

Aus der Klinik u. Poliklinik für Anästhesiologie
des Zentrums für Anästhesiologie u. Intensivmedizin
des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor Prof. Dr. med. A. E. Goetz

**Untersuchung zur Praktikabilität der EEG-Monitore Aspect 2000 BIS™
(Bispectral Index) und Alaris AEP™ (A-line ARX Index) zur Steuerung der
Narkosetiefe mit Desfluran**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg vorgelegt von

Sylvia Kramer
aus München
Hamburg 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende/r:

Prüfungsausschuss: 2.Gutachter/in:

Prüfungsausschuss: 3.Gutachter/in:

für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
1 Einleitung	4
1.1 Einschätzung der Narkosetiefe	4
1.2 EEG-Monitore	8
1.2.1 Bispectral Index	9
1.2.2 Evozierte Potentiale und A-line ARX Index	11
1.3 Studienziel	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Patientenkollektiv	15
2.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf	16
2.3 Zielparameter	20
2.3.1 Zielparameter für Gruppe A: A-line ARX Index	20
2.3.2 Zielparameter für Gruppe B: Bispectral Index	23
2.3.3 Zielparameter für Gruppe C: Klinische Kriterien	25
2.4 Begleitparameter	26
2.4.1 Monitoring	26
2.4.2 Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale	26
2.4.3 Postoperatives Interview	27
2.5 Statistische Auswertung	28
2.5.1 Gruppenvergleich	28
2.5.2 Validierung der Indices in Bezug auf die „observer's assessment of alertness/ sedation scale (OAA/S-Skala)“	28
2.5.3 Narkosesteuerung	29
2.5.4 Desflurankonzentration	29

3	Ergebnisse	30
3.1	Gruppenvergleich	30
3.2	Fallbeispiel: Narkosesteuerung nach A-line ARX Index	32
3.3	Validierung der Indices in Bezug auf die „observer’s assessment of alertness/ sedation scale (OAA/S-Skala)“	33
3.4	Narkosesteuerung nach Zielparametern	37
3.4.1	Gruppe A- Narkosesteuerung nach AAI	37
3.4.2	Gruppe B – Narkosesteuerung nach BIS	40
3.4.3	Gruppe C – Narkosesteuerung nach klinischen Kriterien	42
3.5	Desflurankonzentration	43
4	Diskussion	45
4.1	Unterscheidung zwischen Wach- und Anästhesiezuständen durch EEG-Monitore	45
4.2	Steuerung der Narkosetiefe	47
4.2.1	A-line ARX Index als Zielparameter der Narkosesteuerung	47
4.2.1.1	Artefakterkennung beim A-line ARX Index	50
4.2.2	Bispectral Index als Zielparameter der Narkosesteuerung	51
4.3	Desflurankonzentrationen bei monitorgestützter Narkosesteuerung	55
4.4	Ausblick	58
5	Zusammenfassung	60
6	Literaturverzeichnis	62
7	Danksagung	69
8	Lebenslauf	70
9	Erklärung	71

Abkürzungen

AAI	A-line ARX Index
AEP	akustisch evozierte Potentiale
ASA	American Society of Anesthesiologists
BAEP	frühe akustisch evozierte Potentiale (brainstem acoustic evoked potential)
BIS	Bispectral Index
CO ₂	Kohlendioxid
EEG	Elektroenzephalogramm
FFT	Fast Fourier Transformation
HF	Herzfrequenz
IFT	Methode des isolierten Unterarm (isolated forearm technique)
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MAK	minimale alveoläre Konzentration
MAEP	akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (middle latency acoustic evoked potential)
mg	Milligramm
mmHg	Druck in Millimeter Quecksilbersäule
MTA	Gleitender Mittelwert (moving time average)
P _k	Vorhersagewahrscheinlichkeit (Prediction Probability)
PONV	Postoperative Übelkeit und/ oder Erbrechen (postoperative nausea and/or vomiting)
SpO ₂	pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung
SEF	Spektrale Eckfrequenz
µg	Mikrogramm
VAS	Visuelle Analogskala
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Narkosetiefe ist ein derzeit nicht eindeutig definierter Begriff. Auch das Phänomen Narkose ist bis heute nicht einheitlich definiert. Dagegen gibt es klare Forderungen an eine Narkose. Narkose soll den Patienten vorübergehend in einen Zustand versetzen, der ihn das operative Trauma nicht bewusst erleben lässt. Dazu ist ein Zustand der Analgesie, Amnesie und Bewegungsunfähigkeit bei gleichzeitiger Sicherung der vitalen Funktionen erforderlich [61].

Allgemeinanästhesien werden vielfach als Kombinationsanästhesien durchgeführt, bei denen Analgesie, Amnesie und Bewegungsunfähigkeit unabhängig voneinander durch eine Kombination mehrerer Substanzen oder Verfahren erreicht werden. Rückschlüsse auf die Narkosetiefe sind durch klinische Kriterien nur bedingt möglich. Eine Objektivierung der Narkosetiefe ist daher wünschenswert.

1.1 Einschätzung der Narkosetiefe

Die ersten Äthernarkosen in den USA und wenig später dann in Europa wurden in den vierziger Jahren des 19. Jahrhunderts durchgeführt (Abbildung 1).



Abbildung 1 Erste öffentliche Demonstration einer Operation in Äthernarkose am 16.10.1846 in Boston, USA [51].

1920 führte Guedel für die Äthernarkose eine Klassifikation der Narkosestadien ein, die bis zur Einführung moderner Anästhesietechniken akzeptiert war (Tabelle 1, [22]).

- I. Stadium der Amnesie und Analgesie
- II. Stadium der Erregung (Exzitation)
- III. Stadium der chirurgischen Toleranz mit Planum 1- 4
 - 1. Atmung tief und regelmäßig, Thorax und Abdomen gleichmäßig an Atembewegungen beteiligt, Augen wandern umher
 - 2. Atmung regelmäßig, weniger tief; Augen wandern nicht umher, schwache Pupillenerweiterung
 - 3. Abdominale Atmung, Pupillen weit, keine Lichtreaktion
 - 4. Pupillen maximal dilatiert, Muskeltonus schlaff
- IV. Stadium der Vergiftung

Tabelle 1 **Guedel-Schema der Narkosestadien.** Das Schema umfasst die Stadien I- IV für den nicht prämedizierten und spontan atmenden Patienten in Äthernarkose.

Mit der Einführung von Curare zur Muskelrelaxation durch Griffith und Johnson 1942 konnte Bewegungsunfähigkeit während der Narkose bei deutlich geringeren und damit weniger toxischen Narkosegaskonzentrationen erreicht werden [21]. Beim Einsatz von Muskelrelaxantien ist das Guedel-Schema nicht anwendbar, da Spontanatmung und Abwehrbewegungen des Patienten nicht mehr möglich sind. Zur Einschätzung der Narkosetiefe nach dem Guedel-Schema bleibt nur noch die Beurteilung der Pupillengröße und des Tränenflusses. Daher wird auch verständlich, dass bei relaxierten Patienten unbemerkte Phasen intraoperativer Wachheit, sog. Awareness auftreten können.

Die anästhetische Potenz inhalativer Anästhetika sollte unabhängig von Muskelrelaxantien zu quantifizieren sein. Merkel und Eger entwickelten dafür 1963 das Konzept der minimalen alveolären Konzentration [35]. Die minimale alveoläre Konzentration (MAK₅₀) ist ein indirektes Maß für die Wirkstärke eines Inhalationsanästhetikums. MAK₅₀ ist die endtidale Konzentration eines volatilen

Anästhetikums bei der 50% der Patienten auf die Hautinzision nicht mehr mit Abwehrbewegungen reagieren. Für alle volatilen Anästhetika wurde der MAK_{50} -Wert bestimmt. Narkosesteuerung anhand von MAK-Werten beruht auf der Annahme, dass eine anästhetikabedingte Änderung des zerebralen Funktionszustandes eine fehlende motorische Reaktion bedingt und diese mit einer entsprechenden Amnesie und Hypnose einhergeht.

Allerdings gibt es Anzeichen dafür, dass eine fehlende motorische Reaktion auf schmerzhafte Stimuli bei MAK_{50} unabhängig vom zerebralen Funktionszustand ist. In den Studien von Zhou und Mitarbeitern [68] sowie von King und Rampil [27] wurde die fehlende motorische Reaktion auf die anästhetikabedingte Unterdrückung von exzitatorischen Alpha-Motoneuronen im Rückenmark zurückgeführt. Die fehlende Reaktion wäre damit unabhängig vom zerebralen Funktionszustand. Vom MAK_{50} -Wert wäre somit kein Rückschluss auf die Narkosetiefe und den Funktionszustand des Gehirns als Zielorgan der Narkose möglich.

Für die Applikation intravenöser Anästhetika wurde entsprechend der MAK-Werte volatiler Anästhetika die Dosierung von Zielkonzentrationen sog. Target Controlled Infusion (TCI) eingeführt. TCI wird sinnbildlich als „intravenöser Vapor“ bezeichnet. Nach Eingabe von Alter und Gewicht des Patienten wird aufgrund einprogrammierter pharmakokinetischer Daten die benötigte Infusionsrate für den gewünschten Zielwert berechnet. Die dem Prinzip der TCI zugrundeliegenden pharmakokinetischen Algorithmen sind Modellrechnungen. Das sog. „Marsh-Modell“ ist z.B. Grundlage des ersten seit 1997 für die Steuerung einer Propofolanästhesie zugelassenen Diprifusor™ TCI-Moduls [50].

Die Verbindung von TCI mit Parametern des Elektroenzephalogramms (EEG) im Sinne eines rückgekoppelten Systems, sog. „closed loop system“, wurde experimentell an Ratten und Probanden untersucht.

Aufgrund der Anwendbarkeit des „closed loop system“ im Tierversuch, wurde das System als Grundlage für weitere pharmakologische Studien vorgeschlagen [64]. Ein „closed loop system“ der Propofolapplikation mit EEG-Parametern beruht auf der Annahme, dass EEG-Parameter die entscheidenden Indikatoren der Narkosetiefe sind.

Die meisten klinischen Zeichen zur Abschätzung der Narkosetiefe, wie z.B. das Guedel-Schema, sind qualitative Kriterien. Es sind verschiedene Ansätze zur Quantifizierung zentraler Anästhetikaeffekte und zur Erfassung von intraoperativen Wachzuständen entwickelt worden (Tabelle 2). Durch die Quantifizierung sollen verlässlichere bzw. zusätzliche Aussagen neben den normalerweise verwendeten klinischen Zeichen [48] gewonnen werden. Keines der verschiedenen Verfahren konnte sich als Leitindex der Narkosetiefe etablieren.

Kraniofasziales Elektromyogramm
Respiratorische Sinusarrhythmie
Herzfrequenzvariabilität
PRST-Score
Monoparameter des Elektroenzephalogramms (EEG)
• Spektrale Eckfrequenz
• Medianfrequenz
• Power band ratios
Evozierte Potentiale (EP)
• P 300
• Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP)
• Akustische steady state Potentiale (ASSR)
Kontraktionen der unteren Ösophagusmuskulatur (lower oesophageal contractility, LOC)
Methode des isolierten Unterarms (IFT)

Tabelle 2 **Techniken zur Einschätzung der Narkosetiefe** (modifiziert nach [14]). Mit dem PRST-Score werden Veränderungen von Blutdruck (P = pressure), Herzfrequenz (R= rate), Schweißsekretion (S = sweating) und Tränenfluss (T = tear production) in Bezug auf die präoperativen Ausgangswerte beurteilt [15].

1.2 EEG-Monitore

Das Zielorgan einer Narkose ist das Gehirn. Mit dem EEG ist eine Überwachung des Zielorgans möglich. EEG-Monitore fassen den komplexen Informationsgehalt des EEG zu einem Indexwert und einer vereinfachten EEG-Ansicht zusammen. Sie berechnen ihre Indices in regelmäßigen Zeitabständen neu und zeigen damit zeitliche Verläufe über die gesamte Narkose hinweg an. Damit ermöglichen EEG-Monitore eine zeitnahe Überwachung der Narkose im operativen und intensivmedizinischen Bereich [44].

Die Narkosesteuerung richtet sich klassischer Weise nach den vegetativen Reaktionen des Patienten auf Anästhesie und chirurgische Stimulation. Zu diesen vegetativen Reaktionen gehören u.a. Schwitzen, Tränenfluss, Hautfarbe und im Besonderen Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten. Diese klinischen Kriterien zur Beurteilung der Narkosetiefe dienen damit als Zielparameter der Narkosesteuerung [52]. EEG-Monitore sollen zusätzlich zum Standardmonitoring eine Überwachung des Funktionszustandes des Gehirns als Zielorgan einer Allgemeinanästhesie ermöglichen.

In der vorliegenden Studie wurden zwei kommerzielle EEG-Monitore verwendet, die eine solche Darstellung des EEG ermöglichen. Einerseits der Aspect 2000 BIS™ Monitor (Version XP, Aspect Medical Systems Inc., USA), der auf der Grundlage der Bispektralanalyse arbeitet, andererseits der Alaris AEP™ Monitor (Danmeter A/S, Dänemark), der akustisch evozierte Potentiale in seinem Algorithmus berücksichtigt. Die von den Monitoren errechneten Indexwerte (s.u.) stellen keine physiologischen Parameter dar.

Der Alaris AEP™ Monitor (AAI-Monitor) und der Aspect 2000 BIS™ Monitor (BIS-Monitor) zeigen eine dimensionslose Zahl als Index für den elektrischen Aktivitätszustand des Gehirns an. Der Index reicht von 0 bis 100. Werte >90 zeigen den elektrischen Aktivitätszustand des Gehirns eines wachen, reaktionsfähigen Menschen an.

Werte, die auf 0 zugehen, stehen für die komplett erloschene hirnelektrische Aktivität. In der vorliegenden Studie wurde von einer ausreichenden Narkosetiefe für chirurgische Eingriffe im sog. Zielwertbereich der Indexskala ausgegangen (s. 2.3.1 Zielparameter für Gruppe A: A-line ARX Index, 2.3.2 Zielparameter für Gruppe B: Bispectral Index).

Für die Narkosesteuerung mit dem A-line ARX Index (AAI) und dem Bispectral Index (BIS) gilt, dass der Zielwertbereich des AAI (20-30) 10% und der Zielwertbereich des BIS (40-60) 20% der gesamten Skala der Indices ausmachen (Tabelle 3).

	Untere Grenze	Obere Grenze	% der gesamten Skala
AAI	20	30	10
BIS	40	60	20

Tabelle 3 **Anteil der Zielwertbereiche an der Gesamtskala.** Dargestellt sind die obere und untere Grenze der Zielwertbereiche des A-line ARX Index (AAI 20-30) und des Bispectral Index (BIS 40-60), sowie der Anteil der Zielwertbereiche an der gesamten Skala der Indices.

1.2.1 Bispectral Index

Der Bispectral Index (BIS) wird nach Analyse des Roh-EEG aus mehreren Subparametern berechnet, wobei der Hersteller die Gewichtung der Subparameter im Detail nicht komplett offen legt (Aspect Medical Systems, USA). Grundlage der Subparametergewichtung sind Datenbanken aus EEG-Aufzeichnungen und klinischen Informationen zur Narkosetiefe tausender Patienten. Diese Datenbank diente zur Entwicklung der Subparameter und ihrer Gewichtung in Bezug auf die klinischen Zeichen der Narkosetiefe [62]. Von Rampil wurde 1998 ein Teil der Subparameter veröffentlicht (Abbildung 2-A und Abbildung 2-B).

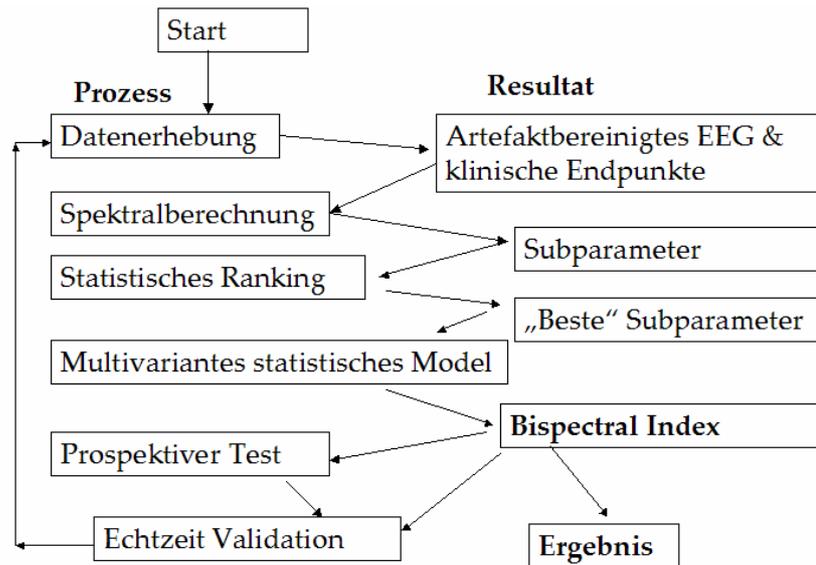


Abbildung 2-A Schema der Datenerhebung und Verrechnung für den Bispectral Index (BIS) (modifiziert nach [42]).

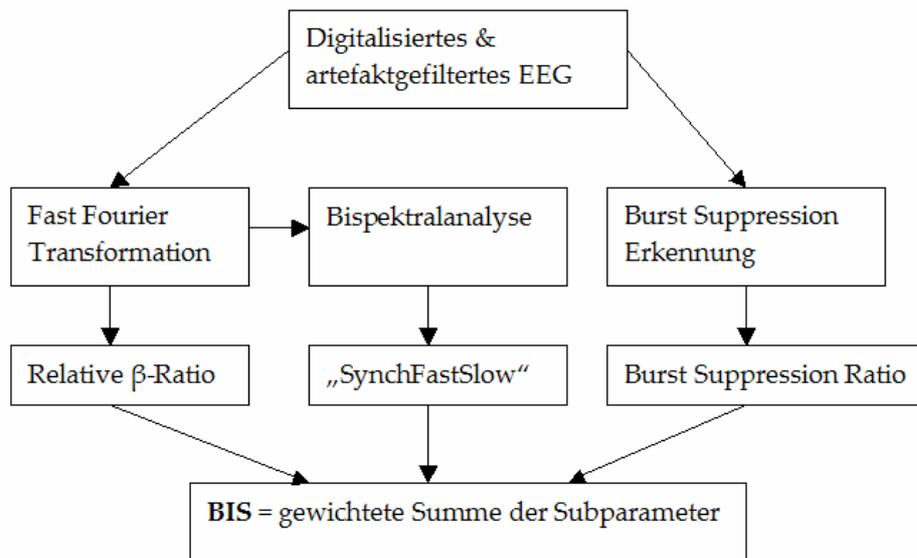


Abbildung 2-B Komponenten des Bispectral Index und ihre Verarbeitung (modifiziert nach [42]).

Für den BIS sind in mittlerweile über 500 Publikationen [z.B. 7, 12, 14, 16-18, 25, 32] z.T. hohe Korrelationen mit konzentrationsabhängigen Effekten der in der klinischen Routine verwendeten Anästhetika beschrieben worden. Eine Abschätzung der Sedierungstiefe ist z.B. unter Propofol, Isofluran [19, 20], Sevofluran [7] und Desfluran [58] möglich.

Außerdem wurden hohe Korrelationskoeffizienten des BIS mit klinischen Sedierungsparametern (observer's assessment of alertness/ sedation scale, OAA/S-Skala, s. auch 2.4.2 Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale) gezeigt [32, 18].

1.2.2 Evozierte Potentiale und A-line ARX Index

Evozierte Potentiale spiegeln die elektrische Aktivität des Gehirns, die durch Transmission und Verarbeitung peripherer sensorischer Reize entsteht. Generell wird angenommen, dass akustische Reize diejenigen sind, welche am wahrscheinlichsten in Allgemeinanästhesie wahrgenommen werden [53].

Akustisch evozierte Potentiale werden nach ihren Latenzzeiten in frühe (<10ms, im Hirnstamm generierte Potentiale (brainstem acoustic evoked potential, BAEP)), mittlere (10-50ms, middle latency acoustic evoked potential, MAEP) und späte (>50ms, late latency acoustic evoked potential LAEP) Komponenten unterschieden (Tabelle 4, [6]).

	Traditionell	Polarität und Latenz
Frühe Komponenten (BAEP)	I	P1
	II	P2
	III	P3
	IV	P4
	V	P5
	VI	P6
	VII	P7
Mittlere Komponenten (MAEP)	N0	N10
	P0	P12
	Na	N16
	Pa	P25
	Nb	N36
Späte Komponenten (LAEP)	Pb, P1	P50
	N1	N100
	P2	P200
	N2	N250
	P3	P300

Tabelle 4 **Übersicht über die traditionelle Bezeichnung der akustisch evozierten Potentiale (AEP) und der Bezeichnung nach Polaritäten (P= positiv, N= negativ) und Latenzen [6].**

BAEP unterliegen keinem Einfluss durch Anästhetika [63] und werden z.B. in der Diagnostik von Hirnstammfunktionen verwendet. Dagegen werden MAEP durch verschiedenste Anästhetika dosisabhängig unterdrückt (Abbildung 3, [6]).

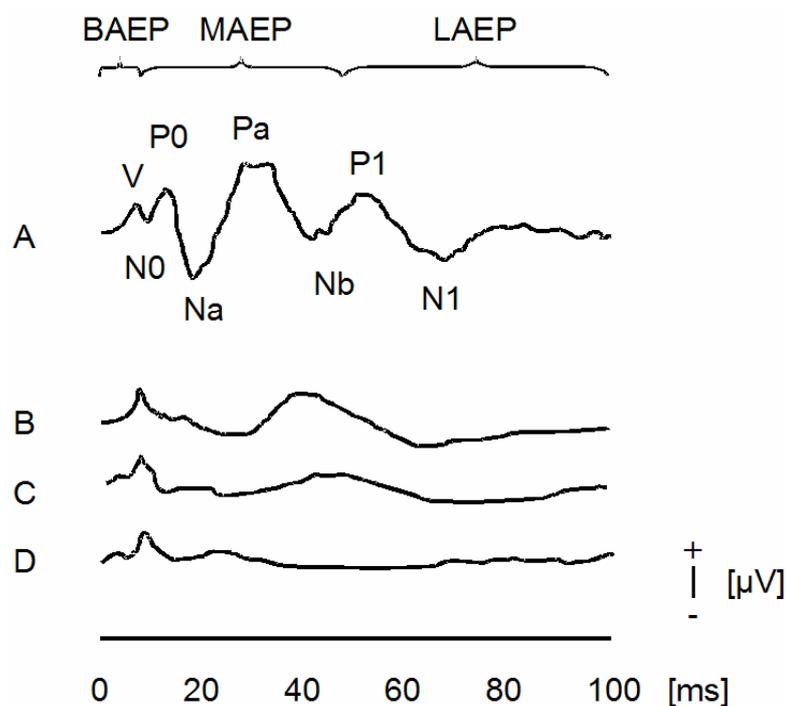


Abbildung 3 **Anästhetikaeffekte auf akustisch evozierte Potentiale (AEP)**. Abgebildet sind BAEP, MAEP und LAEP vor (A) und unter steigender Isoflurankonzentration (B, C und D). BAEP sind auch unter zunehmender Isoflurankonzentration stabil, MAEP zeigen dabei eine Zunahme der Latenzen und eine Reduktion der Amplituden. LAEP sind hingegen nach Isofluranzufuhr nicht mehr nachweisbar [6].

Es sind Zusammenhänge zwischen dem Verhalten der MAEP mit Wachzuständen während der Narkose und ebenso mit expliziten und impliziten Gedächtnisfunktionen nach Narkose beschrieben worden [53, 54]. Mehrere Autoren beschrieben, dass mit Hilfe von AEP die Unterscheidung des wachen (verbale und/ oder gezielte motorische Reaktion möglich) vom anästhesierten Zustand (keine verbale und/ oder gezielte motorische Reaktion) möglich ist [12, 16, 17].

Der erste kommerzielle Monitor, der die Informationen der akustisch evozierten Potentiale (AEP) verarbeitet [24], wurde 2001 in Deutschland eingeführt. Der Alaris AEP™ Monitor (AAI-Monitor) nutzt die Informationen der MAEP. Zur kontinuierlichen Darstellung der AEP wurde der sog. gleitende Mittelwert (moving time average, MTA) eingeführt. Nach der Mittelung von z.B. 256 Segmenten des EEG nach Stimulation (sweeps) wird mit jedem neu abgeleiteten sweep das jeweils zeitlich am weitesten Zurückliegende aus der Berechnung des Mittelwerts entfernt (AEP₂₅₆). Die abgeleiteten Veränderungen der AEP werden durch das sog. autoregressive Modell mit exogenem Input (autoregressive modelling with exogenous input, ARX) analysiert. Innerhalb von höchstens 6 Sekunden werden die AEP nach Artefaktkontrolle durch ARX in den A-line ARX Index (AAI) des Alaris AEP™ Monitors überführt (Abbildung 4).

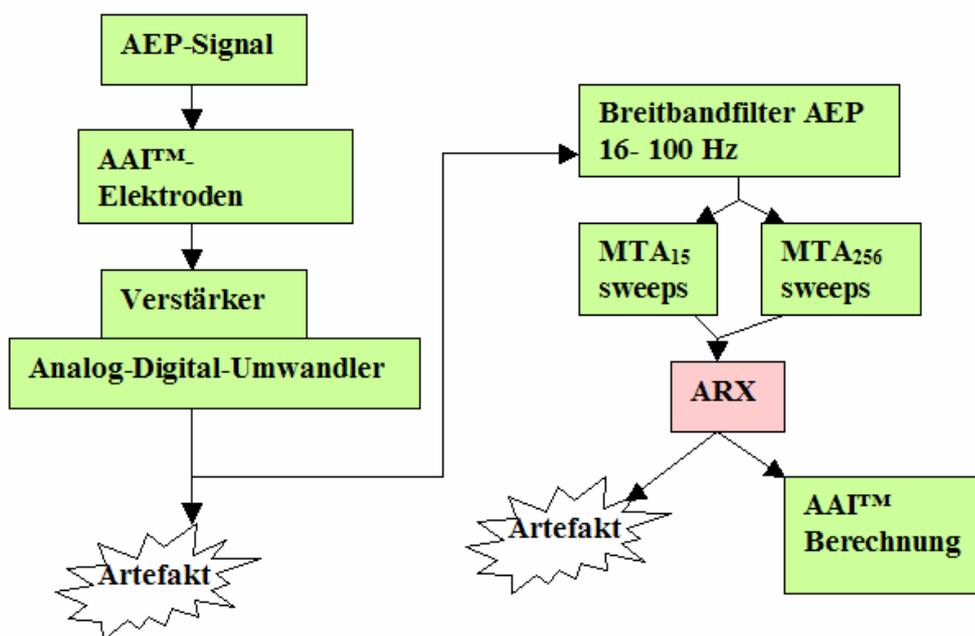


Abbildung 4 Signalverarbeitung der akustisch evozierten Potentiale (AEP) zum A-line ARX Index (AAI) [60]; MTA = moving time average, ARX = Autoregressives Modell mit exogenem Input.

Mit dem AAI ist es möglich, verschiedene Stufen der Sedierung durch Propofol [18, 30, 31, 60], Sevofluran [2, 31] und Midazolam [18] abzuschätzen.

1.3 Studienziel

Ziel der Studie war es, die Anwendbarkeit der EEG-Monitore Alaris AEP™ und Aspect 2000 BIS™ zur Steuerung der Narkosetiefe mit Desfluran zu prüfen.

Es wurde untersucht, inwieweit die Indices (A-line ARX Index, Bispectral Index) der EEG-Monitore vergleichbar sind. Die Indices sollten eine zuverlässige Unterscheidung zwischen wachen und anästhesierten Patienten ermöglichen. Zusätzlich sollte eine Narkosesteuerung anhand der Indices mit Einhaltung vordefinierter Zielwerte möglich sein.

Außerdem wurde die endexpiratorische Desflurankonzentration in Abhängigkeit von der Narkoseführung untersucht.

2 Material und Methoden

Die Studie ist Teil einer Multizenterstudie in Zusammenarbeit mit den Kliniken für Anästhesiologie der Universität Bonn, der Universität des Saarlandes, der Universität Frankfurt und des St. Marien-Hospitals Lünen.

2.1 Patientenkollektiv

Nach Zustimmung der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg und schriftlicher Einverständniserklärung wurden 45 Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit einer American Society of Anesthesiologists (ASA)-Klassifikation P1 oder P2 in die Studie eingeschlossen (ASA-Klassifikation, s. Tabelle 5).

Ausschlusskriterien waren kardiale, pulmonale oder vaskuläre Vorerkrankungen, chronische medikamentöse Therapien mit Einfluss auf das zentrale Nervensystem oder das kardiovaskuläre System, Schwerhörigkeit, Schwangerschaft, allergische Diathese sowie fiebrige Infekte zum Untersuchungszeitpunkt. Die Patienten unterzogen sich elektiven neurochirurgischen oder gynäkologischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie.

ASA-Klasse	Gesundheitszustand des Patienten (physical status = p)
P1	Keine Erkrankung
P2	Leichte Systemerkrankung
P3	Schwere Systemerkrankung mit Leistungseinschränkung
P4	Systemerkrankung mit schwerer Leistungsbeeinträchtigung, die ständig lebensbedrohlich ist
P5	Moribunder Patient, der voraussichtlich ohne Operation nicht überlebt
P6	Hirntoter Patient, der Organspender ist

Tabelle 5 **Klassifikation nach den Empfehlungen der American Society of Anesthesiologists (ASA 1963, aktualisiert 2006, modifiziert nach [1]).** Jeder Patient bei dem eine Notfalloperation durchgeführt wird, erhält hinter die ASA-Klasse ein „E“ (für emergency= Notfall).

2.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf

Zur Vorbereitung der Narkose erhielten alle Patienten am Vorabend als Prämedikation 30mg Flurazepam (Dalmadorm®, ICN Pharmaceuticals Germany GmbH, Deutschland) sowie 45 Minuten vor Einleitung der Narkose 7,5mg Midazolam (Dormicum®, Hoffmann-La Roche AG, Deutschland) per os. Für die intravenöse Medikamentenapplikation wurde nach örtlicher Betäubung der Haut mit Lidocain 1% (Lidocain Braun 1%, B. Braun, Melsungen AG, Deutschland) eine Venenverweilkanüle (TriCath In, Codan, Dänemark) in eine Vene des Unterarmes gelegt. Über Dreiwegehähne und Perfusorleitungen (B. Braun, Melsungen AG, Deutschland) wurde eine Perfusorpumpe (Perfusor Compact, B. Braun, Melsungen AG, Deutschland) für die Remifentanilapplikation angeschlossen. Es wurden die Ausgangswerte der Messdaten über fünf Minuten am wachen, mit geschlossenen Augen liegenden Patienten ermittelt (Phase I, vgl. Tabelle 6).

Alle Patienten erhielten das gleiche Anästhesieverfahren mit dem Opioid Remifentanil (Ultiva®, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Deutschland) als kontinuierliche analgetische Komponente und dem volatilen Anästhetikum Desfluran (Suprane®, BAXTER Deutschland GmbH, Deutschland) zur Aufrechterhaltung der sedativ hypnotischen Komponente.

Die Narkoseeinleitung begann nach drei Minuten Präoxygenierung mit 0,4µg/kg/min Remifentanil und 2mg/kg Propofol (Disoprivan® 1%, Astra Zeneca GmbH, Deutschland). Nach Bewusstseinsverlust erfolgte eine Maskenbeatmung. Für die endotracheale Intubation wurden die Patienten mit 0,1mg/kg Cis-Atracurium (Nimbex®, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Deutschland) relaxiert.

Direkt nach der Intubation wurde die Remifentanilzufuhr auf $0,2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ reduziert und konstant fortgeführt. Die endexpiratorische CO_2 -Konzentration (mmHg) wurde konstant zwischen 35 und 40 mmHg gehalten (Normocap, Fa. Datex, Finnland) (Phase II, vgl. Tabelle 6).

Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit $0,2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Remifentanil und einer endexpiratorischen Desfluranstartkonzentration von 3Vol% in 3l/min Sauerstoffluftgemisch ($F_{i\text{O}_2} = 0,3$). Damit wurde für alle Patienten bei stabiler Hämodynamik (MAD $>60\text{mmHg}$, HF 55-70 Schläge/min) eine ausreichende Narkosetiefe vor Beginn der chirurgischen Maßnahmen angenommen.

Desfluran wurde über den Desfluranverdampfer (TEC 6, Dräger Medical Deutschland GmbH, Deutschland) zugeführt. Die endexpiratorische Desfluranmessung (Vol%) erfolgte kontinuierlich über das Beatmungsgerät (Cicero EM, Dräger Medical Deutschland GmbH, Deutschland) und wurde fortlaufend überwacht (Phase III, vgl. Tabelle 6).

Je fünfzehn der insgesamt 45 Patienten wurden durch Randomisierung einer von drei Gruppen (A, B oder C) zugeordnet. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der angestrebten Zielparameter (s. 2.3 Zielparameter) für die Narkosesteuerung.

Die operative Phase IV reichte vom Hautschnitt bis zur Beendigung der operativen Maßnahmen. Die Messwerte (AAI, BIS, Standardmonitoring und endexpiratorische Gaskonzentrationen) der ersten fünf Minuten wurden minütlich registriert, um zeitnah Veränderungen durch den Hautschnitt (Schmerzreiz) erfassen zu können. Danach wurden die Messwerte in Abständen von fünf Minuten aufgezeichnet.

Zur postoperativen Schmerztherapie erhielten alle Patienten 20 Minuten vor dem erwarteten Operationsende eine 100ml Infusion (NaCl 0,9%) mit 25mg/kg Metamizol (Novalgin® 1g Injektionslösung, Aventis Pharma Deutschland GmbH, Deutschland) (Phase IV, vgl. Tabelle 6).

Mit dem Ende der Hautnaht wurde die Anästhetikaapplikation beendet. Phase V endete mit dem Zeitpunkt, zu dem der Patient wach, extubiert und in der Lage war seinen Namen zu nennen. Alle Patienten wurden im Operationssaal extubiert (Phase V, vgl. Tabelle 6).

Die gesamte Untersuchung (Phase I-V) wurde unter möglichst minimalen zusätzlichen Reizen (Abschirmung von Umgebungsgeräuschen) von elektrophysiologisch unerfahrenen Untersuchern (gleiche Ausgangsbedingungen, breite klinische Anwendbarkeit) durchgeführt. Die Untersucher sollten feste Zielvorgaben (s. 2.3 Zielparameter) bei der Narkosesteuerung einhalten.

<u>Studienphase</u>	<u>Bemerkungen</u>	<u>Monitoring</u>	<u>OAA/S</u>	<u>Messzeitpunkte</u>
Phase I Ausgangsphase	Ausgangswerte des wachen mit geschlossenen Augen liegenden Patienten	AAI, BIS, Standardmonitoring	x	Minütlich
Phase II Narkoseeinleitung	0,4µg/kg/min Remifentanyl, 2mg/kg Propofol	AAI, BIS, Standardmonitoring	x	Minütlich
Phase III Anästhesie ohne chirurgische Stimulation	Ausgangswerte des anästhesierten Patienten; 0,2µg/kg/min Remifentanyl, 3Vol% Desfluran bei FiO ₂ 0,3, Flow 3l/min	AAI, BIS, Standardmonitoring		Minütlich
Phase IV Anästhesie intraoperativ (Hautschnitt bis letzte Hautnaht)	Narkosesteuerung nach Zielparametern	AAI, BIS, Standardmonitoring		Alle 5 min
Phase V Narkoseausleitung	Stop Anästhetikaapplikation	AAI, BIS, Standardmonitoring	x	Minütlich

Tabelle 6 **Schema des Studienprotokolls.** Fünf Phasen bei der Durchführung einer Allgemeinanästhesie zur differenzierten Erhebung von Messdaten. Zu den Messzeitpunkten wurden jeweils die Werte von AAI, BIS, Standardmonitoring (EKG, HF, MAD und SpO₂, vgl. 2.4.1 Monitoring) und ab Intubation die endexpiratorischen Gaskonzentrationen (CO₂ und Desfluran) erfasst. Die Beurteilung des Patienten anhand der „observer’s assessment of alertness/sedation scale (OAA/S, vgl. 2.4.2 Observer’s Assessment of Alertness/Sedation Scale)“ erfolgte in Phase I, II und V.

2.3 Zielparameter

Für die Aufzeichnung der EEG-Parameter wurden der Alaris AEP™ Monitor (AAI-Monitor; Alaris Medical Systems Inc., USA) und der Aspect 2000 BIS™ Monitor (BIS-Monitor; Version XP Aspect Medical Systems Inc., USA) verwendet. Der AAI-Monitor zeichnete den A-line ARX Index (AAI) bzw. der BIS-Monitor den Bispectral Index (BIS) und die Spektrale Eckfrequenz (SEF) auf. Die EEG-Elektroden wurden nach Herstellerangaben platziert (Abbildung 5).

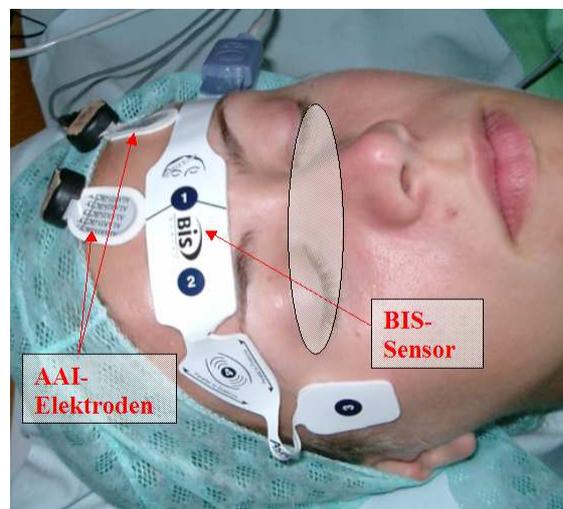


Abbildung 5 Beispiel für die Elektrodenplatzierung der AAI und BIS-Monitore. Nicht zu sehen ist die auf dem linken Mastoid befestigte AAI-Elektrode.

2.3.1 Zielparameter für Gruppe A: A-line ARX Index

In Gruppe A wurde die Desfluranzufuhr anhand des A-line ARX Index (AAI) gesteuert. Nach Herstellerangaben (Alaris AEP™ Monitor Geräteinformation, s. auch [24]) wird von einer adäquaten Narkosetiefe für chirurgische Eingriffe bei AAI-Werten <35 ausgegangen (Tabelle 7).

AAI	Klinischer Status
> 70	Nachlassen des Muskeltonus
35- 70	Blutdruckabfall, Verlust von Schutzreflexen
< 35	Keine Reaktion auf chirurgische Stimuli

Tabelle 7 **Zuordnung des AAI zu klinischen Kriterien** [24].

Als Zielwertbereich werden AAI-Werte von 20 bis 30 angestrebt. In Gruppe A wurde die Desfluranzufuhr unter Berücksichtigung allgemeiner klinischer Kriterien (s. auch Tabelle 8) anhand dieses Zielwertbereiches variiert. In den Gruppen B und C wurde der AAI ebenfalls aufgezeichnet, war aber für den Untersucher nicht einsehbar.

Zur Ableitung der Potentiale an der unbehaarten Stirn bzw. am Mastoid ist eine Minimierung des Hautwiderstandes notwendig. Daher wurde die Haut mit Präparationspapier (3M Dot™ Trace Prep, 2236, Healthcare, USA) bzw. einer Präparationscreme (Arbo-Prep Creme, Tyco Healthcare, Deutschland) und einem Desinfektionsspray (Cutasept Spray, Bode Chemie, Deutschland) behandelt. Es wurden drei Ag-AgCl-Elektroden (A-line™ Elektroden, Danmeter A/S, Dänemark) verwendet. Die Elektroden wurden entsprechend der Alaris AEP™ Monitor Geräteinformation positioniert. Die akustische Stimulation erfolgte über Kopfhörer mit denen ein bilaterales Klickgeräusch (9 Klicks/ sec) von 70 dB übermittelt wurde (Standardeinstellung vom Hersteller, [24]).

Kopfhörer und Elektroden wurden über ein sog. Patientenkabel mit dem AAI-Monitor verbunden. Die Impedanzen der Elektroden werden beim Anschalten des Monitors selbsttätig überprüft und sind auch beim Messvorgang durch den Untersucher überprüfbar (Abbildung 6). Die Impedanzen lagen allzeit unter 5kΩ.

Klinische Symptome	Interventionen		
	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Hypertonie +/- Tachykardie +/- Somatische Reaktionen	<ul style="list-style-type: none"> • AAI-Kontrolle, evtl. Anästhetikadosierung anpassen • AAI im Zielwertbereich → Remifentanil um je 0,05µg/kg/min erhöhen 	<ul style="list-style-type: none"> • BIS-Kontrolle, evtl. Anästhetikadosierung anpassen • BIS im Zielwertbereich → Remifentanil um je 0,05µg/kg/min erhöhen 	<ul style="list-style-type: none"> • Desfluran erhöhen um 0,5Vol% • ggf. zusätzlich Remifentanil erhöhen um 0,05µg/kg/min • ggf. Anästhetikadosierungen weiter im Wechsel erhöhen
Hypotonie	<ul style="list-style-type: none"> • Volumengabe (250ml Vollelektrolytlösung) • Akrinor 0,5ml • AAI-Kontrolle, ggf. Remifentanil um je 0,05µg/kg/min reduzieren 	<ul style="list-style-type: none"> • Volumengabe (250ml Vollelektrolytlösung) • Akrinor 0,5ml • BIS-Kontrolle, ggf. Remifentanil um je 0,05µg/kg/min reduzieren 	<ul style="list-style-type: none"> • Volumengabe (250ml Vollelektrolytlösung) • Akrinor 0,5ml • Desfluran reduzieren um 0,5Vol% • ggf. zusätzlich Remifentanil reduzieren um 0,05µg/kg/min • ggf. Anästhetikadosierungen weiter im Wechsel reduzieren
Bradykardie	<ul style="list-style-type: none"> • Atropin 0,25mg, bei Bedarf wiederholen 	<ul style="list-style-type: none"> • Atropin 0,25mg, bei Bedarf wiederholen 	<ul style="list-style-type: none"> • Atropin 0,25mg, bei Bedarf wiederholen

Tabelle 8 **Interventionen bei Hypertonie (Anstieg des systolischen Blutdrucks >25% des Ausgangswertes), Hypotonie (Abfall des systolischen Blutdrucks <25% des Ausgangswertes), Tachykardie (Herzfrequenz >90/min), Bradykardie (Herzfrequenz <45/min) oder somatischen Reaktionen (Tränenfluss, Schwitzen, Grimassieren, Bewegungen).** In Gruppe C durften dabei folgende Mindestdosierungen nicht unterschritten werden: endexpiratorische Desflurankonzentrationen von 2Vol% und Remifentanil 0,1µg/kg/min [Atropin: Atropinsulfat Braun 0,5mg, B. Braun, Melsungen AG, Deutschland; Akrinor: Akrinor®, 1ml enthält 5mg Theodrenalin und 100mg Cafedrin, AWD. pharma GmbH & Co. KG., Deutschland].

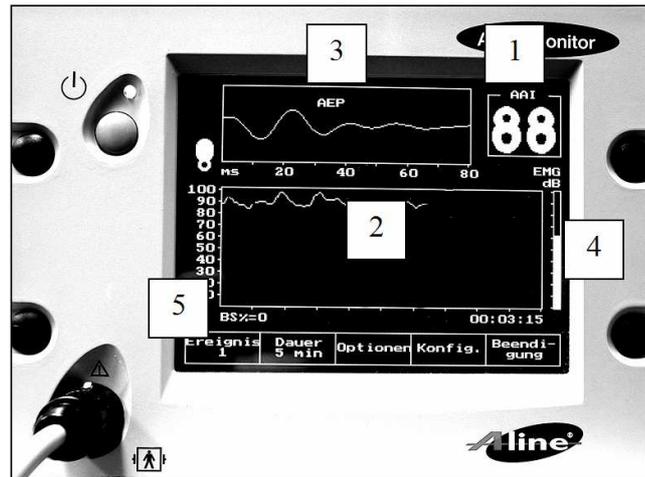


Abbildung 6 **Anzeigefenster des AAI-Monitors.** Gekennzeichnet sind der aktuelle A-line ARX Index (1) und sein Trendverlauf (2), die akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz (3), der Elektromyographiebalken (EMG- 4) und der Burst Suppression Indikator (BS%- 5). Der BS% gibt an, wie groß der Anteil von isoelektrischer EEG-Aktivität während der letzten 30 Sekunden ist. Ein BS%= 50 bedeutet, dass 50% der EEG-Aktivität der letzten 30 Sekunden isoelektrisch war [45].

2.3.2 Zielparameter für Gruppe B: Bispectral Index

In Gruppe B wurde die Desfluranzufuhr anhand des Bispectral Index (BIS) gesteuert. Für den BIS wurde nach Studienergebnissen [25] ein Zielwertbereich von 40-60 festgelegt (Abbildung 7).

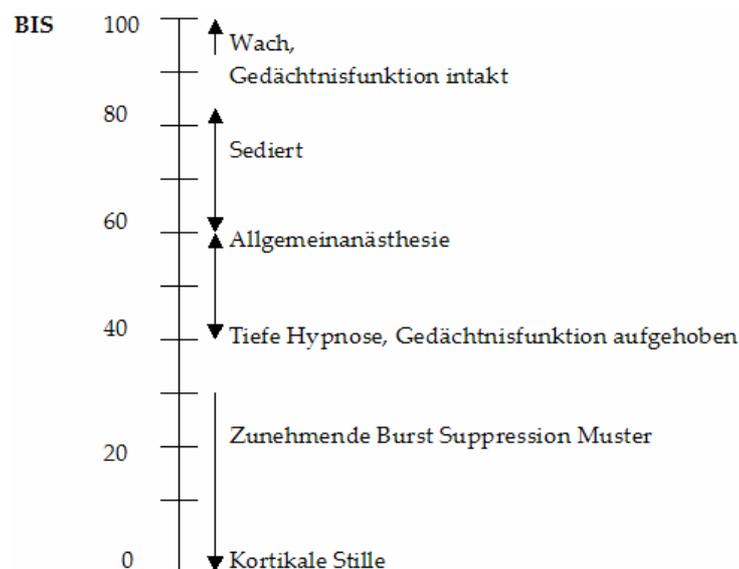


Abbildung 7 **Zuordnung von BIS-Bereichen zu klinischen Kriterien-** modifiziert nach [25].

In Gruppe B wurde die Desfluranzufuhr unter Berücksichtigung allgemeiner klinischer Kriterien (s. auch Tabelle 8) anhand dieses Zielwertbereichs variiert. In Gruppe A und in Gruppe C wurde der BIS ebenfalls aufgezeichnet, war aber für den Untersucher nicht einsehbar.

Die EEG Registrierung erfolgte über den BIS™ Quatro Sensor XP (Ag-AgCl Elektrode, Aspect Medical Systems Inc., USA), der zwei Mess-, eine Referenz- und eine „above eye element“-Elektrode in einem einzigen Klebestreifen enthält. Der Sensor wird gemäß Herstellerangaben direkt auf die Stirn geklebt (Abbildung 8).

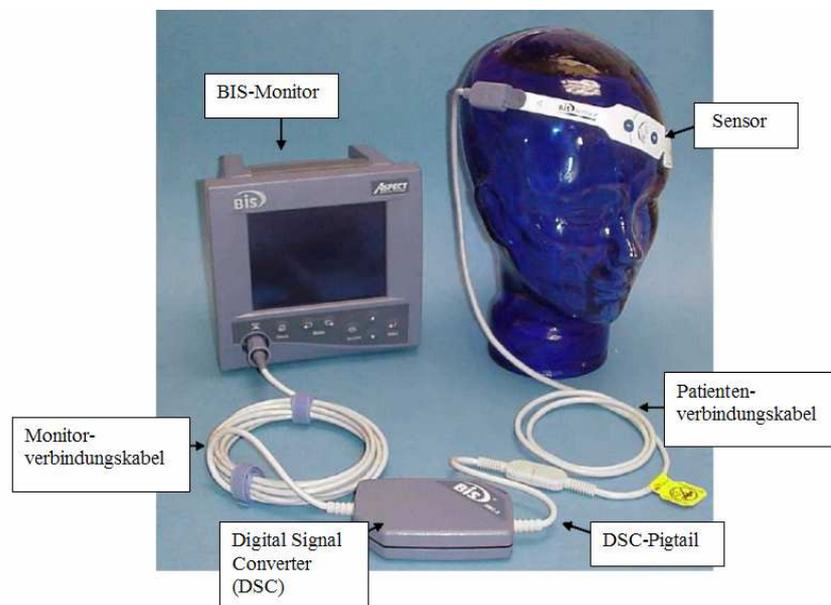


Abbildung 8 **BIS-Monitor mit Zubehör** (BIS-Manual, www.aspectms.com, Stand 29.03.2004). Zeitgleich mit der Trenddarstellung des BIS werden der Signalqualitätsindex (SQI), das Roh-EEG und das EMG vom BIS-Monitor angezeigt.

Bei Verbindung des Sensors mit dem Monitor wird selbsttätig eine Überprüfung der Impedanzen ausgelöst. Angestrebt werden Impedanzen mit Widerständen $< 5\text{k}\Omega$. Die Überprüfung endet ggf. mit einem Warnhinweis und der Aufforderung, die angegebenen Elektrodenpunkte im Streifen erneut zu befestigen (Abbildung 9).

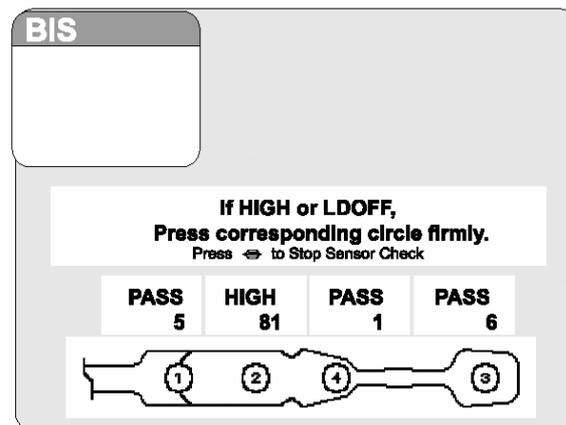


Abbildung 9 Impedanzencheck des BIS-Monitors (vgl. Abbildung 8).

2.3.3 Zielparameter für Gruppe C: Klinische Kriterien

In Gruppe C wurde die Desfluranzufuhr nach klinischen Parametern gesteuert. Hierzu zählten: Blutdruck, Herzfrequenz und somatische Reaktionen. AAI und BIS wurden aufgezeichnet, waren aber für den Untersucher nicht einsehbar.

Um den „Zielwertbereich“ der Gruppe C zu erreichen, galt es eine Hypo- und Hypertension, Brady- und Tachykardien, sowie somatische Reaktionen (u.a. Schwitzen, Tränenfluss) zu vermeiden (s. auch Tabelle 8). In Gruppe C wurde die Narkosetiefe über eine Veränderung der Desfluranzufuhr in Schritten von je 0,5Vol% variiert. Falls nötig konnte zusätzlich Remifentanyl um jeweils 0,05µg/kg/min verändert werden. Dabei durften folgende Mindestdosierungen nicht unterschritten werden: endexpiratorische Desflurankonzentrationen von 2Vol% und Remifentanyl 0,1µg/kg/min.

2.4 Begleitparameter

2.4.1 Monitoring

Als Standardmonitoring zur kontinuierlichen Narkoseüberwachung (Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) 1995, [29]) wurden die Herzfrequenz (HF- Schläge pro Minute), der mittlere arterielle Blutdruck (MAD- mmHg), das Elektrokardiogramm (EKG) und die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung (SpO₂- prozentual) konstant nichtinvasiv überwacht (Marquett, Hellige Medical Systems, USA).

Zur Dokumentation von AAI, BIS, Herzfrequenz, mittlerem arteriellen Blutdruck, endexpiratorischer CO₂-Konzentration, endexpiratorischer Desflurankonzentration, Remifentanylzufuhr und einmaligen Ereignissen, u.a. Verlust des Lidreflexes sowie In- und Extubation, erfolgte die zeitnahe Aufzeichnung in Studienprotokollen. Zusätzlich erfolgte eine simultane digitale Dokumentation der AAI- und BIS-Werte für die softwaregestützte Auswertung.

2.4.2 Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale

In Phase I und II (Narkoseeinleitung) und Phase V (Narkoseausleitung) (s. auch Tabelle 6, 2.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf) wurde die Bewusstseinslage der Patienten anhand der „observer's assessment of alertness/sedation scale (OOA/S-Skala)“ beurteilt (Tabelle 9).

5	Prompte Reaktion auf Ansprache in normaler Lautstärke
4	Lethargische Reaktion auf Ansprache in normaler Lautstärke
3	Reaktion nur nach lauter/ wiederholter Ansprache
2	Reaktion nur auf mildes Schütteln
1	Reaktion auf schmerzhaftes Kneifen
0	Keine Reaktion auf schmerzhaftes Kneifen

Tabelle 9 „**observer’s assessment of alertness/ sedation (OAA/S) scale**“. Skalierung der Reaktion von „5“ (prompte Reaktion auf Ansprache in normaler Lautstärke) bis „0“ (keine Reaktion auf schmerzhaftes Kneifen); modifiziert nach [10].

2.4.3 Postoperatives Interview

Postoperativ wurden die Patienten in halbstandardisierten Interviews nachbefragt. Mit der Nachbefragung der Patienten sollten postoperative Schmerzen, Muskelzittern, Übelkeit/ Erbrechen (postoperative nausea and/ or vomiting, PONV), intraoperative Wachzustände (Awareness) und die subjektive Zufriedenheit mit der Narkose erfasst werden. Unter Awareness wurde in der Nachbefragung intraoperative Gedächtnisbildung, die postoperativ explizit abrufbar war, verstanden.

Ferner wurden die Patienten zu ihrer ersten bewussten postoperativen Erinnerung an den Operationssaal, den Aufwachraum oder die Station befragt. Die Angaben zu Schmerzen, Muskelzittern, PONV und Zufriedenheit mit der Narkose wurden anhand einer visuellen Analogskala (VAS; 0 = nicht vorhanden, 10= sehr stark vorhanden) gemacht.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Softwarepaket SPSS (Version 9, SPSS Inc., Chicago, USA).

2.5.1 Gruppenvergleich

Für die Gruppen A, B und C wurden für die folgenden Parameter jeweils der Median, sowie die 25.- und 75.-Perzentile berechnet: Grösse (cm), Alter (Jahre), Gewicht (kg), Operationsdauer (min), Augen öffnen (min), Extubation (min), Namen nennen (min) und Übelkeit (VAS 0-10). Außerdem wurden die Gruppen hinsichtlich der Aufteilung der Patienten nach Geschlecht (w/ m) und nach Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA P1/ P2) miteinander verglichen.

Der Gruppenvergleich in Hinblick auf diese Parameter erfolgte mit dem nichtparametrischen Kruskal-WallisTest.

2.5.2 Validierung der Indices in Bezug auf die „observer’s assessment of alertness/ sedation scale (OAA/S-Skala)“

Zur Validierung der Indices (AAI und BIS), des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) und der Spektralen Eckfrequenz (SEF) in Bezug auf die OAA/S-Skala wurden die Stadien 5/4/3 (Reaktion auf Ansprache) gemeinsam dem Stadium 0 (keine Reaktion auf Schmerzreiz) gegenübergestellt. Die Stadien 1 und 2 wurden getestet, aber bei keinem Patienten im Rahmen der intravenösen Narkoseeinleitung als zutreffende Bewusstseinslage festgestellt. Die Stadien 1 und 2 wurden daher in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Alle Parameter (AAI, BIS, MAD und SEF) wurden in Hinblick auf ihre Vorhersagewahrscheinlichkeit mit der Prediction Probability (P_K) hin untersucht. Der P_K -Wert umfasst den Bereich von $P_K=0,5$ bis $P_K=1$. $P_K=0,5$ bedeutet, dass der untersuchte Index nur zufällig mit einer 50:50 Chance zwischen den Stadien unterscheidet. $P_K=1$ steht für eine perfekte Unterscheidung durch den Index [57].

2.5.3 Narkosesteuerung

Für den AAI und den BIS wurde der prozentuale Anteil der jeweiligen Zielwertbereiche an der Gesamtskala der Indices bestimmt. Für die Gruppen A, B und C wurde die Verteilung der AAI- und BIS-Werte in Phase III und IV (s. auch Tabelle 6, 2.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf) auf verschiedene Bereiche der Gesamtskala der Indices berechnet (AAI: >30, 20-30, <20, <10; BIS: >60, 40-60, <40, <30).

Für die Gruppen A, B und C wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen des AAI und des BIS in den letzten fünf Minuten der Phase III und den ersten sechzig Minuten der Phase IV errechnet (s. auch Tabelle 6, 2.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf).

2.5.4 Desflurankonzentration

Die Desflurankonzentration in Gruppe A, B und C wurde getrennt für Phase III und Phase IV (s. auch Tabelle 6, 2.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf) betrachtet. Für jede Gruppe wurden im Zeitverlauf jeweils Median, 25.- und 75.-Perzentile der Desflurankonzentration bestimmt.

Gruppenunterschiede der Desflurankonzentration wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test als overall-Test untersucht. Im Fall eines signifikanten Effektes wurden die Daten der einzelnen Gruppen post hoc mit dem Mann-Whitney U Test evaluiert. Zur Minimierung des alpha-Fehlers wurde eine Korrektur nach Bonferroni vorgenommen.

3 Ergebnisse

Die Datenanalyse der 45 in die Studie aufgenommenen Patienten konnten ohne Abweichungen vom Studienprotokoll vorgenommen werden. Die Untersuchungsabläufe erfolgten komplikationslos.

3.1 Gruppenvergleich

Die Gruppen A, B, und C wiesen hinsichtlich patientenspezifischer Größen (ASA-Klassifikation, Geschlecht, Alter, Gewicht, Körpergröße) und operationsbezogener Größen (Operationsdauer, Zeitraum bis zum Augen öffnen/ Extubieren/ Namen nennen, postoperativer Übelkeit/ Erbrechen) keine signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 10).

Kein Patient beschrieb in der postoperativen Nachbefragung explizite Erinnerungen an die Operation.

	Gruppe A			Gruppe B			Gruppe C			Kruskal- Wallis Test		
	Median	75%	25%	Median	75%	25%	Median	75%	25%	Chi-Square	Df	Asymp. Sig.
ASA (P1/ P2)		(3/ 12)		(7/ 8)		(4/ 11)				2,81	3	0,422
Geschlecht (w/m)		(10/ 5)		(6/ 9)		(7/ 8)				2,26	2	0,32
Alter	51	58	42	45	54	37	50	59	36	1,46	3	0,692
Gewicht (kg)	75	84	64	80	89	64	74	78	69	3,33	3	0,343
Grösse (cm)	174	180	165	178	186	166	170	178	168	2,76	3	0,430
OP-Dauer (min)	95	118	70	80	133	70	115	138	78	1,09	3	0,779
Augen auf (min)	6	7	5	6	7	4	5	7	4	4,05	3	0,256
Extubation (min)	7	8	6	6	8	5	6	8	4	4,66	3	0,199
Namen nennen (min)	8	10	7	7	10	7	7	9	5	4,35	3	0,266
Übelkeit (0-10)	0	2	0	0	0	0	2	3	0	6,17	3	0,103

Tabelle 10 **Gruppenvergleich**. Angaben zu Klassifikation nach der American Society of Anesthesiologists (ASA), Geschlecht, Alter, Gewicht, Grösse, Operationsdauer und Zeiten bis zum Augen öffnen, bis zur Extubation und bis zum Namen nennen, sowie zum Auftreten von postoperativer Übelkeit. Angegeben sind für die Gruppe A (AAI), B (BIS) und C (klinische Kriterien) jeweils die Medianwerte sowie die 75. und 25. Perzentilen. Für die genannten Parameter sind die Ergebnisse des Kruskal-Wallis Tests dargestellt.

3.2 Fallbeispiel: Narkosesteuerung nach A-line ARX Index

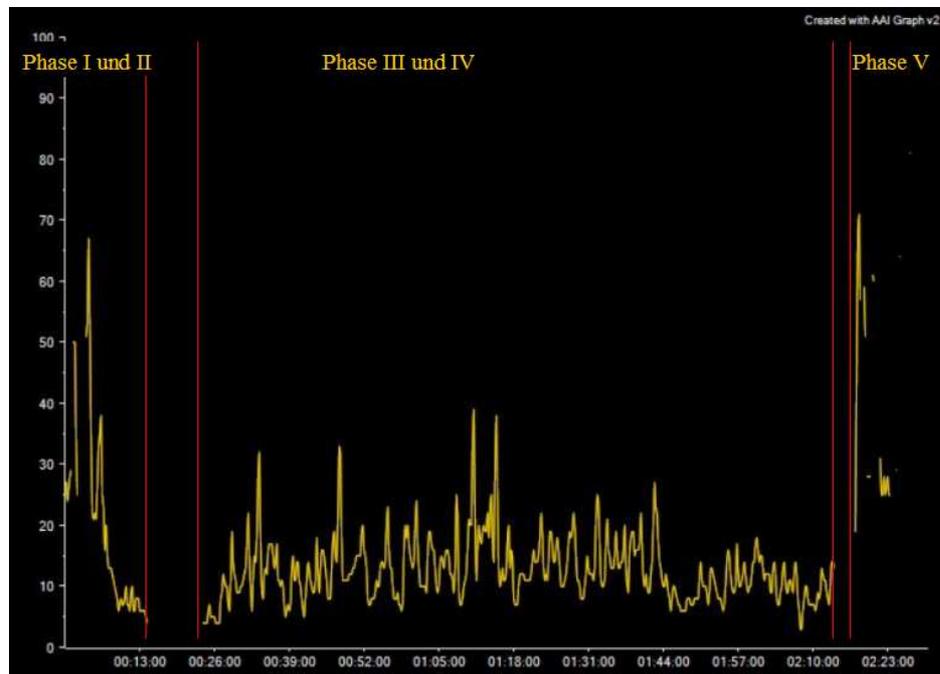


Abbildung 10 **Verlauf des A-line ARX Index (AAI) eines Patienten aus Gruppe A.** Aufgetragen sind die AAI-Werte (AAI: gelb) für die Phasen I-V (s. Tabelle 6, 2.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf). Zeitlücken der AAI-Werte zwischen den roten Markierungen sind durch Umlagerungsvorgänge am Patienten bei der Vorbereitung zur Operation bedingt.

Die Abbildung 10 zeigt den typischen Verlauf der Werte des A-line ARX Index (AAI) bei einem Patienten aus Gruppe A. Vor der Narkoseeinleitung (Phase I) liegt der AAI bei 70 und fällt mit der Einleitung der Narkose (Phase II) auf Werte unter 10 ab. Im anästhesierten Zustand (Phase III und IV) werden wechselnde AAI-Werte zwischen 5 und 35 erreicht (Zielwertbereich AAI: 20-30). Im Verlauf der Narkoseausleitung (Phase V) steigen die AAI-Werte wieder auf 70 an.

3.3 Validierung der Indices in Bezug auf die „observer’s assessment of alertness/ sedation scale (OAA/S-Skala)“

Während der Ausgangsphase und der Narkoseeinleitung (Phase I und II) trennten die vier untersuchten Parameter A-line ARX Index (AAI), Bispectral Index (BIS), mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) und Spektrale Eckfrequenz (SEF) die Bewusstseinszustände „Reaktion auf Ansprache“ (Stadien 5/4/3 der OAA/S-Skala, vgl. 2.4.2 Observer’s Assessment of Alertness/Sedation Scale) und „keine Reaktion auf Schmerzreiz“ (Stadium 0 der OAA/S-Skala) mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit (P_K) von $P_K \geq 0,9$, d.h. mit einer Wahrscheinlichkeit $\geq 90\%$ wird der Unterschied erkannt (Tabelle 11).

	Ausgangsphase u. Narkoseeinleitung (Phase I/ II)		Narkoseausleitung (Phase V)		Zusammen (Phasen I/ II/ V)	
	P_K	SE	P_K	SE	P_K	SE
AAI	0,93	0,01	0,70	0,05	0,90	0,01
BIS	0,94	0,01	0,75	0,05	0,92	0,01
MAD	0,94	0,01	0,80	0,05	0,83	0,03
SEF	0,90	0,01	0,66	0,06	0,87	0,01

Tabelle 11 Vorhersagewahrscheinlichkeit (Prediction Probability - P_K) und entsprechender standard error (SE) von A-line ARX Index (AAI), Bispectral Index (BIS), mittlerem arteriellen Blutdruck (MAD) und Spektraler Eckfrequenz (SEF) für die „observer’s assessment of alertness/ sedation scale (OAA/S-Skala, s. auch 2.4.2 Observer’s Assessment of Alertness/Sedation Scale)“ in Phase I, II und V (s. auch Tabelle 6, 2.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf). Dargestellt sind für AAI, BIS, MAD und SEF die P_K -Werte für die Trennung der zusammengefassten Stadien 5/4/3 (Reaktion auf Ansprache) vom Stadium 0 (keine Reaktion auf Schmerzreiz) der OAA/S-Skala in Phase I und II, in Phase V und in Phase I, II und V zusammen.

Bei den EEG-Parametern stellen sich die BIS- und AAI-Werte der Stadien 5/4/3 gegenüber dem Stadium 0 am deutlichsten überschneidungsfrei dar (Abbildung 11). Die Stadien 1 und 2 wurden getestet, aber wie bereits in 2.5.2 erwähnt bei keinem Patienten als zutreffende Bewusstseinslage festgestellt. Alle Stadien werden bei Narkoseein- und -ausleitung sprunghaft durchlaufen, so dass teilweise nur die Endpunkte der Skala (Stadium 0 bzw. Stadium 5) in Bezug auf einzelne Parameter erfasst wurden. Die Stadien 1 und 2 wurden daher in der Auswertung nicht berücksichtigt.

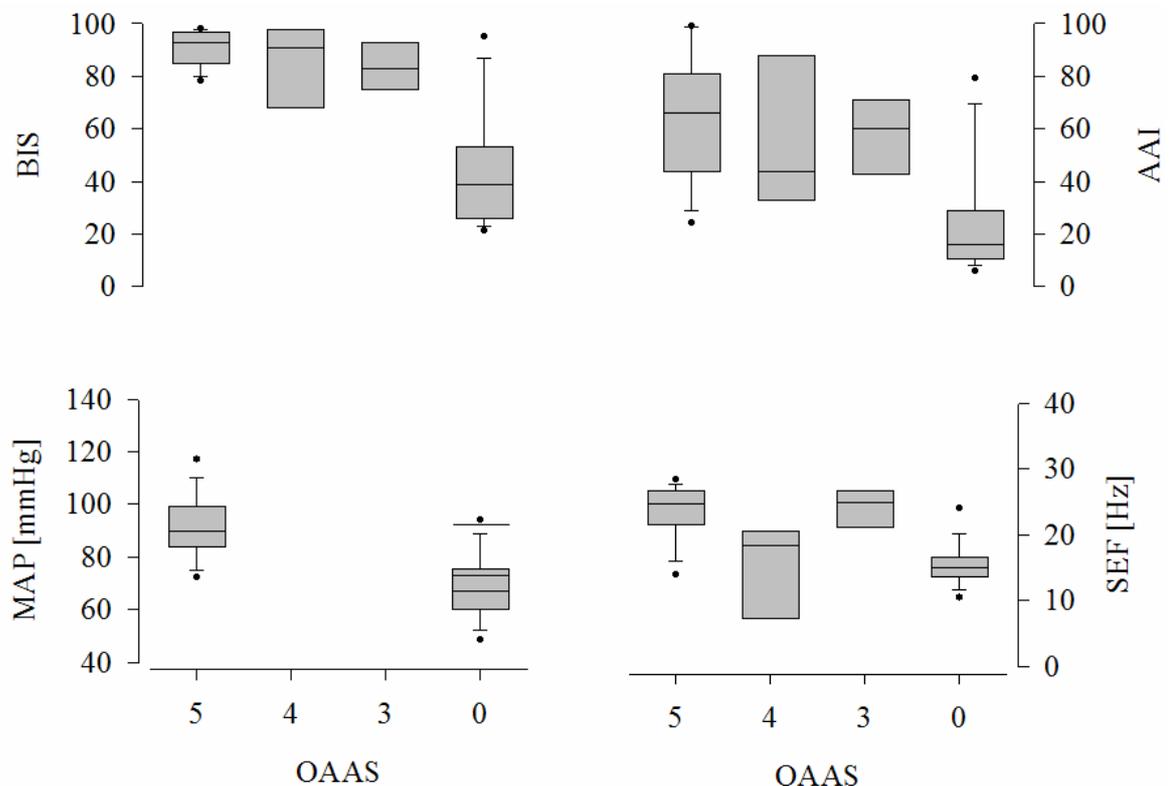


Abbildung 11 **A-line ARX Index (AAI), Bispectral Index (BIS), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) und Spektrale Eckfrequenz (SEF) in Bezug auf die OAA/S-Skala** (s. auch 2.4.2 Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale). Angegeben sind Daten der Ausgangsphase und der Narkoseeinleitung (Phase I und II, s. auch Tabelle 6, 2.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf). Dargestellt sind jeweils Median, 25.- und 75.-Perzentile, sowie Maximal- und Minimalwert für die einzelnen Stadien, sog. „box plot“-Darstellung. Die Stadien 5/4/3 (Reaktion des Patienten auf Ansprache) werden dem Stadium 0 (keine Reaktion auf Schmerzreiz) der OAA/S-Skala gegenübergestellt (vgl. Tabelle 11).

In der Narkoseausleitung (Phase V) erreichte keiner der Parameter eine Vorhersagewahrscheinlichkeit $P_K \geq 0,9$ zur Trennung der Bewusstseinszustände „Reaktion auf Ansprache“ (Stadien 5/4/3) und „keine Reaktion auf Schmerzreiz“ (Stadium 0) (Tabelle 11).

Bei allen vier Parametern zeigen sich Überschneidungen auf dem Niveau der Bewusstseinsstadien „Reaktion auf Ansprache“ (Stadien 5/4 verfügbar) gegenüber „keine Reaktion auf Schmerzreiz“ (Stadium 0) (Abbildung 12). Dies resultierte in P_K -Werten von 0,70 für den AAI und 0,75 für den BIS. MAD erreichte mit P_K 0,80 die höchste Vorhersagewahrscheinlichkeit in dieser Phase.

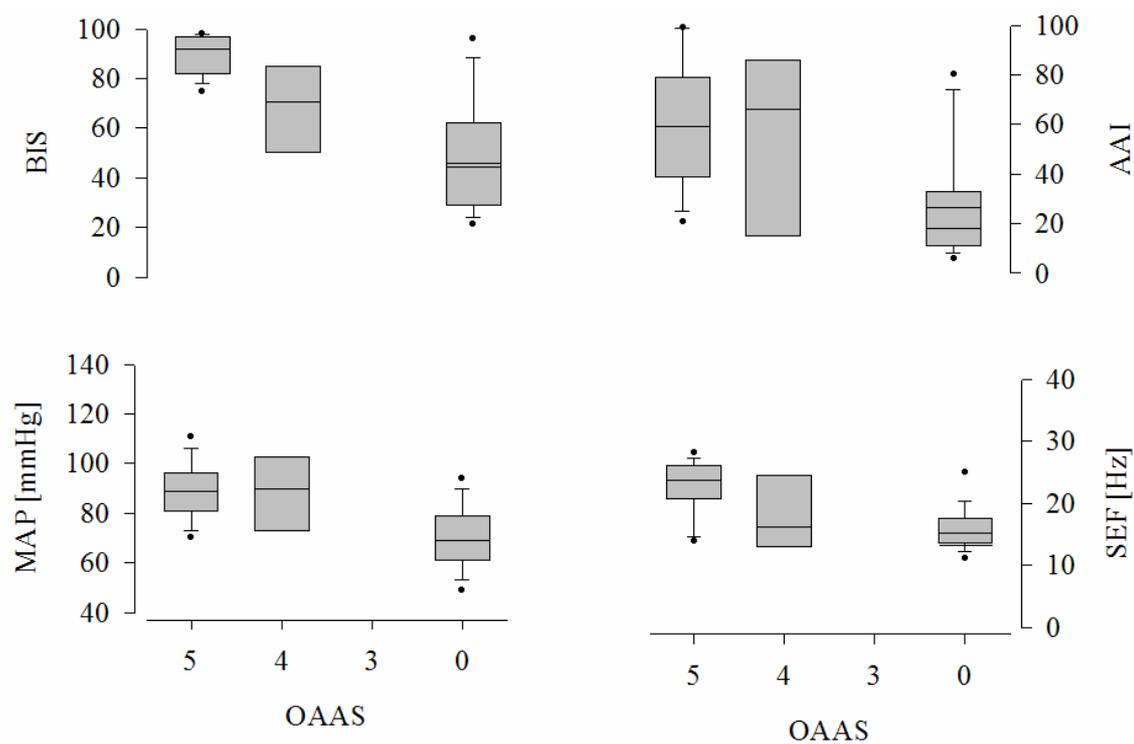


Abbildung 12 **Bispectral Index (BIS), A-line ARX Index (AAI), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) und Spektrale Eckfrequenz (SEF) in Bezug auf die OAA/S-Skala** (s. auch 2.4.2 Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale). Angegeben sind Daten der Narkoseausleitung (Phase V, s. auch Tabelle 6, 2.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf). Dargestellt sind jeweils Median, 25.- und 75.-Perzentile, sowie Maximal- und Minimalwert für die einzelnen Stadien, sog. „box plot“-Darstellung. Kein Parameter unterscheidet zwischen dem Stadium 0 (keine Reaktion auf Schmerzreiz) und den Stadien 4/5 (Reaktion des Patienten auf Ansprache) der OAA/S-Skala (vgl. Tabelle 11).

Für die OAA/S-Werte der Narkoseein- und -ausleitung (Phase I, II und V) ergaben sich lediglich für AAI und BIS P_K -Werte $\geq 0,9$ (Tabelle 11 und Abbildung 13).

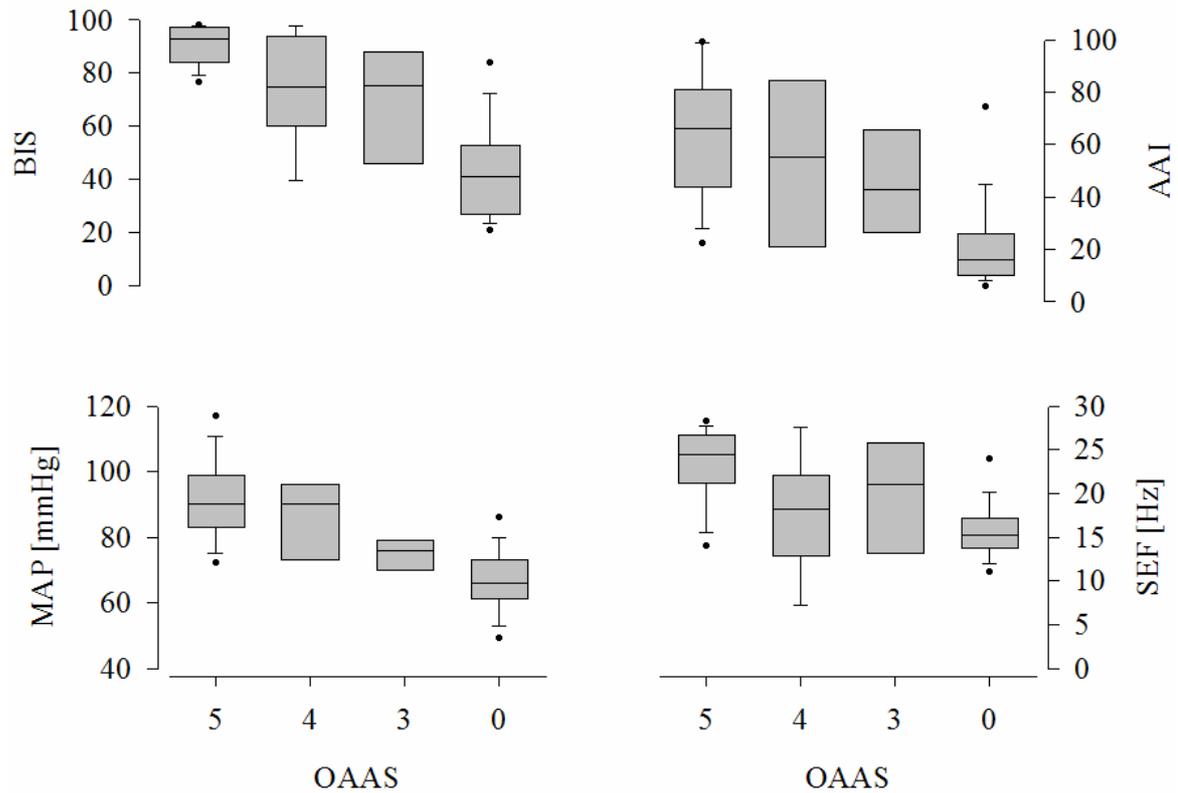


Abbildung 13 **Bispectral Index (BIS), A-line ARX Index (AAI), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) und Spektrale Eckfrequenz (SEF) in Bezug auf die OAA/S-Skala** (s. auch 2.4.2 Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale). Angegeben sind Daten der Ausgangsphase, der Narkoseeinleitung und der Narkoseausleitung (Phase I, Phase II und Phase V, s. auch Tabelle 6, 2.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf). Dargestellt sind jeweils Median, 25.- und 75.-Perzentile, sowie Maximal- und Minimalwert für die einzelnen Stadien, sog. „box plot“-Darstellung. Die Stadien 5/4/3 (Reaktion des Patienten auf Ansprache) werden dem Stadium 0 (keine Reaktion auf Schmerzreiz) der OAA/S-Skala gegenübergestellt (vgl. Tabelle 11).

3.4 Narkosesteuerung nach Zielparametern

3.4.1 Gruppe A- Narkosesteuerung nach AAI

Abbildung 14 zeigt die Gruppendaten (AAI, BIS und endexpiratorische Desflurankonzentration) bei der AAI-gesteuerten Narkoseführung. Der Zielwertbereich des AAI von 20-30 wurde im Mittel unterschritten. Während der Narkosesteuerung nach dem AAI lagen die Mittelwerte für den BIS zu allen Messzeitpunkten im Zielwertbereich (BIS 40-60). Tabelle 12 gibt für Gruppe A die Anteile an den erreichten AAI- und BIS-Werten an.

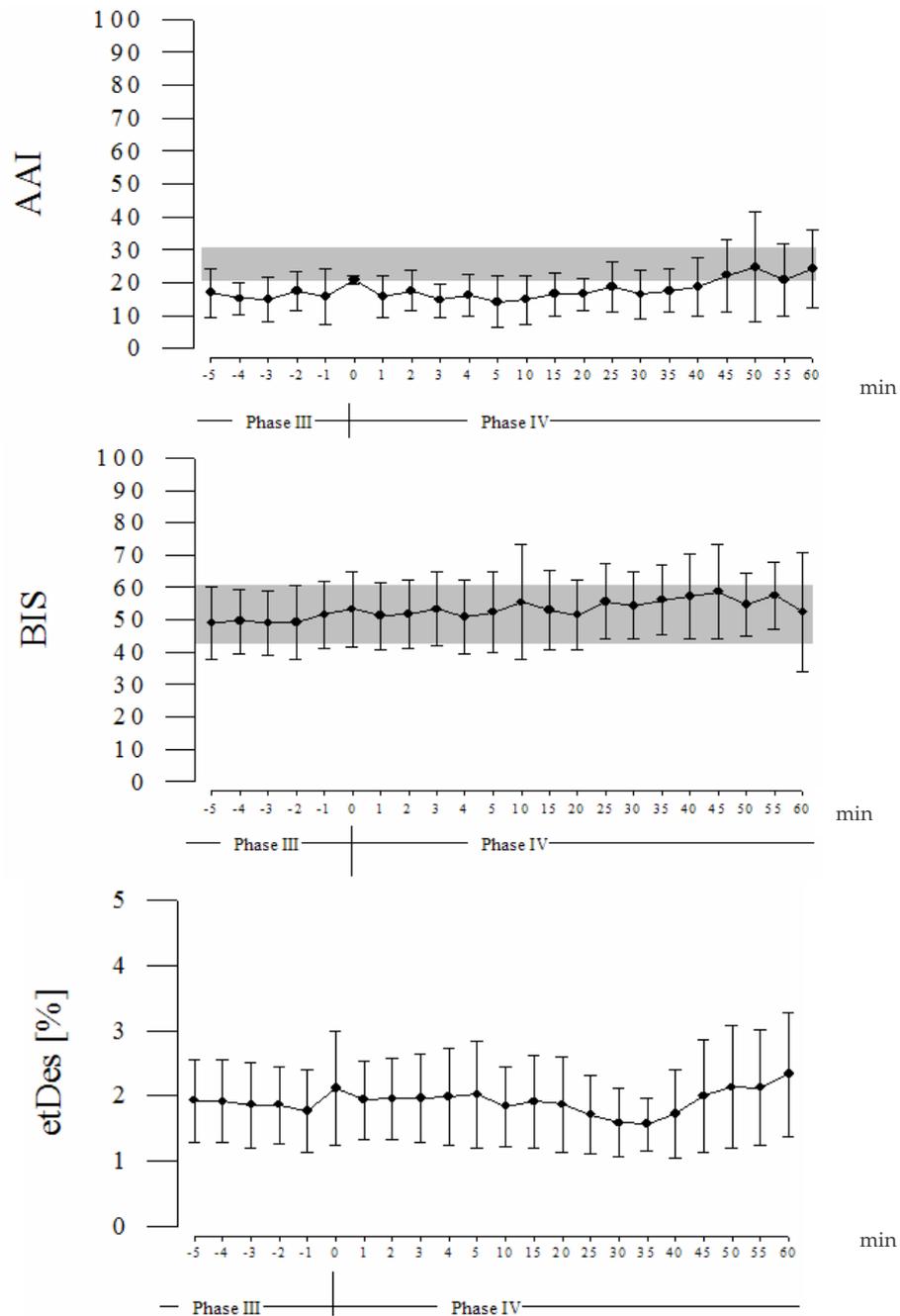


Abbildung 14 **Gruppe A – Narkosesteuerung nach AAI.** Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen des A-line ARX Index (AAI: Zielparameter), des Bispectral Index (BIS: geblindet) und der endexpiratorischen Desflurankonzentration (etDes [%]). Dabei sind die Zielwertbereiche des AAI (20-30) und des BIS (40-60) grau hinterlegt. Die X-Achse bezeichnet die Ausgangswerte in Narkose ohne chirurgische Stimulation (Phase III) und die ersten sechzig Minuten intraoperativ (Phase IV) (s. auch Tabelle 6, 2.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf).

	Gruppe A				Gruppe B				Gruppe C			
	Phase III		Phase IV		Phase III		Phase IV		Phase III		Phase IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AAI insgesamt	73		348		70		373		70		355	
AAI optimal (20-30)	16	22	87	25	10	14	66	18	5	7	63	18
AAI >30	2	3	27	8	1	1	20	5	0	0	64	18
AAI ≥10 <20	41	56	186	54	42	60	200	54	36	51	148	42
AAI <10	14	19	48	14	17	24	87	23	29	41	80	23
BIS insgesamt	75		373		74		385		117		373	
BIS optimal (40-60)	55	73	264	71	45	61	307	80	52	44	213	57
BIS >60	8	11	80	21	3	4	47	12	10	9	85	23
BIS ≥30 <40	12	16	29	8	24	32	31	8	47	40	60	16
BIS <30	0	0	0	0	2	3	0	0	8	7	15	4

Tabelle 12 **Verteilung der AAI- und BIS- Werte in Gruppe A,B und C.** Es sind die Verteilungen des A-line ARX Index (AAI) und des Bispectral Index (BIS) auf den jeweiligen Zielwertbereich sowie auf weitere Teilbereiche der Gesamtskalen in Phase III und IV (s. auch Tabelle 6, 2.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf) dargestellt (n= Anzahl der Messzeitpunkte).

3.4.2 Gruppe B – Narkosesteuerung nach BIS

Bei der Narkosesteuerung nach dem BIS lagen die Mittelwerte allzeit im Zielwertbereich von 40-60 (Abbildung 15). Die gleichzeitig aufgezeichneten AAI-Werte lagen hierbei überwiegend unterhalb des Zielwertbereichs (AAI 20-30). Die Anteile der erreichten BIS- und AAI- Werte zeigt Tabelle 12.

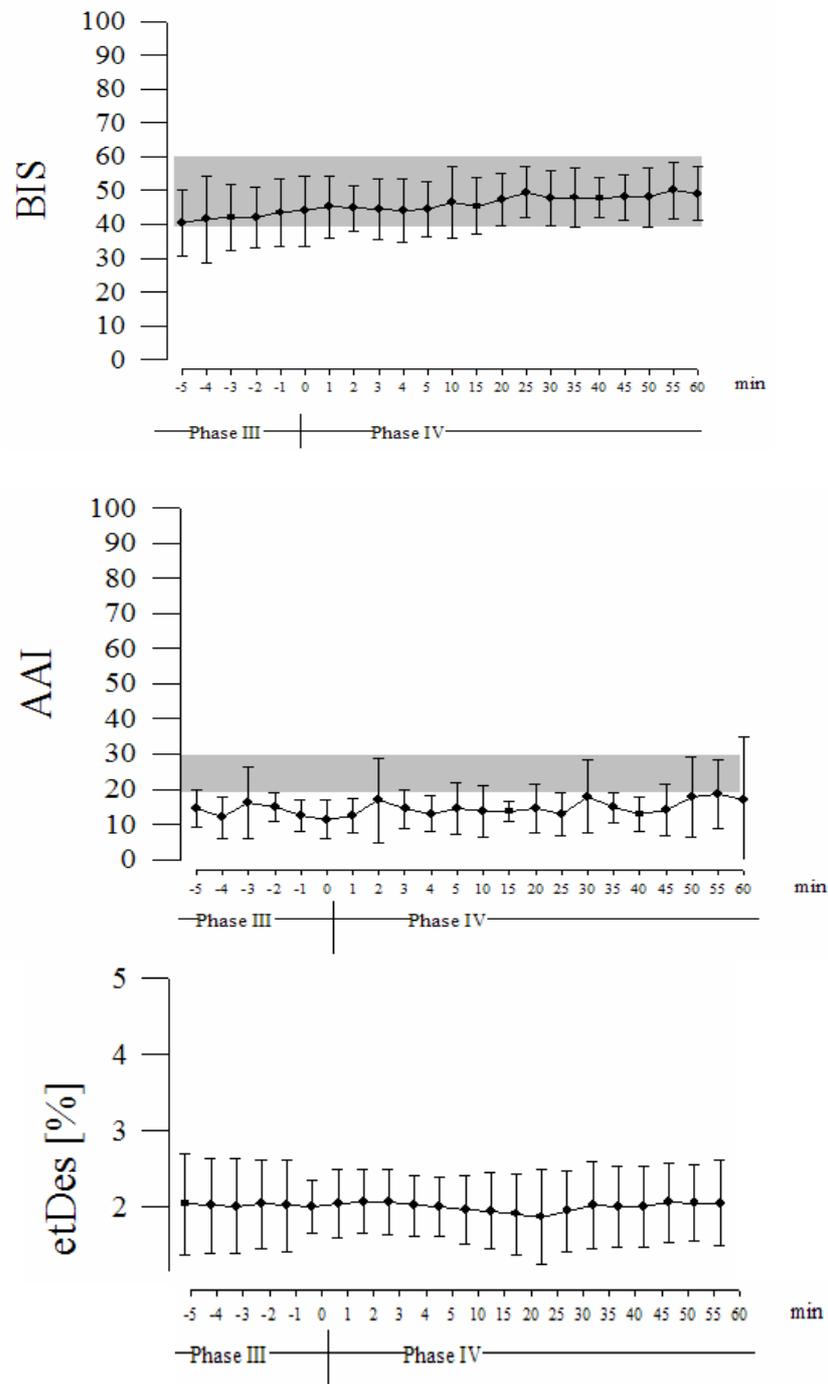


Abbildung 15 **Gruppe B – Narkosesteuerung nach BIS.** Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen des Bispectral Index (BIS: Zielparame-ter), des A-line ARX Index (AAI: geblindet) und der endexpiratorischen Desflurankonzentration (etDes [%]). Dabei sind die Zielwertbereiche des BIS (40-60) und des AAI (20-30) grau hinterlegt. Angegeben sind die Ausgangswerte in Narkose ohne chirurgische Stimulation (Phase III) und in den ersten sechzig Minuten intraoperativ (Phase IV) (s. auch Tabelle 6, 2.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf).

3.4.3 Gruppe C – Narkosesteuerung nach klinischen Kriterien

Abbildung 16 zeigt die Narkosesteuerung nach klinischen Kriterien (s. auch 2.3.3 Zielparame-ter für Gruppe C: Klinische Kriterien). Die endexpiratorische Desflurankonzentration wird den verblindet aufgezeichneten Indices gegenübergestellt. Der Zielwertbereich (20-30) des A-line ARX Index (AAI) wurde zu 18% erreicht. Der Zielwertbereich (40-60) des Bispectral Index (BIS) wurde zu 57% erreicht (Tabelle 12).

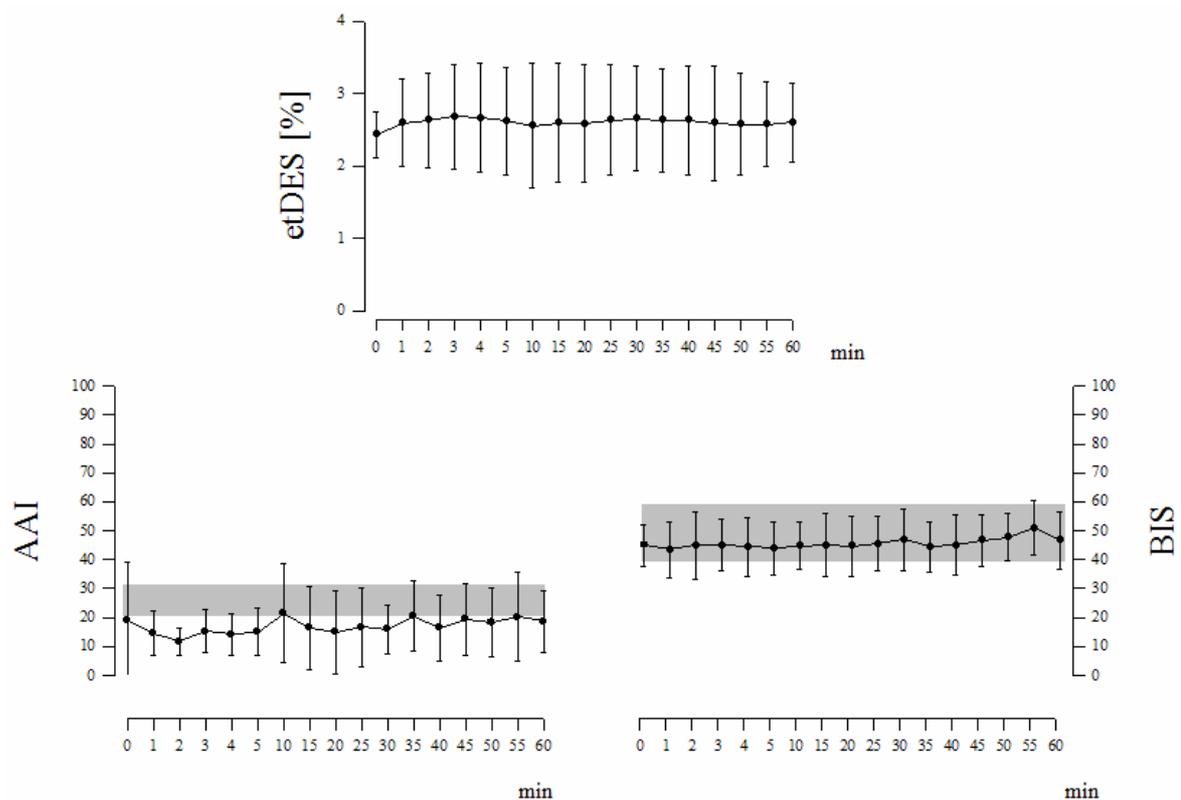


Abbildung 16 **Gruppe C - Narkosesteuerung nach klinischen Kriterien.** Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der endexpiratorischen Desflurankonzentration (etDes [%]), des geblindeten A-line ARX Index (AAI) und des geblindeten Bispectral Index (BIS) in Phase IV (operative Phase, s. auch Tabelle 6, 2.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf). Dabei sind die Zielwertbereiche der Indices grau hinterlegt (AAI: 20-30, BIS: 40-60).

3.5 Desflurankonzentration

Die Gruppen A, B und C wiesen in Phase III und IV (Anästhesie ohne bzw. mit chirurgischer Stimulation, s. Tabelle 6, 2.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf) höchst signifikant unterschiedliche Medianwerte für die endexpiratorische Desflurankonzentration auf (Tabelle 13-A Medianwerte der endexpiratorischen Desflurankonzentration und Tabelle 13-B Kruskal-Wallis Test).

In Phase III wurde in Gruppe A (Narkosesteuerung nach AAI) eine mit 1,6 Vol% hoch signifikant niedrigere mediane endexpiratorische Desflurankonzentration ermittelt als in Gruppe C (Narkosesteuerung nach klinische Kriterien) mit 2,4 Vol%. Kein signifikanter Unterschied bestand in der Desflurankonzentration der Gruppe B (Narkosesteuerung nach BIS) gegen über der Gruppe A sowie gegenüber der Gruppe C (Tabelle 13).

In Phase IV unterschieden sich die Medianwerte für die endexpiratorische Desflurankonzentration in den Gruppen A und B hoch signifikant. Gruppe A wies mit 1,8 Vol% die niedrigste endexpiratorische Desflurankonzentration in allen drei Gruppen auf. Für Gruppe B wurde eine mediane endexpiratorische Desflurankonzentration von 2,5 Vol% ermittelt. Gruppe C erreichte mit 2,7 Vol% die höchste endexpiratorische Desflurankonzentration auf (Tabelle 13). Die Medianwerte für die endexpiratorische Desflurankonzentration der Gruppen A und C bzw. der Gruppen B und C zeigten höchst signifikante Unterschiede (Tabelle 13-C Mann-Whitney U Test).

	Phase III				Phase IV			
	n	Median (Vol%)	75%	25%	n	Median (Vol%)	75%	25%
Gruppe A (AAI)	73	1,6	1,8	1,4	348	1,8	2,4	1,5
Gruppe B (BIS)	70	2,5	2,7	1,4	373	2,3	2,5	1,9
Gruppe C (Klinik)	70	2,4	2,7	2,2	355	2,7	2,9	2,3

Tabelle 13-A **Desflurankonzentration (Vol%) in Phase III und IV** (s. Tabelle 6, 2.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf). Medianwerte und Perzentilen der endexpiratorischen Desflurankonzentration der Gruppen A, B und C (n= Anzahl der Messzeitpunkte).

<u>Kruskal-Wallis Test</u>		
	Phase III	Phase IV
Chi-Square	58,8	636,9
Df	3	3
Asymp. Sig.	0,000	0,000

Tabelle 13-B **Desflurankonzentration (Vol%) in Phase III und IV** (s. Tabelle 6, 2.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf). Unterschiede der Medianwerte der endexpiratorischen Desflurankonzentration der Gruppen A, B und C im Kruskal-Wallis Test.

<u>Mann-Whitney U Test</u>		
	Phase III	Phase IV
Gruppe A vs. Gruppe B (AAI vs. BIS)		
Z	-1,9	-3,6
Sig.	0,396	0,002
Gruppe B vs. Gruppe C (BIS vs. Klinik)		
Z	-0,5	-9,1
Sig.	3,727	0,000
Gruppe A vs. Gruppe C (AAI vs. Klinik)		
Z	-3,6	-7,3
Sig.	0,002	0,000

Tabelle 13-C **Desflurankonzentration (Vol%) in Phase III und IV** (s. Tabelle 6, 2.2 Studiendesign und Untersuchungsablauf). Paarweise Unterschiede der Medianwerte der endexpiratorischen Desflurankonzentration der Gruppen A, B und C im Mann-Whitney U Test.

4 Diskussion

4.1 Unterscheidung zwischen Wach- und Anästhesiezuständen durch EEG-Monitore

Die grundlegende Anforderung, die an einen Monitor der Narkosetiefe gestellt wird, ist die sichere Unterscheidung zwischen Wach- und Anästhesiezuständen [14]. Dies wird in der vorliegenden Untersuchung mit der von Smith und Mitarbeitern 1996 vorgestellten Prediction Probability [57] (s. auch 2.5.2 Validierung der Indices in Bezug auf die „observer’s assessment of alertness/ sedation scale (OAA/S-Skala)“) untersucht. AAI und BIS erreichten Prediction Probability Werte (P_K -Werte) $\geq 0,9$ für die gemittelten Daten während der Narkoseein- und -ausleitung. Bei getrennter Betrachtung der Daten werden für AAI und BIS deutlich bessere P_K -Werte für die Narkoseeinleitung (AAI $P_K = 0,93$; BIS $P_K = 0,94$) als für die Narkoseausleitung erreicht (vgl. Tabelle 11). Die Anforderung einer sicheren Unterscheidung von Wach- und Anästhesiezuständen wird vom AAI und vom BIS auch in anderen Untersuchungen erfüllt [18, 28, 30, 38, 60].

Ge und Mitarbeiter untersuchten die Narkosetiefe/ Sedierungstiefe unter Propofol oder Midazolam bei Periduralanästhesie [18]. Dabei zeigten AAI und BIS eine lineare Abhängigkeit zur „observer’s assessment of alertness/sedation scale (OAA/S)“, wobei eine größere Übereinstimmung für den AAI gefunden wurde (Gruppe Propofol: AAI $r=0,958$ BIS $r=0,898$; Gruppe Midazolam: AAI $r=0,973$ BIS $r=0,945$; jeweils $p < 0,001$). Ge und Mitarbeiter gehen entgegen der hier vorliegenden Ergebnisse (s. oben und vgl. Tabelle 11) davon aus, dass der AAI besser als der BIS zur Bestimmung der Sedierungstiefe geeignet sein könnte. Die abweichenden Ergebnisse könnten aufgrund der verschiedenen angewandten statistischen Verfahren entstanden sein. Die hier verwendete Methode der Prediction Probability stellt den internationalen „Goldstandard“ bei der Prüfung von Narkosetiefe-Monitoren dar [44], so dass in Übereinstimmung mit anderen Studien von einer besseren Tauglichkeit des BIS ausgegangen werden kann [28, 47].

Interessanterweise ermöglichte in der vorliegenden Untersuchung der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) eine mit $P_K > 0,8$ bei Narkoseein- und -ausleitung akzeptable Unterscheidung von Wach- vs. Anästhesiezuständen (vgl. Tabelle 11). Der MAD dient als klinischer Routineparameter der Narkoseüberwachung und unterstreicht mit dem guten Vorhersagewert von Wach- und Anästhesiezuständen seine Wertigkeit bei der Interpretation von EEG Befunden. Als alleiniger Indikator für intraoperative Wachzustände (Awareness) ist der MAD nicht ausreichend [13].

Eine mögliche Ursache für die bessere Unterscheidung von Wach- und Anästhesiezuständen von AAI und BIS gegenüber klassischen EEG-Parametern, wie z.B. der Spektralen Eckfrequenz (SEF $P_K < 0,9$; vgl. Tabelle 11) liegt im nicht-linearen Verhalten des Roh-EEG bei steigenden Anästhetikadosen in zwei Bereichen. Bei relativ niedrigen Anästhetikadosen kommt es zu Exzitationsphänomenen und bei relativ hohen bis höchsten Dosen zu Burst Suppression Phänomenen. Beides führt zu einem nicht-linearen EEG-Verhalten in Abhängigkeit von steigenden Anästhetikadosen (s. Abbildung 17).

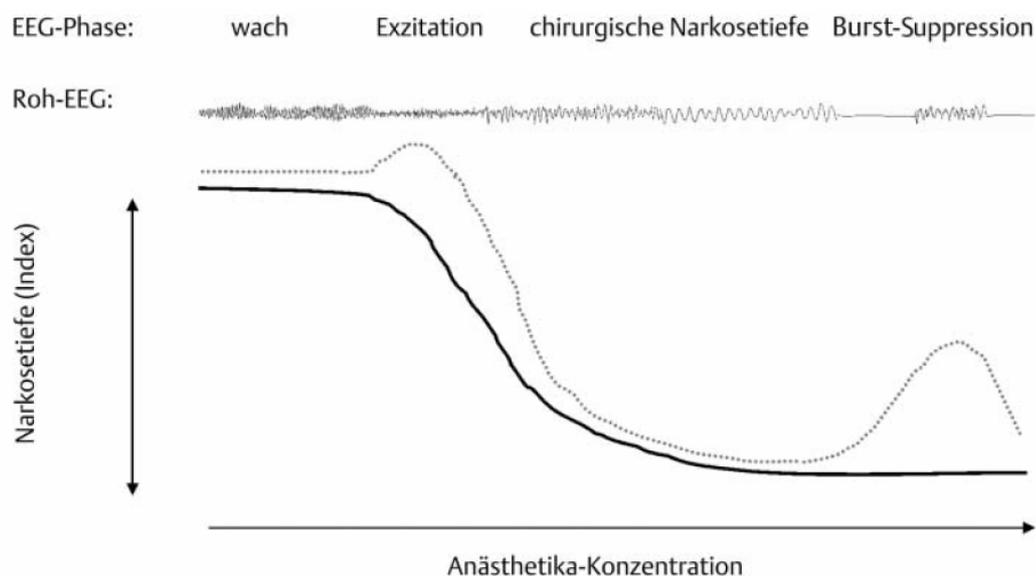


Abbildung 17 **Narkosetiefe und zunehmende Anästhetikakonzentration.** Dargestellt sind der schematische Verlauf des Roh-EEG (oben), der mehrphasische Verlauf spontaner EEG-Aktivität, z.B. Spektrale Eckfrequenz (gestrichelte Linie) und der Verlauf eines idealen monophasischen Narkosetiefeindex (durchgezogene Linie) [44].

4.2 Steuerung der Narkosetiefe

4.2.1 A-line ARX Index als Zielparameter der Narkosesteuerung

Die Steuerung der Narkose anhand des Zielwertbereichs des A-line ARX Index (AAI: 20-30, s. 2.3.1 Zielparameter für Gruppe A: A-line ARX Index) war nur unzureichend möglich. Klinisch unauffällige Narkosen gingen in allen Gruppen zu $\geq 65\%$ mit AAI-Werten < 20 einher (vgl. Tabelle 14), ohne dass eine weitere Graduierung der Narkosetiefe möglich war. Während der Ansteuerung des Zielwertbereichs kam es regelhaft zu einem sprunghaften Abfall auf AAI-Werte < 20 . Ein mögliche Ursache mag der Einfluss des Desfluran auf die Generierung der MAEP, die in den Algorithmus des AAI einfließen, sein (s. auch 1.2.2 Evozierte Potentiale und A-line ARX Index). Die MAEP werden durch Desfluran ohne Feinabstufung unterdrückt [6]. Die Ergebnisse legen damit einen An-/Aus-Effekt vom Desfluran auf die akustisch vermittelte Signaltransduktion nahe.

Diese Hypothese wird dadurch untermauert, dass der Zielwertbereich auch bei verblindet aufgezeichnetem AAI in den Gruppen B und C nicht erreicht wurde. In allen drei Gruppe wurde der Zielwertbereich unterschritten (AAI < 20 bei $\geq 65\%$; vgl. Tabelle 14). Dieser untere AAI-Bereich korrelierte dabei gut mit den Zielwertbereichen (BIS optimal 40-60 bei $\geq 57\%$ bei klinisch unauffälliger Narkose; vgl. Tabelle 14) der anderen Gruppen.

	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe B	
	Phase III %	Phase IV %	Phase III %	Phase IV %	Phase III %	Phase IV %
AAI < 20	75	68	84	77	92	65
AAI ≥ 10 < 20	56	54	60	54	51	42
AAI < 10	19	14	24	23	41	23
BIS 40-60	73	71	61	80	44	57

Tabelle 14 **Zusammenfassung von Tabelle 12.** Prozentuale Verteilung der AAI- und BIS-Werte auf spezielle Teilbereiche der Gesamtskalen. Zielwertbereich AAI: 20-30; Zielwertbereich BIS: 40-60 (vgl. 2.3 Zielparameter).

Dementsprechend werden für das Nachfolgegerät den AEP Monitor/2™ (Danmeter A/S, Dänemark) als Zielwertbereich für die sog. chirurgische Narkosetiefe AAI-Werte zwischen 15 und 25 angegeben (AEP Monitor/2. Directions for Use, Version 1.6). In diesem Bereich lagen auch die überwiegenden AAI-Werte der vorliegenden Studie (vgl. Tabelle 14).

Auch in anderen Studien ergaben sich Zweifel am Zielwertbereich des AAI von 20-30 des hier verwendeten Alaris AEP™ Monitors (AAI-Monitor). Alpiger und Mitarbeiter untersuchten die durch den AAI bestimmte Narkosetiefe bei der 90% der Probanden die direkte Laryngoskopie und die anschließende endotracheale Intubation tolerierten. Dabei wurden 105 Probanden Gruppen mit Zielwerten des AAI von 10, 15, 20, 25 bzw. 30 zugeordnet. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Fentanyl 0,15µg/kg, Glykopyrrolat 0,2mg sowie über eine Gesichtsmaske inhaliertem Sevofluran in einem Sauerstoff-Lachgasgemisch (30% O₂ mit 70% N₂O). Bei einem AAI von 25 oder 30 wurden mit hoher Inzidenz keine akzeptablen Intubationsbedingungen erreicht, so dass weitere Patienten dieser Gruppen den niedrigeren Zielwerten des AAI zugeordnet wurden. Nur bei einem Zielwert des AAI von 10 tolerierten über 90% der Probanden die direkte Laryngoskopie und die anschließende endotracheale Intubation [3]. Bei den Probanden mit einem

Zielwert des AAI von 25 bzw. 30 war die direkte Laryngoskopie und teilweise die endotracheale Intubation aufgrund einer unzureichenden Narkosetiefe (klinisch durch Husten, Abwehrbewegungen oder Reaktion auf Ansprache nachweisbar) unmöglich.

Bei einem AAI von über 25 (Zielwertbereich AAI: 20-30) scheint in der Studie von Alpiger und Mitarbeitern keine ausreichende Narkosetiefe für starke Schmerzreize erreicht zu werden. In der vorliegenden Untersuchung zeigt sich der Effekt einer unzureichenden Narkosetiefe indirekt: nur bei AAI-Werten unterhalb des Zielwertbereichs ($\geq 65\%$ der AAI-Werte < 20 , vgl. Tabelle 14) wurde eine nach klinischen Kriterien ausreichende Narkosetiefe angenommen. Hypnose/Sedierung kann von der Analgesie unabhängig sein [11]. Dies ist weder in der Studie von Alpiger und Mitarbeitern noch in der vorliegenden Untersuchung berücksichtigt. Unterschiede im Analgesieniveau bedingt durch die verschiedenen analgetischen Komponenten (Fentanyl bzw. Remifentanyl in der vorliegenden Untersuchung) könnten die unterschiedlichen AAI-Werte (AAI < 10 in der Studie von Alpiger und Mitarbeitern bzw. AAI < 20 in der vorliegenden Untersuchung) für eine ausreichende Narkosetiefe bei starken Schmerzreizen erklären. Der Einfluss der Analgesie auf die Hypnose könnte durch den AAI indirekt abgebildet werden.

Kreuer und Mitarbeiter untersuchten die korrespondierenden AAI-Werte bei BIS-Werten von 30, 40, 50 und 60. Während der Remifentanyl-Propofol-Narkosen ergaben sich für BIS-Werte von 30, 40, 50 bzw. 60 mittlere AAI-Werte von 15 ± 6 , 20 ± 8 , $28 \pm$ bzw. 40 ± 16 . Signifikante inter- und intraindividuelle Variationen der AAI-Werte zeigten sich genauso in der vorliegenden Untersuchung wie bei weiteren Untersuchungen [3, 4]. Eine mögliche Erklärung dieser Variationen sind technische Aspekte, wie hohe Impedanzen der Elektroden, elektrische Geräusche oder Aktivitäten des M. temporalis oder M. auricularis posterior. Aufgrund der großen Streubreite der AAI-Werte schon im Wachbereich, die auch in der vorliegenden Studie beobachtet wurde, wird postuliert, dass weitere Verbesserungen der AAI Methode notwendig sind [28].

4.2.1.1 Artefakterkennung beim A-line ARX Index

Eine Messung des AAI ist, wie auch bei der Erhebung dieser Ergebnisse beobachtet, deutlich anfälliger für Artefakte als eine Messung des BIS. Für eine AAI-Messung müssen drei einzelne Elektroden, für die eine Vorbehandlung der Haut obligat ist, im Gegensatz zu einem Messstreifen mit integrierten Elektroden für die BIS-Messung geklebt werden. Beide Kopfhörer des AAI-Monitors müssen wirklich sicher und stabil positioniert sein. Das Klickgeräusch muss in die Kopfhörer zugeschaltet werden und ist nicht automatisch integriert. Die Klick-Detektion des AAI-Monitors bietet beim anästhesierten Probanden keinen sicheren Schutz vor falsch niedrigen AAI-Werten bei dislozierten Kopfhörern [46]. Niedrige AAI-Werte aufgrund fehlender akustischer Stimulation können fälschlicherweise eine nicht vorhandene tiefe Hypnose vortäuschen und den Anästhesisten bei der Entscheidungshilfe in die Irre führen.

Eine Möglichkeit dieses Problem zu umgehen, wäre neben den akustisch evozierten Potentialen mittlerer Latenz (MAEP) auch die durch Anästhetika kaum beeinflussbaren Hirnstammpotentiale (BAEP) als elektrophysiologisches Korrelat einer erfolgreichen akustischen Signaltransduktion mit aufzuzeichnen. Schmidt, Bischoff und andere Autoren fordern dies als Gütekriterium für eine Indexberechnung auf der Grundlage von AEP zu betrachten und einzufordern [44].

Schneider und Mitarbeiter entwickelten einen Algorithmus zur Unterscheidung von Wach- und Anästhesiezuständen, der in zwei Varianten sowohl EEG-Parameter als auch AEP-Parameter mit den entsprechenden Hirnstammpotentialen berücksichtigt. Dieser konventionell noch nicht verfügbare Algorithmus garantiert im Gegensatz zum AAI die erfolgreiche Signaltransduktion im Hirnstamm und erreicht in seiner vollständigen Variante einen P_K -Wert von 0,89 und in der minimalen Variante einen P_K -Wert von 0,87 zur Unterscheidung von Wach- versus Anästhesiezuständen [49]. Inwieweit dieser Algorithmus in der Praxis anwendbar ist, bleibt abzuwarten bis ausreichende klinische Studienerfahrung zur Verfügung steht.

Trotz optimaler Vorbereitung kam es in der vorliegenden Untersuchung nicht immer zu einer störungsfreien Aufzeichnung der AAI-Werte. Die Ursache hierfür bleibt unklar. Es kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass bei der Aufzeichnung und Berechnung des AAI einige Werte fälschlicherweise als Artefakt gewertet und durch die automatische Analyse eliminiert und damit zu einer unvollständigen Verlaufsaufzeichnung des AAI geführt haben. Der komplette Algorithmus zur Analyse des EEG und die Kriterien zur Artefakterkennung ebenso wie zur Abstufung von unterschiedlichen Narkosestadien beim AAI sind derzeit vom Hersteller noch nicht vollständig offengelegt [45].

4.2.2 Bispectral Index als Zielparameter der Narkosesteuerung

Der Zielwertbereich des Bispectral Index (BIS) von 40-60 wurde in der vorliegenden Studie in allen Gruppen erreicht.

Bhagarva, Setlur und Sreevastava verglichen den BIS mit den für Äther definierten Narkosestadien [5]. Die dem Vergleich zugrundeliegende Hypothese besagt, dass Äther das einzige Anästhetikum ist, für das eine Korrelation zwischen klinischen Parametern und Narkosetiefe aufgestellt wurde. Gleichzeitig ist Äther im Vergleich zu den heute gebräuchlichen Anästhetika das einzige Anästhetikum, das alle drei Eigenschaften einer balancierten Anästhesie – Analgesie, Hypnose und Muskelrelaxierung - in sich vereint und somit in dieser Hinsicht als ideales volatiles Anästhetikum betrachtet werden kann.

Äther ist heute gerechtfertigterweise nicht mehr in der klinischen Anwendung. Ätherdämpfe können zu Explosionen führen. Äther führt mit hoher Wahrscheinlichkeit zu postoperativer Übelkeit, reizt die Atemwege, fördert die Speichelsekretion und flutet nur langsam an und ab. Diese weiteren Eigenschaften von Äther und die Möglichkeit alternativer Anästhesieverfahren machen den Einsatz von Äther obsolet [59].

BIS-Werte, die sich auf die hier untersuchte sog. chirurgische Narkosetiefe beziehen, müssen in Relation zu den Guedel-Stadien, hier das Stadium 3-Planum 2, gesetzt werden (Guedel-Schema, s. auch Tabelle 1, 1.1 Einschätzung der Narkosetiefe). Für das Stadium 3-Planum 2 wurden BIS-Werte von 30 gefunden, die man als Anzeichen einer adäquaten Hypnose auch in einer „modernen“ balancierten Anästhesie betrachten kann [5].

Diese Studie von Bhagarva, Setlur und Sreevastava stützt den u. a. nach der Studie von Johansen und Sebel als Zielparameter verwendeten Zielwertbereich des BIS [25]. In der vorliegenden Untersuchung stimmte der Zielwertbereich des BIS mit der klinischen Einschätzung einer ausreichenden Narkosetiefe für chirurgische Stimulation überein. Der Zielwertbereich wurde in allen drei Gruppen zu $\geq 57\%$ erreicht (vgl. Tabelle 14). Damit gaben die vorliegenden Ergebnisse keinen Hinweis darauf, die Richtigkeit des Zielwertbereichs von 40-60 in Frage zu stellen.

Allerdings gibt es u.a. von Mychaskiw und Horowitz einen Einzelfallbericht, der die Zuverlässigkeit des Zielwertbereichs des BIS in Frage zu stellen scheint [40]. Hierin wurde über einen Patienten berichtet, der postoperativ spontan über eine Episode von intraoperativer Wachheit berichtete. Der für diesen Zeitpunkt festgestellte BIS-Wert lag bei 47. Die im Fallbericht angegebenen Daten stammen aus dem handschriftlichen Narkoseprotokoll. Die BIS-Werte wurde in Abständen von 15min aufgezeichnet [40].

Nach softwaregestützter Auswertung der Speicherfunktion des verwendeten A2000 BIS™ Monitors durch Aspect Medical Systems zeigte sich für den angenommenen Zeitpunkt ein deutlich höherer BIS-Wert. Die darauffolgenden BIS-Werte lagen zwischen 50-70 [39]. Es empfiehlt sich den BIS- genau wie andere Überwachungsparameter der Narkose, wie z.B. die Herzfrequenz – zeitnah zu beurteilen, um eine aussagekräftige Entscheidungshilfe für die Narkosesteuerung zu erhalten.

Bei BIS-Werten im Bereich von 50-70, wie z.B. im dargestellten Fallbericht, ist intraoperative Gedächtnisbildung in Narkose möglich [23]. Insbesondere Fluktuationen der Narkosetiefe könnten für intraoperative Gedächtnisbildung mitverantwortlich sein [33]. Die Vorhersage von Episoden intraoperativer Wachheit (Awareness) oder von Weckreaktionen durch Schmerzreize ist weder mit dem AAI- noch mit dem BIS-Monitor möglich [44, 45, 60]. Durch die Aufrechterhaltung einer bestimmten gleichbleibenden Narkosetiefe kann aber die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Awareness gesenkt werden [62].

Myles und Mitarbeitern konnten in einer Multizenterstudie zeigen, dass BIS-Monitoring die Inzidenz von Awareness bei Hochrisikopatienten um 82% senkt [41]. Bis 2002 wurden 2463 Patienten, die mindestens einen Risikofaktor für Awareness, wie z.B. geplanter Kaiserschnitt oder herzchirurgischer Eingriff aufwiesen, in die Studie eingeschlossen. In der Studie wurde eine „number needed to treat (NNT)“ von 138 errechnet, d.h. 138 BIS gesteuerte Narkosen sind nötig, um einen Fall von Awareness bei Allgemeinanästhesien mit totaler Muskelrelaxierung zu verhindern [41].

Die hier untersuchten 45 Patienten stellen ein zu kleines Kollektiv zur Detektion von Awareness dar. Sie gehören keiner Risikogruppe für Awareness an [56]. BIS-Werte > 60 traten während der gesamten Untersuchung in allen Gruppen nur zu $\leq 23\%$ auf (vgl. Tabelle 12). Keiner der hier untersuchten Patienten berichtete von Episoden intraoperativer Wachheit, so dass mit den gewählten Zielvorgaben adäquate Narkosetiefen erreicht wurden (vgl. 3.1 Gruppenvergleich).

Awareness und die mögliche Überwachung der Narkosetiefe mit Hilfe des BIS sind insbesondere während Allgemeinanästhesien mit totaler Muskelrelaxierung von Bedeutung, da dem Patienten keine Möglichkeit bleibt sich bemerkbar zu machen. Messner und Mitarbeiter untersuchten dazu den BIS bei totaler Muskelrelaxierung ohne

Allgemeinanästhesie an drei Freiwilligen [36]. Der BIS fiel bei allen drei Probanden nach Muskelrelaxierung deutlich ab (BIS < 70/ < 60/ < 40). Der Einfluss von Muskelaktivität auf den BIS scheint – genau wie schon 2000 von Bruhn und Mitarbeitern angenommen [8] – nicht unerheblich zu sein. Eine bei BIS-Werten von < 40 durch Muskelrelaxation fälschlicherweise angenommene tiefe Narkose könnte zu der Entscheidung veranlassen, weniger Anästhetika zu applizieren und die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient Momente von Awareness erleben könnte, stiege deutlich an. Inwieweit Muskelaktivität in der Berechnung des BIS berücksichtigt ist, ist nicht vollständig geklärt [36].

Messner und Mitarbeiter verwendeten den A-1000 BIS™ Monitor und zusätzlich eine getrennte Elektromyographie. Der hier verwendete Aspect 2000 BIS™ Monitor verfügt genauso wie der Alaris AEP™ Monitor über eine im Display integrierte Anzeige für das Ausmaß an Muskelaktivität (Abbildung 6 und Abbildung 8). In der vorliegenden Untersuchung traten keine offensichtlichen Probleme der BIS-Aufzeichnung durch Muskelartefakte auf. Der BIS genauso wie der AAI wurden unter sorgfältiger Beachtung klinischer Kriterien und der vorhandenen Anzeige für das Ausmaß an Muskelaktivität beurteilt.

Der genaue Algorithmus des BIS ist bis zum heutigen Tage im Detail nicht vollständig offengelegt. Der BIS unterliegt einer ständigen Überarbeitung und Entwicklung. Bei der Beurteilung von wissenschaftlichen Publikationen ist daher die angegebene Softwareversion zu berücksichtigen (aktuell: Version 4.0) [44]. Rampil veröffentlichte 1998 einen Teil der dem BIS zugrunde liegenden Subparameter [42] (s. auch 1.2.1 Bispectral Index). Wünschenswert wäre auch die Veröffentlichung von Informationen über die Gerätefunktionen, wie z.B. die Speicherfunktion. Es bleibt ansonsten bei der Beschreibung einer „black box“ [39], die allerdings nach den klinischen Studienerfahrungen Vorteile im Sinne einer verbesserten Patientenüberwachung birgt [9, 41].

4.3 Desflurankonzentrationen bei monitorgestützter Narkosesteuerung

In den monitorgesteuerten Gruppen A und B fanden sich signifikant niedrigere endexpiratorische Desflurankonzentrationen als in der klinischen Kontrollgruppe C. Diese Tendenz einer Einsparung an Anästhetika durch EEG Monitoring zeigen auch andere Studien [34, 43, 65, 67].

Recart und Mitarbeiter verglichen eine AAI-gesteuerte Gruppe mit einer Kontrollgruppe. In der AAI-gesteuerten Gruppe lagen die AAI-Werte höher (16 +/- 5 vs. 11 +/- 8, $p < 0,05$) und der Hypnotika- und Analgetikaverbrauch war signifikant geringer. Dies resultierte in deutlich kürzeren Aufenthaltszeiten im Aufwachraum in der AAI-gesteuerten Gruppe (78 +/- 32 vs. 106 +/- 54 min, $p < 0,05$) [43]. Der Alaris AEP™ Monitor scheint hierbei Zusatzinformationen zum klinischen Standardmonitoring zu liefern, die zu einer verbesserten Titration von Anästhetika und zu einem schnelleren Erholungsprozess führen [43].

In der vorliegenden Untersuchung waren die AAI-Werte bei Narkosesteuerung nach AAI nicht höher als in den Vergleichsgruppen. Der Zielwertbereich in der vorliegenden Untersuchung war mit AAI 20-30 höher als in der Studie von Recart und Mitarbeitern (Zielwertbereich 15-20). Trotzdem wurde auch in der vorliegenden Untersuchung in der AAI-gesteuerten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikant niedrigere endexpiratorische Desflurankonzentration erreicht. In der vorliegenden Untersuchung wurden weder der Analgetikaverbrauch intraoperativ, noch die Aufenthaltszeit im Aufwachraum untersucht. Die hier untersuchten Aufwachzeiten wiesen keinen Unterschied zwischen der AAI-gesteuerten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe auf.

Der Alaris AEP™ Monitor scheint genau wie in der Studie von Recart und Mitarbeitern die Narkosesteuerung unterstützt zu haben, so dass vermeintliche Überdosierungen vermieden wurden. Die Aufwachzeiten sind bei Narkosen mit Remifentanil als analgetischer und Desfluran als hypnotischer Komponente aufgrund ihres pharmakokinetischen Profils vergleichsweise gering [66], so dass fraglich ist, ob durch EEG Monitoring die Aufwachzeiten bei diesen Narkosen verkürzt werden können. Zum gleichen Ergebnis kam die Multizenterstudie von Bruhn und Mitarbeitern, die die vorliegenden Befunde mit einschließt [9]. Die Aufwachzeiten konnten durch monitorgestützte Narkoseführung bei Remifentanil-Desflurannarkosen nicht verkürzt werden [9].

Kalkman wirft die Frage nach einer Zunahme von Episoden intraoperativer Wachheit (Awareness) bei monitorgestützten Narkosen auf. Sollten wirtschaftliche Gründe (kürzere Verweildauer im Aufwachraum, niedrigerer Anästhetikaverbrauch) dafür sprechen die Narkose gerade unterhalb der Bewusstseinsverlustschwelle zu führen, könnten zunehmend Patienten von Awareness betroffen sein [26]. Postoperativ kann sich Awareness in der Form einer sog. „post-traumatic stress disorder“ (PTSD) [37] mit Schlaflosigkeit, wiederkehrenden Alpträumen, generalisierten Angstzuständen, Reizbarkeit und Suizidgedanken [44] äußern und damit das gesamte weitere Leben der Patienten negativ beeinflussen.

Das Hauptmotiv zum Einsatz von Narkostiefe-Monitoren sollte eine verbesserte Patientenüberwachung sein. Kommt es dabei zu Kostenersparnissen, so wird dies laut Tempe als positiver Nebeneffekt zur Kenntnis genommen [61]. In der vorliegenden Untersuchung konnten trotz signifikant niedrigerem Desfluranverbrauch in den monitorgesteuerten Gruppen bei keinem Patienten postoperativ Episoden von Awareness festgestellt werden (vgl. 3.1 Gruppenvergleich).

Mit monitorgestützter Narkosesteuerung ist eine individuelle, durch geringere Narkotikaapplikation möglichst nebenwirkungsarme Narkoseführung eher möglich [34, 43, 65]. Eine monitorgestützte Narkosesteuerung kann als nichtinvasive und anwenderfreundliche Methode die Patientensicherheit erhöhen [62, 65]. Es bleibt abzuwarten, ob die Verkürzung der Aufwachzeiten die Kosten für monitorgestützte Narkoseführung rechtfertigt. Alternativ könnten zur Verkürzung der Aufwachzeiten Analgetika und Hypnotika mit äußerst kurzen kontext-sensitiven Halbwertszeiten, wie die in der vorliegenden Untersuchung verwendete Kombination aus Remifentanyl und Desfluran, vermehrt verwendet werden. An das ideale Monitoring der Narkosetiefe werden allerdings weiterreichende Ansprüche gestellt (vgl. 4.4 Ausblick).

4.4 Ausblick

Grundlegende Anforderungen an Narkosetiefe-Monitore sind zuverlässige Funktionen unabhängig von den eingesetzten Anästhetika, keine Überschneidungen der Indexwerte bei Wach- und Anästhesiezuständen, Erkennen von Awareness, Detektion von Fehlfunktionen des Monitors, Detektion von Über- und Unterdosierungen von Anästhetika, zuverlässiges Anzeigen der Indexwerte im Grenzbereich von Wach- und Anästhesiezuständen [14, 55].

Struys und Mitarbeiter verglichen AAI, BIS und Zielkonzentrationen von Propofol (target effect-site concentration, C_e Propofol) in Bezug auf die Vorhersage der Narkosetiefe mit hämodynamischen Parametern. Die hämodynamischen Parameter waren dem AAI, dem BIS und der C_e Propofol in Bezug auf die Vorhersage der Narkosetiefe deutlich unterlegen. Die Interpretation einer errechneten Anästhetikakonzentration, und damit einer angenommenen Narkosetiefe, orientiert sich an einer größeren Vergleichsgruppe. Für den einzelnen Patienten können dabei größere Abweichungen aufgrund seiner individuellen Sensibilität gegenüber Anästhetika entstehen [60]. Ein Narkosetiefe-Monitor, der EEG-Parameter und Anästhetikakonzentrationen berücksichtigt, sollte daher für den einzelnen Patienten individuell Anästhetikakonzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten vergleichen und nicht ausschließlich am Spiegel der Anästhetikakonzentrationen ausgerichtet sein.

Eine direkte Rückkopplung, sog. „closed loop system“ eines Narkosetiefe-Monitors an die Anästhetikaapplikation kann auch nach den hier vorliegenden Ergebnissen derzeit nicht empfohlen werden. Die Kopplung eines Narkosetiefe-Monitors an z.B. die endexpiratorische Desflurankonzentration hätte in der vorliegenden Untersuchung aufgrund unzureichend untersuchter Zielwertbereiche für den AAI-Monitor zu vermehrten Episoden von intraoperativer Wachheit führen können.

Kalkman und Drummond schlagen für eventuelle in der Zukunft zu entwickelnde Monitore eine Integration von Parametern, die von spontanen und evozierten elektrophysiologischen Signalen abgeleitet werden, vor. Empirische Beobachtungen haben gezeigt, dass die akustisch evozierten Antwortpotentiale mittlerer Latenz (MAEP) relativ kurz nach Bewusstseinsverlust kaum noch zu verwerten sind. Sie könnten daher vor allem zur Unterscheidung von Grenzbereichen zwischen Wach- und Anästhesiestadien dienen [26]. Das Spontan-EEG könnte im Anästhesieverlauf zur Einschätzung verschiedener Anästhesiestadien dienen. Der AEP Monitor/2™, die Nachfolgeversion des hier benutzten Alaris AEP™ Monitor, bezieht in die AAI-Berechnung zusätzlich das Spontan-EEG und die Burst Suppression Verteilung mit ein. Inwieweit sich aus diesem kombinierten Index Vorteile für die Einschätzung der Narkosetiefe ergeben bleibt abzuwarten und ist in Folgestudien zu belegen.

Für beide Monitore gibt es noch weitreichende Verbesserungsmöglichkeiten in der klinischen Anwendung. Das ideale Monitoring der Narkosetiefe sollte zu folgenden klinischen Konsequenzen führen:

- „individuell titrierte“ Anästhetikadosierung
- hämodynamische Stabilität
- Vermeidung intraoperativer Wachheit (Awareness)
- Kostenersparnis durch kurze Aufwach-, Wechsel- und Überwachungszeiten und verminderten Anästhetikaverbrauch [67].

Trotzdem kann die Anwendung von Narkosetiefe-Monitoren auch durch elektrophysiologisch unerfahrene Untersucher schon heute hilfreich sein, um die Narkosetiefe besser einschätzen und steuern zu können.

5 Zusammenfassung

Das Gehirn als Zielorgan der Narkose wird in der konventionellen Narkoseführung nur über indirekte Parameter überwacht. Eine direktere Beurteilung der Narkosetiefe und der anästhetikavermittelten Dämpfung der Funktionszustände des Gehirns bieten EEG-Monitore. Ziel der Untersuchung ist die Validierung der Praktikabilität der EEG-Monitore Aspect 2000 BIS™ und Alaris AEP™ zur Steuerung der Narkose.

Nach Zustimmung der Ethikkommission und schriftlicher Einverständniserklärung wurden insgesamt 45 Patienten in die Auswertung einbezogen, die für elektive chirurgische Eingriffe eine Allgemeinanästhesie mit dem Opioid Remifentanyl ($0,2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) als kontinuierliche analgetische Komponente und dem volatilen Anästhetikum Desfluran zur Aufrechterhaltung der sedativ hypnotischen Komponente erhielten. Die Patienten wurden zu je fünfzehn Patienten randomisiert insgesamt drei Zielparametergruppen (A, B und C) zugeteilt, die sich ausschließlich durch die Desflurandosierung unterschieden. In Gruppe A (AAI) und Gruppe B (BIS) wurde der elektrophysiologisch unerfahrene Untersucher innerhalb physiologischer Variationen der klinischen Überwachungsparameter angehalten, die Narkosesteuerung nach den Indices (Gruppe A (AAI: 20-30) und Gruppe B (BIS: 40-60)) vorzunehmen. Zur Aufrechterhaltung adäquater Narkosetiefen wurde Desfluran in Gruppe C (Klinik) nach klinischen Kriterien d.h. Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten vorgenommen. Dabei handelt es sich nach derzeitigem Kenntnisstand um die empfohlenen Zielwerte der Indices für die ausreichende chirurgische Narkosetiefen angenommen werden. Es wurden in allen Gruppen Simultanableitungen für beide EEG-Verfahren (AAI und BIS) vorgenommen, wobei eine Blindung für die Parameter erfolgte, die als Nicht-Zielparameter galten (Gruppe A: BIS; Gruppe B: AAI; Gruppe C: AAI und BIS). Alle Überwachungsparameter (Hämodynamik, Sauerstoffsättigung, EEG Parameter) wurden wach, d.h. vor sowie während und nach der Narkoseeinteilung bis hin zum Ende der chirurgischen Prozedur und der Narkoseausleitung bzw. Extubation erhoben.

Die Auswertung der Daten zielte auf eine Beurteilung und Vergleichbarkeit der vorgegebenen Zielwerte (AAI, BIS, Klinik) für die oben genannten Bedingungen. Im Speziellen sollte der Desfluranverbrauch und die Einhaltung der vordefinierten Zielwerte, ebenso wie die Vorhersagbarkeit von Wach- versus Anästhesiezuständen untersucht werden. Das Erreichen des Zielwertes sowie die endexpiratorische Desflurankonzentration wurden anschließend „overall“ mit dem Kruskal-Wallis Test und „posthoc“ mit dem Mann-Whitney U Test erfasst.

BIS und AAI erreichten für die gemittelten Daten bei der Narkoseein- und -ausleitung mit einem P_K -Wert $\geq 0,9$ eine Vorhersagbarkeit von Wach- versus Anästhesiezuständen von $> 90\%$ (vgl. Tabelle 11). Der Zielwert des AAI-Monitors konnte unter Ruhebedingungen (Phase III) bzw. Operationsbedingungen (Phase IV) zu 22% bzw. 25% erreicht werden. Der Zielwert des BIS-Monitors konnte zu 61% in Phase III bzw. zu 80% in Phase IV angesteuert werden. In der klinikgesteuerten Gruppe C wurden die Zielwerte der geblindeten Indices zu 7% (AAI) bzw. zu 44% (BIS) in Phase III und zu 18% (AAI) bzw. zu 57% (BIS) in Phase IV erreicht (vgl. Tabelle 12). In Gruppe A (AAI) wurde hinsichtlich der Mediane und 25.- bzw. 75.-Perzentilen mit 1,6 (1,8/1,4)Vol% die signifikant niedrigste endexpiratorische Desflurankonzentrationen gegenüber den Gruppen B (2,5 (2,7/1,4)Vol%) und C (2,4 (2,7/2,2)Vol%) in Phase III festgestellt. Die mediane endexpiratorische Desflurankonzentration war in den monitorgesteuerten Gruppen mit 1,8 (2,4/1,5) Vol% (Gruppe A- AAI) bzw. 2,3 (2,5/1,9) Vol% (Gruppe B-BIS) in Phase IV signifikant niedriger als in der klinischen Kontrollgruppe (2,7 (2,9/2,3) Vol%) (vgl. Tabelle 13).

BIS und AAI ermöglichen eine zuverlässige Unterscheidung von Wach- und Anästhesiezuständen. Der BIS ist für elektrophysiologisch unerfahrene Untersucher geeignet, die Bestimmung der Narkosetiefe zu unterstützen. Der AAI-Zielwert ermöglicht keine befriedigende Unterstützung bei der Steuerung der Narkose. Der optimale Zielwert scheint unter dem hier verwendeten Zielwert zu liegen. Für das Nachfolgegerät den AEP Monitor/2™ werden Zielwerte von 15- 25 angegeben.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Adams RC, Lundy JS (1942) Anesthesia in case of poor surgical risk. Some suggestions for decreasing the risk. *Surg Gynecol Obstet* 74:1011-1019
- 2 Alpiger S, Helbo-Hansen HS, Jensen EW (2002) Effect of sevoflurane on the mid-latency auditory evoked potentials measured by a new fast extracting monitor. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:252-256
- 3 Alpiger S, Helbo-Hansen HS, Vach W, Ording H (2005) Efficacy of A-line™ AEP Monitor as a tool for predicting acceptable tracheal intubation conditions during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 94:601-606
- 4 Barr G, Anderson RE, Jakobsson JG (2001) A study of bispectral analysis and auditory evoked potentials indices during propofol-induced hypnosis in volunteers: the effect of an episode of wakefulness on explicit and implicit memory. *Anaesthesia* 56:888-893
- 5 Bhargava AK, Setlur R, Sreevastava D (2004) Correlation of Bispektral Index and Guedel's Stages of Ether Anesthesia. *Anesth Analg* 98:132-134
- 6 Bischoff P, Schmidt GN (2005) Akustisch Evozierte Potentiale- Grundlagen. In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg) *Überwachung der Narkosetiefe. Grundlagen und klinische Praxis*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S. 64- 82
- 7 Blake DW, Hogg MN, Hackman CH, Pang J, Bjorksten AR (1998) Induction of anaesthesia with sevoflurane, preprogrammed propofol infusion or combined sevoflurane/propofol for laryngeal mask insertion: cardiovascular, movement and EEG bispectralindex responses. *Anaesth Intensive Care* 26(4):360-365
- 8 Bruhn J, Bouillon T, Steven L, Shafer SL (2000) Electromyographic Activity Falsely Elevates the Bispectral Index. *Anesthesiology* 92:1485-1487
- 9 Bruhn J, Kreuer S, Bischoff P, Kessler P, Schmidt GN, Grzesiak A, Wilhelm W (2005) Bispectral index and A-line AAI Index as guidance for desflurane-remifentanyl anaesthesia compared with a standard practice group: a multicentre study. *Br J Anaesth* 94:63-69

-
- 10 Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL (1990) Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 10(4):244-251
 - 11 Daunderer M, Schwender D (2005) Klassische Parameter. In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg) *Überwachung der Narkosetiefe. Grundlagen und klinische Praxis*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S. 83- 88
 - 12 Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GNC (1997) Relationship between calculated blood concentrations of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 79:180-184
 - 13 Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW (1999) Awareness during Anesthesia: A Closed Claims Analysis [Clinical Investigations]. *Anesthesiology* 90:1053-1061
 - 14 Drummond JC (2000) Monitoring Depth of Anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall. *Anesthesiology* 93:876-882
 - 15 Evans JM (1987) Patients experiences of awareness during general anaesthesia. In: Rosen M, Lunn JN (Hrsg): *Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia*. Butterworth, London, S. 18-34
 - 16 Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GNC (1998) Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Br J Anaesth* 80:46-52
 - 17 Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GNC (1999) Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 82:672-678
 - 18 Ge SJ, Zhuang XL, Want YT, Wang ZD, Li HT (2002) Changes in the rapidly extracted auditory evoked potentials index and the bispectral index during sedation induced by propofol or midazolam under epidural block. *Br J Anaesth* 89:260-264

-
- 19 Ge SJ, Zhuang XL, Want YT, Wang ZD, Chen SL, Li HT (2003) Performance of the rapidly extracted auditory evoked potentials index to detect the recovery and loss of wakefulness in anesthetized and paralysed patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 47:466-471
 - 20 Glass P, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P (1997) Bispectral Analysis Measures Sedation and Memory Effects of Propofol, Midazolam, Isoflurane and Alfentanil in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 86:836-847
 - 21 Griffith HR, Johnson GE (1942) The Use of Curare in General Anesthesia. *Anesthesiology* 3:418-420. In: Little DM (Hrsg) *Classical File Survey of Anesthesiology (1957-1981)*. *Classical Anesthesia Files (1985)*. Wood Library-Museum of Anesthesiology sponsored by The American Society of Anesthesiologists
 - 22 Guedel AE (1920) Third Stage Ether Anesthesia: A Sub-Classification regarding the significance of the position and the movements of the eyeball. *Am J Surg (Suppl)* 34:53-57
 - 23 Iselin-Chaves IA, Willems SJ, Jermann FC, Forster A Adam SA, Van der Linden M (2005) Investigation of Implicit Memory during Isoflurane Anesthesia for Elective Surgery Using the Process Dissociation Procedure. *Anesthesiology* 103:925-933
 - 24 Jensen EW, Nygaard M, Henneberg SW (1998) On-line analysis of middle latency auditory evoked potentials (MLAEP) for monitoring depth of anaesthesia in laboratory rats. *Medical Engineering and Physics* 20:722-728
 - 25 Johansen JW, Sebel PS (2000) Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 93: 1336-1344
 - 26 Kalkman, Drummond (2002) Monitors of Depth of Anesthesia, Quo Vadis?. *Anesthesiology* 96:784-787
 - 27 King BS, Rampil IJ (1994) Anesthetic depression of spinal motoneurons may contribute to lack of movement in response to noxious stimuli. *Anesthesiology* 81:1484-1492
 - 28 Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Hoepstein M, Wilhelm W (2003) Comparison of Alaris AEP index and bispectral index during propofol-remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth* 91:336-340

-
- 29 Larsen R (2001) 26 Überwachung und Monitoring. In: Larsen (Hrsg) *Anästhesie*. Urban & Fischer Verlag, München Jena (7. Aufl., S. 629)
- 30 Litvan H, Jensen EW, Galan J, Lund J, Rodriguez B, Henneberg SW, Caminal P, Villar Landeira JM (2002) Comparison of Conventional Averaged and Rapid Averaged, Autoregressive-based Auditory Evoked Potentials for Monitoring the Hypnotic Level during Propofol Induction. *Anesthesiology* 97:351-358
- 31 Litvan H, Jensen EW, Revuelta M, Henneberg SW, Paniagua P, Campos JM, Martínez P, Caminal P, Villar Landeira JM (2002) Comparison of auditory evoked potentials and the A-line ARX Index for monitoring the hypnotic level during sevoflurane and propofol induction. *Acta Anaesth Scand* 46:245-251
- 32 Liu J, Harbhej S, White P (1997) Electroencephalographic Bispectral Index Correlates with Intraoperative Recall and Depth of Propofol-Induced Sedation. *Anesth Analg* 84:185-189
- 33 Lubke GH, Kerssens C, Phaf RH, Sebel PS (1999) Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state of trauma patients. *Anesthesiology* 90:670-680
- 34 Luginbuhl M, Wuthrich S, Petersen-Felix S, Zbinden AM, Schnider (2003). Different benefit of bispectral index (BIS) in desflurane and propofol anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 47:165-173
- 35 Merkel G, Eger EI (1963) A comparative study of halothane and halopropane anesthesia including method for determining equipotency. *Anesthesiology* 24:346-357. In: Little DM (Hrsg) *Classical File Survey of Anesthesiology (1957-1981)*. *Classical Anesthesia Files (1985)*. Wood Library-Museum of Anesthesiology sponsored by The American Society of Anesthesiologists
- 36 Messner M, Beese U, Romstöck J, Dinkel M, Tschaikowsky K (2003) The Bispectral Index Declines During Neuromuscular Block in Fully Awake Persons. *Anesth Analg* 97:488-491
- 37 Meyer B, Blacher R (1961) A traumatic neurotic reaction induced by succinylcholine chloride. *N Z Med J* 61: 1255-1261

-
- 38 Milne SE, Troy A, Irwin MG, Kenny GNC (2003) Relationship between bispectral index, auditory evoked potential index and effect-site EC 50 for propofol at two clinical endpoints. *Br J Anaesth* 90:127-131
- 39 Mychaskiw G II, Horowitz M (2001) In response, False negative BIS? Maybe, maybe not! *Anesth Analg* 93:789-789
- 40 Mychaskiw G II, Horowitz M, Sachdev V, Heath BJ (2001) Explicit intraoperative recall at a Bispectral index of 47. *Anesth Analg* 92:808-809
- 41 Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV (2004) Bispectral Index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 363:1757-1763
- 42 Rampil IJ (1998) A Primer for EEG Signal Processing in Anesthesia. *Anesthesiology* 89:980-1002
- 43 Recart A, White P, Wang A, Gasanova I, Byerly S, Jones SB (2003) Effect of Auditory Evoked Potential Index Monitoring on Anesthetic Drug Requirements and Recovery Profile after Laparoscopic Surgery: A Clinical Utility Study. *Anesthesiology* 99:813-818
- 44 Schmidt GN, Bischoff P (2004) Neuromonitoring für die Abschätzung der Narkosetiefe. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 39:33-63
- 45 Schmidt GN, Bischoff P (2005) AEP Monitor. In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg) *Überwachung der Narkosetiefe. Grundlagen und klinische Praxis*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S. 139- 149
- 46 Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Gerhardt A, Lankenau G, Schulte am Esch J (2004) Alaris AEP monitor's „Click Detection“ does not help to detect inadvertent disconnection of headphones during anesthesia. *Anesth Analg* 98:123-127
- 47 Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Issleib M, Voigt M, Schulte am Esch J (2003) ARX-derived auditory evoked potential index and bispectral index during the induction of anesthesia with propofol and remifentanyl. *Anesth Analg* 97:139-44
- 48 Schneider G, Sebel PS (1997) Monitoring Depth of Anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol (Suppl)* 15:21-28

-
- 49 Schneider G, Hollweck R, Ningler M, Stockmanns G, Kochs EF (2005) Detection of Consciousness by Electroencephalogram and Auditory Evoked Potentials. *Anesthesiology* 103:934-943
- 50 Schraag S, Flaschar J, Georgieff M (2000) Target Controlled Infusion (TCI) – Stellenwert und klinische Perspektiven. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 35:12-20
- 51 Schulte am Esch J, Goerig M (Hrsg) (1997) *Anesthetic Equipment in the History of German Anaesthesia*. Verlag Dräger Druck, Lübeck
- 52 Schulte am Esch J, Kochs E, Bause H (2000) Narkoseüberwachung. In: Bob A, Bob K (Hrsg) *Allgemeinanästhesie*. Thieme, Stuttgart (Anästhesie und Intensivmedizin, S. 98)
- 53 Schwender D, Kaiser A, Klasing S, Peter K, Pöppel E (1994) Midlatency auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 80:493-501
- 54 Schwender D, Daunderer M, Klasing S, Mulzer S, Finsterer U, Peter K (1996) Monitoring intraoperative Awareness. Vegetative signs, isolated forearm technique, electroencephalogram and acute evoked potentials. *Anästhesist* 45:708-721
- 55 Sebel PS (2001) Can we monitor depth of anesthesia ? *Anesth Analg (Suppl)* 92:94-98
- 56 Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, Domino KB (2004) The Incidence of Awareness During Anesthesia: A Multicenter United States Study. *Anesth Analg* 99:833-839
- 57 Smith WD, Dutton RC, Smith N (1996) Measuring the Performance of Anesthetic Depth Indicators. *Anesthesiology* 84:38-51
- 58 Song D, Joshi GP, White PF (1997) Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 86:836-847
- 59 Striebel HW (2003) 5.1 Inhalationsanästhetika. In: Striebel (Hrsg) *Die Anästhesie*. Schattauer Verlag, Stuttgart New York, S. 106
- 60 Struys M, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil IJ, Dumortier FJE, Mestach C, Mortier EP (2002) Performance of the ARX-derived Auditory Evoked Potential Index as an Indicator of Anesthetic Depth. *Anesthesiology* 96:803-816

-
- 61 Tempe DK (2001) In Search of a Reliable Awareness Monitor. *Anesth Analg* 92:801-804
- 62 Tempe DK (2004) Is there any alternative to the Bispectral Index Monitor? *Br J Anaesth* 92:1-3
- 63 Thornton C, Konieczko KM, Knight AB, Kaul B, Jones JG, Dore CJ, White DC (1989) Effect of Propofol on the auditory evoked response and oesophageal contractility. *Br J Anaesth* 63:411-417
- 64 Tzabazis A, Ihmsen H, Schywalsky M, Schwilden H (2004) EEG-controlled closed-loop dosing of propofol in rats. *Br J Anaesth* 92:564-569
- 65 Wilhelm W, Kreuer S, Larsen R (2002) Narcotrend-EEG-Monitoring bei total intravenöser Anästhesie. *Anästhesist* 51:980-988
- 66 Wilhelm W, Wrobel M, Kreuer S, Larsen R (2003) Remifentanyl. Eine Bestandsaufnahme. *Anästhesist* 52:473-494
- 67 Wilhelm W, Kreuer S (2005) Überwachung der Narkosetiefe: warum? In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg) *Überwachung der Narkosetiefe. Grundlagen und klinische Praxis*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S. 167-169
- 68 Zhou HH, Jin T, Qin B, Turndorf H (1998) Suppression of Spinal Cord Motoneuron Excitability Correlates with Surgical Immobility during Isoflurane Anesthesia. *Anesthesiology* 88:955-961

7 Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. J. Schulte am Esch und Herrn Prof. Dr. med. A. E. Goetz bedanken. Sie ermöglichten es mir die Dissertation im Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin zu erstellen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. P. Bischoff. Sie überließ mir das Thema der Dissertation und leitete mich im wissenschaftlichen Arbeiten an. Ihre großzügige Unterstützung half mir außerordentlich bei der Durchführung der Arbeit.

Bei Herrn Dr. med. G. N. Schmidt möchte ich mich für die Übernahme der Betreuung und sein Engagement für das Gelingen der Dissertation herzlich bedanken.

Frau Dr. med. A. Hellstern und Frau Dr. med. K. Epping danke ich für die kompetente Anleitung und ausdauernde Hilfe bei der Erhebung der Daten.

Bei meiner Schwester Lena bedanke ich mich für ihre Hilfe beim Erstellen der Photographien.

Darüber hinaus möchte ich mich beim gesamten Team der anästhesiologischen Abteilungen des neurochirurgischen und gynäkologischen OP für die freundliche und geduldige Unterstützung bedanken.

8 Lebenslauf

Name: Sylvia Kramer
 Geburtsdatum: 29.09.1978
 Geburtsort: München

Schulausbildung:

05/ 1998 Abitur
 Helene-Lange-Gymnasium
 (bilingualer Zweig: Englisch), Hamburg
 1996 Stipendium der Gesellschaft für Deutsch-
 Australisch/ Neuseeländischen Schüleraustausch e.V.
 06/ 1998 Cambridge Certificate of Proficiency in English

Hochschulausbildung:

10/ 1998- 08/ 2001 Medizinstudium, Universität Hamburg
 08/ 2000 Physikum
 08/ 2001 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 09/ 2001- 09/ 2002 Medizinstudium, Université Pierre et Marie Curie, Paris
 10/ 2002- 05/ 2005 Medizinstudium, Universität Hamburg

Famulaturen:

- Herzchirurgie, Allg. Krankenhaus St. Georg, Hamburg
- Notaufnahme, Universitätsklinikum Leipzig
- Notfallambulanz, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

04/ 2004 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

04/ 2004- 03/ 2005

Praktisches Jahr:

- Innere Medizin- Prof. Herson, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
- Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Chirurgie / Herzchirurgie, Allg. Krankenhaus St. Georg, Hamburg

05/ 2005 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung,
 Approbation

Seit 06/ 2005 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Centrum für
 Anästhesiologie und operative Intensivmedizin,
 Charité- Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum,
 Prof. C. Spies, Berlin

9 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht an einen Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Berlin, den 19.10.2006

Sylvia Kramer