5 Sekunden einen aktualisierten BIS-Wert an, während hingegen der PSI-Wert in unterschiedlichen Abständen angezeigt wurde und zwar nach jeweils sieben bzw. acht Sekunden.

Bei Gebrauch des Elektrocauters konnte der BIS nicht angezeigt werden, es wurden nur Artefakte aufgezeichnet. Das Problem wurde auch in einer anderen Studie beschrieben [81]. Die PSI-Aufzeichnung wurde durch den Elektrocauter nicht gestört. Die Berechnungszeit für den BIS beträgt nach Herstellerangaben bis zu 30 Sekunden, für den PSI 55 Sekunden. Dies bedeutet ein als wach angezeigter Patient ist im Falle des BIS bereits seit 30 Sekunden wach, beim PSI bereits seit 55

Sekunden. Diese Zeitverzögerung in der Anzeige stellt einen der entscheidenden Nachteile der Monitore in der klinischen Anwendung dar.

Die folgende Diskussion hat zeitkorrigierte BIS- und PSI-Werte zur Grundlage, wobei nochmals betont wird, dass der PSI mit 55 Sekunden fast doppelt so lange Berechnungszeiten benötigt wie der BIS mit 30 Sekunden.

4.2.4. Schwellenwert für PSI

Der Schwellenwert liegt nicht wie beim BIS bei 60, sondern bei PSI bei 50, dieser Grenzwert beruht auf Herstellerangaben [37]. Hierzu wurde eine multizentrische Studie durchgeführt, in der die Verteilung der Narkosemedikamente während Operation titriert wurden [23].

4.3. Patientenauswahl

Durchgeführt wurde die Studie an Patienten des regulären OP-Programms. Dies schafft Ausgangsbedingungen, die der Situation eines unbeabsichtigt wachen Patienten näher kommen, als dies eine Probandenstudie könnte. Ein Proband, der vom Studienleiter über das Studienziel aufgeklärt wurde, würde ein Aufwachen während Narkose erwarten, er wäre mit keiner psychischen Ausnahmesituation konfrontiert. Die Situation des Probandenversuch entspricht nicht der spezifischen Situation, in der sich ein Patient während der Operation befindet. Die Wachheitsphase am Probanden hat nämlich mit seiner momentanen Gesamtsituation kaum etwas zu tun. Das Hauptinteresse des Patienten hingegen dürfte - ungeachtet einer eventuellen Studienteilnahme - seiner Erkrankung und dem chirurgischen Eingriff gelten. Er weiß, dass er sich unter das Skalpell des Chirurgen begibt, seine Körper aufgeschnitten wird. Gleichzeitig ist ihm mehr oder weniger deutlich bewusst, dass der Anästhesist einen Teil seiner natürlichen Körper-funktionen vorübergehend ausschaltet und deren Steuerung und Überwachung über-nimmt. Er fürchtet, dass er nicht mehr aus der Narkose erwacht, die Operation misslingen könnte, oder er sogar daran sterben könnte. Unter Umständen fürchtet der Patient sogar das Auftreten intraoperativer Wachheit. Es ist völlig unklar, ob Pro-bandenversuche, die zur Untersuchung von Wachheitsreaktionen und ent-sprechenden EEG-Parametern

durchgeführt werden, der Patientensituation wirklich gerecht werden. Aus diesem Grund wurde die vorliegende Studie an Patienten durchgeführt.

4.4. Prämedikation, Medikamentenauswahl und Benzodiazepine

Die Patienten erhielten keine medikamentöse Prämedikation, um deren amnestische Wirkung auszuschließen. Diese ist anterograd, d.h. bei Gabe von Benzodiazepinen bestünde eine Erinnerungslücke ab dem Zeitpunkt der Medikamentengabe [59].

Obwohl im klinischen Alltag oft eingesetzt ist die Gabe von Benzodiazepinen zur Prämedikation umstritten. Es ist unklar, ob die Benzodiazepin-induzierte Amnesie alle Gedächtnisfunktionen im gleichen Umfang betrifft. Die von manchen Autoren empfohlene Gabe von Benzodiazepinen zur Herbeiführung von Amnesie ist umstritten [30]. Die Speicherung traumatischer Ereignisse im Gedächtnis ist komplexer Natur. Neben kognitivem Gedächtnis sind emotionales und sensorische Gedächtnis beteiligt, dies kann Verbindungen schaffen, wenn ansonsten kein Zugriff auf Gedächtnisinhalte nicht möglich ist [51].

Neuere Forschungsergebnisse deuten auf einen dissoziierten Amnesieprozess hin, so dass die Erinnerung an die Verknüpfung zwischen Ereignissen, die vor und nach Medikamentengabe stattgefunden haben, blockiert ist. Deshalb kann ein kausaler Zusammenhang zwischen den beiden Ereignissen nicht erkannt werden [3].

(Medikamentöse) Unterdrückung bewusster Erinnerung kann die emotionalen Folgen intraoperativer Wachheit verstärken. Den Patienten wird die Möglichkeit genommen, sich gegen den Einfluss intraoperativer Wahrnehmungen zu schützen. Bewusste kognitive Prozesse, die eine Verarbeitung negativer Nachrichten ermöglichen, können beeinträchtigt sein. Information, die unter Umgehung des Bewusstseins aufgenommen wird, kann komplexe, unbewusste, emotional beladene Prozesse aktivieren. Das kann zu negativen psychischen Folgen, z.B. postoperativer Ängstlichkeit oder Depressionen führen [20, 50].

Ein Beispiel erhaltener emotionaler Gedächtnisinhalte stellen Patienten mit PTSD (post-traumatic stress disorder) – eine traumatische Neurose - nach intraoperativer Wachheit dar, die sich nicht bewusst an die erlittene Phase der Wachheit erinnern.

Weiterhin wurde durch den Verzicht auf präoperative Benzodiazepin-Gabe eine Veränderung von BIS- und PSI-Werten vor Einleitung ausgeschlossen. Schmidlin et

al. [81] beschrieben einen Einfluss präoperativer Benzodiazepin-Gabe auf BIS-Werte vor Narkoseeinleitung. Entsprechende Untersuchungen zum PSI liegen nicht vor.

Es kamen rein intravenöse Anästhesien (TIVA) mit Remifentanil und Propofol oder balanzierte Anästhesien mit Remifentanil und Sevofluran zur Anwendung, um zwei häufige der überlicherweise angewandten Anästhesieverfahren zu untersuchen. Die Opiatdosierung erfolgte sowohl in der Propofolgruppe als auch in der Sevoflurangruppe jeweils mit Remifentanil $\geq 0,2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und Remifentanil $\leq 0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Es wurde in einer Studie kein Unterschied von intraoperativer Wachheit zwischen einer intravenösen und inhalativen Anästhesie festgestellt [64].

Es gibt BIS-Untersuchungen mit Ketamin, bei denen in einer Studie ein paradoxer Anstieg des BIS beschrieben wird [5, 62, 73].

Alle an dieser Studie teilnehmenden Patienten konnten sich nicht an die stattgefundene Wachheit, d.h. die erste Aufwachreaktion (LOC1), erinnern, es kam also bei allen zu Wachheit ohne explizite (bewusste) Erinnerung. Die Patienten haben keine bewusste Erinnerung, die Aufwachreaktion wurde also nur im Kurzzeitgedächtnis gespeichert und ist nicht bewusst abrufbar.

Durch den Verzicht auf Benzodiazepin-Gabe ist sichergestellt, dass die fehlende Erinnerung an den Wachheitszustand nicht auf deren amnestische Wirkung zurückzuführen ist. Am wahrscheinlichsten ist die Amnesie auf die Wirkung der eingesetzten Anästhetika zurückzuführen. In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Anästhetika bereits bei subanästhetischen Konzentrationen Amnesie hervorrufen können [17, 32, 95, 96, 97].

4.5. Messung des Bewusstseinsverlust

Tunstall's isolierte Unterarmtechnik wurde angewandt zur Bestimmung des Zeitpunktes des Bewusstseinsverlustes.

Andere Parameter z.B. Unterdrückung einer Bewegung auf einen Schmerzreiz hin, Kreislaufparameter sind nicht in der Lage, Wachheit zuverlässig zu detektieren [31, 61, 83, 89]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Unterdrückung von Bewegung nach Schmerzreiz überwiegend auf spinaler Ebene stattfindet. Im Gegensatz dazu ist die hypnotische Wirkung im Gehirn zu erwarten, das spezifische Monitoring sollte also hier ansetzen [2, 69, 70].

Bei der isolierten Unterarmtechnik wird die Fähigkeit des Patienten, Aufforderungen zu beantworten, getestet. Der Patient gilt als bewusstlos, wenn er nach Aufforderung nicht mehr die Hand des Untersuchers drückt. Drückt er die Hand des Untersuchers, so gilt er als wach.

Durch die Anwendung von Muskelrelaxantien im Rahmen von Allgemeinanästhesien wird dem Patienten jedoch die Möglichkeit der motorischen Beantwortung einer Aufforderung genommen. Tunstall's isolierte Unterarmtechnik bietet hier einen Ausweg, da durch eine Blutsperre am Unterarm vor der Muskelrelaxantiengabe die Durchblutung unterbrochen wird. Somit gelangt kein Relaxans in den Unterarm, die Hand kann weiterhin bewegt werden, obwohl die restliche quergestreifte Muskulatur medikamentös gelähmt ist.

Grundvoraussetzung hierbei ist die aktive Mitarbeit des Patienten, diese kann nicht immer garantiert werden. Publiziert ist der Bericht über eine Patientin, die während eines Kaiserschnittes schmerzfrei aber wach war. Sie signalisierte ihre Wachheit dem Anästhesisten jedoch nicht, da sie die Geburt ihres Kindes mit erleben wollte [93].

Diese Schilderung stellt eine Ausnahmesituation dar, unerwünschte Wachheit hätte auch hier vermieden werden können. Unter klinischen Bedingungen fällt die Abgrenzung von Spontanbewegungen und Beantwortung einer Aufforderung manchmal schwer. Umgangen werden kann dies durch eine Wiederholung der Aufforderung und Beobachtung der entsprechenden Antwort. In der vorliegenden Untersuchung wurde aus diesem Grund die Aufforderung zum Händedruck wiederholt, alle Patienten antworteten auch bei der Wiederholung zuverlässig.

In der Studie von Barr, Anderson und Jakobsson [6] wurde der Übergang von Wachheit zu Bewusstlosigkeit dann festgelegt, wenn der Proband auf laute Ansprache mit dem Namen und Schulerschütteln nicht mehr auf einfache Kommandos reagierte. Die „einfachen“ Kommandos wurden nicht genauer erläutert. Die vorliegende Studie setzt genauere Definitionen und Methoden.

Vorsicht ist bei zu langer Anwendung der isolierten Unterarmtechnik geboten, da Druckschäden an Nerven drohen. Das größere Problem bei längerer Dauer der isolierten Unterarmtechnik ist das Aufbrauchen von Sauerstoff- und Energiereserven. Durch die funktionelle Abtrennung des Unterarms vom Körperkreislauf wird die Sauerstoffzufuhr zum Gewebe unterbrochen. Nach Aufbrauchen der Energie-

reserven geht die Beweglichkeit des Unterarms auch ohne Muskelrelaxantien verloren.

Um die Ischämiezeit im Unterarm möglichst kurz zu halten, wurde als kurz-wirksames Muskelrelaxans Succinylcholin verwendet, so war es möglich, die Blutsperre fünf Minuten nach Injektion des Muskelrelaxans zu öffnen. Somit wurde der anaerobe Metabolismus, der bei längerer Manschettenstauung unterhalb der Blutdruckmanschette auftreten kann, vermieden und der Patient war durchgehend in der Lage, bei Wachheit die Hand zu bewegen.

Drückt der Patient die Hand des Untersuchers nach Aufforderung, signalisiert dies seine Wachheit, dies muss jedoch nicht zwingend mit der Ausbildung von Erinnerung einhergehen [25]. Der Patient erinnert sich nicht explizit, d.h. die Ereignisse sind später nicht bewusst abrufbar.

Die so erfasste Wachheit entspricht einem funktionierenden Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis, d.h. einer Gedächtnisleistung begrenzter Kapazität, die nur wenige Sekunden umfasst und alles beinhaltet, was ein Individuum im Moment denkt. Dies darf nicht mit dem Langzeitgedächtnis verwechselt werden, welches oft umgangssprachlich mit dem Begriff „Gedächtnis“ gleichgesetzt wird. Wachheit liegt hier vor, wenn ein Patient während vermeintlicher Narkose seine Umwelt teilweise oder vollständig wahrnimmt oder sogar (einfache) Aufforderungen befolgt [82].

Dies zeigt sich in der vorliegenden Untersuchung, denn trotz dokumentierter Wachheit bei allen Patienten, erinnerte sich keiner der Patienten explizit an die Phase der Wachheit. Eine Überprüfung auf implizite Gedächtnisinhalte wurde nicht durchgeführt, da hier letztlich noch große methodische Probleme bestehen [82]. Die Vermeidung intraoperativer Wachheit als Bedingung ausreichender Narkose ist ein sehr strenger Maßstab.

Die Problematik möglicher negativer Folgen impliziter (unbewusster) Erinnerung [11, 52, 54, 60, 87] spricht jedoch für ein Anlegen dieser strengen Kriterien. Symptome, die meist eine Latenzzeit von Wochen bis Monaten haben, sind Schlafstörungen, vegetative Übererregtheit, Angst, Alpträume und viele andere. Die schlimmste Folge intraoperativer Wachheit ist das PTSD (post-traumatic stress disorder), hier handelt es sich um eine traumatische Neurose [60].

4.6. Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk

4.6.1. Definition Vorhersagewahrscheinlichkeit

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit (Pk) ist eine nichtparametrische Korrelation bekannt als ein Verknüpfungsmaß und eine Variante von Kim's $dy \cdot x$. Ein Vorteil von Pk gegenüber Kim's $dy \cdot x$ ist die einfache Interpretation als eine Wahrscheinlichkeit, die direkt in Beziehung steht mit dem Ziel, Indikatorwerte zur Vorhersage von Narkose-tiefe zu nutzen, obwohl sie trotz unterschiedlicher Werteskala und –reihe dieselben Informationen liefern.

Der Bereich für Pk liegt zwischen 0 und 1. Wenn Pk gleich 1 ist, kann mit 100% die Narkosetiefe vorausgesagt werden. Jeder Zustand des Patienten kann korrekt wiedergegeben werden. Ein Wert von $Pk=0,5$ sagt aus, dass der Indikator die Narkosetiefe korrekt in nur 50% der Fälle vorhersagen kann.

Ist der Pk-Wert kleiner als 0,5, so die Diskordanz wahrscheinlicher als die Konkordanz [89], d.h. bei 0 wird jeder wache Patient als bewusstlos klassifiziert und umgekehrt.

Die Pk-Werte wurden mit Hilfe des PKMACRO (Copyright 1996, Warren d. Smith) von Warren D. Smith berechnet [89, 16, 34, 88].

Zur Berechnung der Pk wird die "Jack knife"-Methode verwendet.

Anders als im Vergleich von Mittelwerten ist die Pk-Analyse von einer Skalierung des Index unabhängig und wird – anders als Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert – auch nicht von einem festgelegtem Schwellenwert beeinflusst. Zudem bietet die Pk-Analyse die Möglichkeit, sowohl paarweise als auch gruppenweise Vergleiche berechneter Pk-Werte durchzuführen. Ein Pk-Wert von 1 bedeutet, dass jede Klassifikation korrekt durchgeführt wird, d.h. jeder wache Patient wird als wach erkannt und jeder bewusstlose als bewusstlos. Ein Pk-Wert von 0 bedeutet, die Zuordnung ist genau spiegelbildlich, d.h. jeder wache Patient wird als bewusstlos erkannt und jeder bewusstlose als wach, ein Pk-Wert von 0,5 entspricht einem Ergebnis, das man bei einer zufälligen Zuordnung (z.B. Würfeln) erhalten würde.

4.6.2. Beurteilung der Vorhersagewahrscheinlichkeit

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit ist ein gutes Maß, Narkosetiefeindikatoren zu vergleichen, weil sie nicht abhängig ist von distributionalen Annahmen, dem partikulärem Typ und Einheiten einer Skala von Indikatorvariablen und weil ein Wert erwartet wird, der unabhängig ist von den experimentellen Datenpunkten. Sollen Narkoseindikatoren verglichen werden, so ist es notwendig, Daten zu sammeln, die das gleich stimulierte Procedere haben und dieselbe Verteilung der Narkosetiefe. Ein guter Weg annähernd gleiche Bedingungen für den Vergleich von zwei Narkoseindikatoren zu schaffen, ist die gleichzeitige Messung der Indikatorwerte am gleichen Probanden oder Patienten [89]. In dieser klinischen Untersuchung ist genau dies der Fall, da beide EEG-Geräte an einem Patienten angelegt wurden und bei nur einer Operation ab der Einleitung bis zum Ende der Ausleitung beobachtet wurden.

4.6.3. Vergleich der Vorhersagewahrscheinlichkeit von BIS und PSI

4.6.3.1. Vergleich der Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit von BIS und PSI Vergleich mit bisherigen Ergebnissen

Der BIS hat eine Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit (LOC+ROC) von $0,685 \pm 0,029$ und die Vorhersagewahrscheinlichkeit für PSI ist $0,696 \pm 0,029$. Sowohl für BIS als auch für PSI war der Pk weniger als 70%. In einer Vergleichsstudie mit 10 gesunden Probanden wurde die Vorhersagewahrscheinlichkeit Pk mit 0.86 angegeben (hierbei wurden auch die Pks für Hämodynamikparameter, Medikamentenkonzentrationen und Pupillenreflex berechnet, die alle niedrigere Wahrscheinlichkeiten als der BIS hatten) [48]. In einem Vergleich von BIS mit einem anderen Parameter (Narcotrend) zur Narkosetiefebestimmung erreichte der BIS zwar während der Narkose mit Propofol und Remifentanyl eine Vorhersagewahrscheinlichkeit von 1, jedoch beim Aufwachen unter kontrollierter Propofolreduktion nach der Operation nur einen $Pk=0,74$ [10]. Mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit unter 70% sind weder BIS noch PSI geeignet, Wachheitszustände während Narkose vorherzusagen. Damit steigt eventuell sogar die Gefahr, das Risiko für Wachheitszustände ansteigen zu lassen.

Hierbei muss erwähnt werden, dass der BIS-Wert nur eine Zeitverzögerung von 30 Sekunden hat und der PSI-Wert erst nach 55 Sekunden Zeitverzögerung den genauen Wert angibt. Um eine unerwünschte Aufwachreaktion des Patienten zu vermeiden, spielt die Zeit von der Erkennung bis zum Handeln eine wichtige Rolle.

Für den PSI gibt es derzeit keine verfügbaren Daten über Vorhersagewahrscheinlichkeit. In bisherigen Studien wurde für den BIS ein Pk höher als 0,7 (0,77 - 0,976) berechnet [14, 33, 40, 41, 80]. Dem stehen deutlich niedrigere Werte in unserer Untersuchung gegenüber. Dies dürfte auf unterschiedliche Faktoren zurückzuführen sein:

Drei der angeführten Studien [14, 33, 41] wurden an Probanden – nicht an Patienten – durchgeführt. Ein Proband befindet sich in einer anderen Lage als ein Patient, der weiß, dass er operiert wird. Der Patient empfindet mehr Stress aufgrund von Angst vor der Operation, etc als ein Proband, der nicht operiert wird. Dass diese Faktoren EEG-Messwerte beeinflussen können, wurde bereits nachgewiesen [7, 53].

Außerdem messen alle Untersuchungen bis auf eine die Sedierung oder Narkose, die nur durch ein einzelnes Medikament hervorgerufen wird, z.B. ohne die zusätzliche Verabreichung von Opiaten [14, 33, 40, 85]. Im Rahmen klinischer Narkoseführung kommen im Gegensatz dazu fast immer Medikamentenkombinationen zum Einsatz, dem entspricht das Design der von uns durchgeführten Studie.

Interessanterweise hat die einzige Studie, der zusätzlich Opiat verabreicht wurde, einen Einfluss des Opiats (Alfentanil) auf den Pk-Wert erkennen lassen [41].

Dies deutet darauf hin, dass die Anwendung von Remifentanil in dieser Untersuchung zu dem niedrigen Pk-Wert beitragen könnte.

In einer weiteren Studie wurden Patienten untersucht, bei denen eine Operation in Regionalanästhesie mit zusätzlicher Sedierung durchgeführt wurde.

Diese Untersuchung lieferte die niedrigsten Pk-Werte (0,8 für Sevofluran, 0,77 für Midazolam, 0,9 für Propofol) von allen oben genannten. Diese Pk-Werte sind jedoch immer höher als die von uns erzielten. Hier muss jedoch erwähnt werden, dass in unserer Untersuchung die Patienten eine Allgemeinanästhesie erhielten und nicht nur – wie in der anderen Studie - eine Sedierung.

Zusammenfassend muss angemerkt werden, dass die in unserer Studie induzierte Wachheitsreaktion des intubierten Patienten unter TIVA oder Inhalationsanästhesie die Situation des intraoperativ wachen Patienten eher nachbildet als die bisherigen

Studien an Probanden, Patienten unter Regionalanästhesie oder Patienten ohne Beatmungstubus und so der klinischen Situation des wachen Patienten am nächsten kommt.

4.6.3.2. Vergleich der Vorhersagewahrscheinlichkeit unter den vier verschiedenen Gruppen

Für den BIS zeigt die Vorhersagewahrscheinlichkeit zwischen den einzelnen Narkosegruppen keine signifikante Unterschiede, jedoch die Vorhersagewahrscheinlichkeit für den PSI lässt einen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe 1 (Sevofluran, Remifentanil $\leq 0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und Gruppe 4 (Propofol, Remifentanil $\geq 0,2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) erkennen.

4.7. Ausblick

Aufgrund der großen Sicherheit, mit der heute schon Narkosen durchgeführt werden, muss ein Monitor der Narkosetiefe extrem hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen [24, 30, 35]. Ansonsten würde man letztlich riskieren, dass die relativ geringe Wahrscheinlichkeit postoperativer Erinnerung an intraoperative Wachheit (0,2%) [74] durch den Monitor steigt statt weiter verringert wird. Wie hier gezeigt, erfüllen weder BIS noch PSI (PSA 4000) diese strengen Kriterien.

Beide untersuchten Indizes ermöglichen in einer Vielzahl der Fälle die Detektion von Wachheit. Diese Erkennung ist jedoch weder ausreichend spezifisch noch sensitiv. Deshalb sollte unter den gegebenen Bedingungen ein EEG-Monitoring als sinnvolle Ergänzung des Standardmonitoringverfahren durchgeführt werden, jedoch muss von einer Steuerung der Narkoseführung mit den derzeitigen Parametern dringend abgeraten werden.

Es bleibt zu hoffen, dass hier neue Ansätze der Signalanalyse eine Verbesserung der Aussagefähigkeit ermöglichen. Vielversprechend scheint hier die Einbeziehung akustisch evozierter Potentiale in das Monitoring [24, 35, 49].

5. Zusammenfassung

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 40 Patienten aufgenommen. Zwei Gruppen erhielten eine Propofolnarkose entweder mit Remifentanyl $\geq 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ oder $\leq 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, die beiden anderen Gruppen bekamen eine balanzierte Anästhesie mit Sevofluran und Remifentanyl hoch- oder niedrigdosiert. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede in den demographischen Daten.

Bei allen Patienten erfolgte durch Unterbrechung der Zufuhr von Propofol und Sevofluran eine Verringerung der Narkosetiefe bis zum Auftreten von Wachheit. Diese wurde mit Hilfe der isolierten Unterarmtechnik nach Tunstall erfasst.

Somit lagen bei jedem Patienten Bewusstseinsverlust im Rahmen der Einleitung (LOC1), Wachheit bei Reduktion der Anästhetikagabe (ROC1), gefolgt von Bewusstseinsverlust (LOC2) und Wiederkehr des Bewusstseins am Ende der Narkose (ROC2) vor.

Zu den Zeitpunkten LOC1, ROC1, LOC2 und ROC2 wurden Kreislaufparameter, BIS-Wert und der PSI-Wert bestimmt. Diese Studie ist die erste, die den Einsatz von PSI zur Detektion von Wachheitszuständen während Narkose demonstriert. Für einen Monitor ist es sehr wichtig, unterscheiden zu können, ob der Patient wach oder bewusstlos ist.

Für den BIS wurde ein Wert von 60 wie auch in anderen Studien angenommen, um wache von bewusstlosen Patienten zu unterscheiden. Laut Herstellerangaben liegt der Wert des PSI hier bei 50.

Für BIS ergab den Berechnungen zu Folge eine Sensitivität von 90,6% und einen positiven prädiktiven Wert von 55,1% für Wachheit. Die Sensitivität für den PSI lag für die Wachheit bei 85,6% und der positive prädiktive Wert bei 61,2%. Entscheidend ist jedoch, dass sich sowohl die BIS- als auch die PSI-Werte bei der Unterscheidung wach-bewusstlos überschneiden. D.h. es wurden z.B. bei ROC von Patienten BIS- und PSI-Werte unter der jeweiligen Schwelle von 60 bzw. 50 gefunden, der Patient also als bewusstlos vom Monitor angezeigt, obwohl er klinisch wach war. Auch fand man umgekehrt falsch hohe Werte bei Patienten, die bewusstlos waren.

Zudem wurde für beide Parameter die Vorhersagewahrscheinlichkeit ($P_{\text{K}_{\text{BIS}}}=68,5\%$, $P_{\text{K}_{\text{PSI}}}=69,6\%$) berechnet. Beide Werte liegen unter 70% und sind somit nicht ausreichend in der Lage, wache von bewusstlosen Patienten zu unterscheiden.

6. Literaturverzeichnis

1. Abouleish E, Taylor F
Effect of morphine-diazepam on signs of anesthesia, awareness and dreams of patients under N₂O für
Cesarian section
Anesth Analg 1976; 55: 702-6
2. Antognini JF, Schwartz K.
Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain.
Anesthesiology 1993; 79: 1244-9
3. Arkhipov VI
Memory dissociation: the approach to the study of retrieval processes
Behav Brain Res 1999; 106: 39-46
4. Aspect Internetseite <http://www.aspectms.com>
Product information
5. Avramov MN, Badrinath S, Shadrick M, Ivankovich A
The effect of ketamine on EEG-bispectral index (BIS) during propofol sedation
Anesthesiology 1997; 87: A501
6. Barr G, Anderson RE, Jakobsson JG
A study of bispectral analysis and auditory evoked potential indices during propofol-
Induced hypnosis in volunteers
Anaesthesia 2001; 56: 879-905
7. Benett HL
Memory für events during anesthesia does occur: A psychologist`s viewpoint
Sebel PS, Bonke B, Winograd E: Memory and awareness in anesthesia. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-
Hall Inc. 1993; 459-66
8. Bennett HL
Treating psychological sequelae of awareness.
ASA Newsletter 1994; 58: 12-5
9. Bennett HL, Davis HS, Giannini JA
Non-verbal response to intraoperative conversation.
Br J Anaesth 1985; 57: 174-9
10. Bischoff P; Schmidt GN; Jensen K; Lankenau G; Standl T;
Schulte am Esch
Narcotrend and Bispectral Index to monitor anesthesia with propofol and remifentanyl
J Neurosurg Anesth 2002; 14: 333 (302)
11. Blacher RS
On awakening paralysed during surgery – A syndrome of traumatic neurosis
JAMA 1975; 234: 67-8
12. Blacher RS
Psychological reactions to awareness in anesthesia
Sebel PS, Bonke B, Winograd E: Memory and awareness in anesthesia. Englewood
Cliffs, NJ: Prentice Hall Inc. 1993; 376-385
13. Bogetz MS, Katz JA
Recall of surgery for major trauma
Anesthesiology 1984; 61: 6-9

14. Bonhomme V, Plowde G, Meuret P, Fiset P, Backman SB
Auditory steady-state response and bispectral index for assessing level of consciousness during propofol sedation and hypnosis
Anesth Analg 2000; 91: 1398-403
15. Brice DD, Hetherington RR, Utting JE
A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia
Br J Anaesth 1970; 42: 535-42
16. Brown MB, Benedettu JK
Sampling behavior of tests for correlation in two-way contingency tables
J Am Stat Assoc 1977; 72: 309-315
17. Chortkoff BS, Eger EI, 2nd, Crankshaw DP, Gonsowski CT, Dutton RC, Ionescu P
Concentrations of desflurane and propofol that suppress response to command in Humans.
Anesth Analg 1995; 81: 737-43
18. Cobcroft MD, Forsdick C
Awareness under anaesthesia: the patients' point of view
Anaesth Intensive Care 1993; 21: 837-43
19. Degoute CS, Macabeo C, Dubremil C, Duclaux R, Baussillon V
EEG bispectral index and hypnotic component of anaesthesia induced by sevoflurane: Comparison für children and adults
Br J Anaesth 2001; 86: 209-12
20. Dixon NF
Unconscious perception and general anaesthesia
Baillieres Clin Anaesthesiol 1989; 3: 267-89
21. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GNC
Effects of cardiopulmonary bypass and hypothermia on electroencephalographic Variables
Anesthesia 1997; 52: 1048-55
22. Dowd NP, Cheng DC, Karski JM, Wong DT, Munro JAC, Sandler AN
Intraoperative awareness in fast track cardiac anaesthesia
Anesthesiology 1998; 89: 1068-73
23. Drover DR, Lemmens HJ, Pierce ET, Plourde G, Loyd G, Ornstein E, Princhep LS, Chabot RJ, Gugino L
Patient state index: titration of delivery and recovery from propofol, alfentanil and nitrous oxide anaesthesia
Anesthesiology 2002; 97: 82-9
24. Drummond JC
Monitoring depth of anaesthesia
Anesthesiology 2000; 93: 876-82
25. Dutton R, Smith W, Smith N
Brief wakeful response to command indicates wakefulness with suppression of memory formation during surgical anaesthesia
J Clin Monit 1995; 11: 41-46

26. Eger EI II
Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency
Anesthesiology 1965; 26: 756-63
27. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS
Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique.
Anesthesiology 1997; 3: 613-9.
28. Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GNC
Analysis of EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness
Br J Anaesth 1998; 80: 46-52
29. Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GNC
Comparison of bispectral Eeg analysis and auditory evoked potentials for monitoring Depth of anaesthesia during propofol anaesthesia
Br J Anaesth 1999; 82: 672-8
30. Ghoneim MM
Awareness during anesthesia
Anesthesiology 2000; 92: 597-602
31. Ghoneim MM, Block RI
Learning and consciousness during general anesthesia
Anesthesiology 1992; 76: 279-305
31. Ghoneim MM, Block RI
Learning and memory during general anaesthesia: an update
Anesthesiology 1997, 87(2): 387-410
32. Ghoneim MM, Hinrichs JV.
Drugs, memory, and sedation: specificity of effects.
Anesthesiology 1997; 87: 734-6
33. 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
34. Goodman LA, Kruskal WH
Measures of Association für Cross Classifications
Springer Verlag
New York, 1979
35. Gugino LD, Chabot RJ, Prichep LS, John ER, Formanek V, Aglio LS
Quantitative EEG changes associated with loss and return of consciousness in healthy adult volunteers anaesthetized with propofol or sevoflurane.
Br J Anaesth 2001; 87: 421-8
36. http://www.aspectms.com/sec_or/bisedu
37. <http://63.127.194.173/products/brochure.pdf>
38. Hug C
Does opioid anesthesia exist
Anesthesiology 1990; 73: 1-4
39. Hung O, Varel J, Shafer S, Stanski D
Thiopental pharmacodynamics II: Quantitation of clinical and electroencephalographic depth of anesthesia
Anesthesiology 1992; 77: 237-244

40. Ibrahim AE, Taraday JK, Kharesch ED
Bispectral Index monitoring during sedation with sevoflurane, miedzolam and propofol
Anesthesiology 2001; 95: 1151-9
41. Iselin-Chaves A, El Moalem HE, Gan TJ, Ginsberg B, Glass PS
Changes in the auditory evoked potentials and bispectral index following propofol or propofol and alfentanil
Anesthesiology 2000; 92: 1300-10
42. Jelacic M, Bonke B, Wolters G, Phaf RH
Implicit memory for words presented during anaesthesia.
European Journal of Cognitive Psychology 1992; 4: 71-80
43. Johansen JW; Sebel PS
Development and clinical Applications of electroencephalographic bispectrum monitoring
Anesthesiology 2000; 93: 11336-44
44. John ER, Prichep LS, Fridman J, Easton P
Neurometrics: computer assisted differential diagnosis of brain dysfunction
Science 1988; 293: 162-9
45. John ER, Karmel BZ, Corning WC, Easton P, Brown D, Ahn H, John M, Harmony T, Prichep L
Neurometrics: numerical taxonomy identifies different profiles of brain function within groups of behaviorally similar people.
Science, 1997; 196: 1383-1410
46. John ER, Princhep LS, Kox W, Valdes-Sosa P, Bosch-Bayard J, Aubert E, Tom E, Di Michele F, Gugino L
Invariant reversible QEEG effects of anaesthetics
Consciousness & Cognition 2001; 10: 165-83
47. Jones JG, Konieczko K
Hearing and memory in anaesthetized patients
BMJ 1986; 292: 1291-3
48. Leslie K, Sessler DI, Smith WD, Larson MD, Ozaki M, Blanchard D, Crankshaw DD
Prediction of Movement during propofol/nitrous oxide anesthesia
Anesthesiology 1996; 84: 52-63
49. Kochs E, Stockmann G, Thornton C, Nahm W, Kalkman CJ
Wavelet analysis of Middle Latency Auditory Evoked Responses: Calculation of an Index für Detection awareness during Propofol Administration
Anaesth 2001; 95: 1141-1150
50. Le Doux JE
Cognitive-emotional interactions in the brain
Cognition and emotion 1989; 3: 267-89
51. Le Doux J
The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life
New York: Touchstone 1996
52. Lenmarken C, Bilfords K, Enlund G, Samuelsson P, Sandin R
Victims of awareness
Acta Anaesthesiol Scand 2002; 46: 229-31
53. Levinson BW
Quo vadis?
Sebel PS, Bonke B, Winograd E: Memory and awareness in anesthesia. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall Inc. 1993; 498-500

54. Levinson BW
States of awareness during general anaesthesia. Preliminary communication.
Br J Anaesth 1965; 37: 544-6
55. Liu J, Singh H, White PF
Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation
Anesth Analg 1997; 84: 185-9
56. Lubke GH, Kerssens C, Phaf H, Sebel PS
Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state in trauma patients.
Anesthesiology 1999; 90: 670-80
57. Lyons G, MacDonald R
Awareness during caesarean section
Anaesthesia 1991; 46:62-4
58. Madler Ch
Allgemeinanästhesie, Überwachung der Narkosetiefe.
In: „Anästhesiologie“,
Peter K., Frey L., Hobbhanh J., Enke Ferdinand Verlag
Stuttgart, 1989, 1.Auflage, 87-89
59. Malamed S, Nikchevich D, Block J
Anterograde Amnesia as a possible postoperative complication of midazolam as an agent
For intravenous conscious sedation
Anesth Prog 1988; 35: 160-62
60. Meyer BC, Blacer RS
A traumatic neurotic reaction induces by succinylcholine chloride
N Y State J Med 1961; 61: 1255-61
61. Moerman, Bonke B, Oosting J
Awareness an drecall during general anaesthesia. Facts and feelings
Anesthesiology 1993; 79: 454-64
62. Morioka N, Ozaki M, Matsukawa T, Sessker DI, Atarashi K, Suzuki H
Ketamine causes a paradoxical increase in the bispectral index
Anesthesiology 1997; 87: A502
63. Münte S, Münte TF, Mitzlaff B, Walz R, Leuwer M, Piepenbrock S.
Postoperative reading speed does not indicate implicit memory in elderly cardiac patients after propofol and remifentanyl anaesthesia.
Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 750-5
64. Oddby-Muhrbeck E, Jakobbson J
Intraoperative awareness: A comparison of total intravenous and inhalation anaesthesia
Sebel PS, Bonke B, Winograd E: Memory and awareness in anesthesia. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall Inc. 1993; 411-415
65. Payne JP.
Awareness and its medicolegal implications.
Br J Anaesth 1994; 73: 38-45
66. Phillips AA, McLean RF, Devitt JH, Harrington EM
Recall of intraoperative events after general anesthesia and cardiopulmonary bypass
Can J Anaest 1993, 40: 922-6
67. Physiometrix Gerätehandbuch
Physiometrix, Five Billerica Park, 101 Billerica Avenue, North Billerica, U.S.A

68. Pomfrett CJD
Heart rate variability, BIS and „depth of anaesthesia“
Br J Anaesth 1999; 82: 659-62
69. Rampil IJ
Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats.
Anesthesiology 1994; 80: 606-10
70. Rampil IJ, Mason P, Singh H
Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat.
Anesthesiology 1993; 78: 707-12
71. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI
Bispectral EEG index during nitrous oxide administration
Anesthesiology 1998; 89: 671-7
72. Rampil I, Laster M
No correlation between quantitative electroencephalographic measurements and movement response to noxious stimuli during isoflurane anaesthesia in rats
Anesthesiology 1992; 77: 920-5
73. Sakai T, Singh WD, Kudo T, Matsuki A
The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion
Acta Anaest Scand 1999; 43: 212-6
74. Sandin R, Enund G, Samuelsson P, Lennmarken C
Awareness during anaesthesia: a prospective case study
Lancet 2000; 355: 707-11
75. Sandin R, Norstrom O
Awareness during total i.v. anesthesia
Br J Anaesth 1993; 71: 782-787
76. Shan N, MD; Lakdawalla H, MD; Clark S, RA
VA Long Beach Healthcare System, Long Beach, CA 90822
Can Patient State Index (PSI) as determined by PSA 4000, and EEG analyser be useful in assessing sedation in ICU patients?
J Neurosurg Anesth 2002; 14: 334 (306)
77. Sebel PS
Awareness during general anesthesia.
Can J Anaesth 1997; 44: R124-30
78. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ
A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect.
Anesth Analg 1997; 4: 891-9
79. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PSA, Manberg P
A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis für monitoring anesthetic effect
Anesth Analg 1997; 84: 891-9
80. Schäfer KM
Intraoperatives Monitoring der zerebralen Funktion.
In: „Anästhetische Aspekte der gestörten zerebralen Perfusion“, Zerebroprotektion, Krankheitsbilder, Konsequenz für die klinische Routine
Hennes H.J., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Stuttgart, 1999, 1.Auflage, 55-73

81. Schmidlin D, Hager P, Schmid ER
Monitoring level of sedation with bispectral EEG analysis. Comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass
Br J Anaesth 2001; 86: 769-76
82. Schneider G
Intraoperative Wachheit
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2003; 38: 75-84
83. Schneider G, Sebel PS
Monitoring depth of anaesthesia .
Eur J Anaesthesiol 1997; 15: 21-8.
84. Schneider G, Wagner K, Reeker W, Hänel F, Werner C, Kochs E
Bispectral Index (BIS) may not predict awareness reaction to intubation in surgical patients
J Neurosurg Anesth 2002; 14: 7-11
85. Schraag S, Bothner U
The Performance of Electroencephalogram Bispectral Index and Auditory Evoked Potential Index to Predict Loss of Consciousness During Propofol Infusion.
Anesth Analg 1999; 89: 1311-5
86. Schwender D, Kaiser A, Klasing S, Peter K, Poppel E.
Midlatency auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery.
Anesthesiology 1994; 80: 493-501
87. Schwender D, Kunze-Kronawitter H, Dietrich P, Klasing S, Forst H, Madler C.
Conscious awareness during general anaesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions.
Br J Anaesth 1998; 80: 133-9
88. Smith WD, Dutton RC, Smith NT
A measure of association for assessing prediction accuracy that is a generalization of non-parametric ROC area
Stat Med 1996; 15: 1199-1215
89. Smith WD, Ph.D., Dutton RC, M.D.
Measuring the Performance of Anesthetic depth indicators
Anesthesiology 1996; 84: 38-51
90. Sleigh JW, Steyn-Ross DA, Steyn-Ross ML, Williams ML, Smith P
Comparison of changes in electroencephalographic measures during induction of general Anaesthesia: influence of the gamma band and electromyogram signal
Br J Anaesth 2001;86: 50-8
91. Suzuki M, Edmonds HL, Tsueda K, Malkani AL; Roberts CS
Effect of ketamine on bispectral index and levels of sedation
J Clin Monit 1998; 14: 373
92. Tunstall ME
Detecting wakefulness during general anaesthesia für caesarean section.
BMJ 1977; 6072: 1321
93. Tunstall ME
On Being aware by request: A mother`s unplanned request during the course of a Caesarean section under general anaesthesia
Br J Anaesth 1980; 52: 1049-51

94. Vernin JM, Lang E, Sebel PS, Manberg P
Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia
Anesth Analg 1995; 80: 780-5
95. Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA.
Drug-induced amnesia is a separate phenomenon from sedation: electrophysiologic evidence.
Anesthesiology 2001; 95: 896-907
96. Veselis RA, Reinsel RA, Wronski M, Marino P, Tong WP, Bedford RF.
EEG and memory effects of low-dose infusions of propofol.
Br J Anaesth 1992; 69: 246-54
97. Zacny JP, Lichtor JL, Coalson DW, Finn RS, Uitvlugt AM, Glostien B, Flemming DC, Apfelbaum IL
Subjective and psychomotor effects of subanesthetic doses of propofol in healthy volunteers.
Anesthesiology 1992; 76: 696-702

Danksagung

Mein größter Dank gilt meinen Eltern

Anneliese und Max Heindl,

die mir mein Medizinstudium ermöglicht haben,

und

meinem Ehemann

Robert Schmeller

für seine Motivation und Unterstützung.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meinem hervorragenden Betreuer

Dr. Gerhard Schneider,

der mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und bei

Herrn Prof. Dr. Kochs,

der mir die Durchführung der Arbeit an seiner Klinik ermöglichte.

L e b e n s l a u f

- Name:** *Bettina Schmeller geb. Heindl*
- Adresse:** *Dr.-Kumpfmüller-Strasse 47A
94315 Straubing*
- Geburtsdatum, -ort:** *06.02.01978 in Osterhofen*
- Familienstand:** *Verheiratet*
- Schulausbildung:** *1984 – 1988 Grundschule Altenmarkt/Osterhofen
1988 - 1997 St.-Gotthardt-Gymnasium der
Benediktiner in Niederalteich*
- Studium:** *WS 1997 – SS 1999 Universität Regensburg
WS 1999 – 12.2003 Technischen Universität
München (Klinikum Rechts der Isar)*
- Beruf:** *ab 01.01.2004 Ärztin im Praktikum
Klinik für Anästhesiologie
St.Elisabeth Krankenhaus Straubing*