

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz

**Validierung des SNAPTM Monitors im Vergleich mit dem
Bispectral IndexTM zur Abschätzung anästhesie-
relevanter Eckpunkte einer Propofol/ Remifentanyl-
Narkose**

Dissertation
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Carsten Gottfried Hipp
Hamburg 2010

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 18.11.2010

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. A.E. Goetz

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. G.N.Schmidt

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. med. P. Bischoff

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Historischer Hintergrund.....	1
1.2	Intraoperative Wachheit.....	3
1.3	Methoden zur Abschätzung der Narkosetiefe.....	5
1.4	Elektroenzephalogramm (EEG).....	7
1.5	Narkosetiefe Indices.....	9
1.5.1	Narcotrend.....	10
1.5.2	A-line AEP Monitor.....	12
1.5.3	Bispectral Index (BIS).....	14
1.5.4	SNAP.....	16
1.6	Narkose mit Propofol und Remifentanil.....	18
1.7	Studienziel.....	20
2	Methodik.....	21
2.1	Patientenkollektiv.....	21
2.2	Studiendesign.....	22
2.2.1	Messzeitpunkte.....	25
2.3	Zielvariablen.....	26
2.3.1	SNAP Index.....	27
2.3.2	Bispectral Index (BIS).....	29
2.4	Begleitvariablen.....	30
2.5	Statistische Auswertung.....	31
3	Ergebnisse.....	33
3.1	Patientenkollektiv.....	33
3.2	Fallbeispiel.....	35
3.3	Propofolzielkonzentration.....	37
3.4	Sedierungsskala (MOAAS).....	38
3.5	Narkoseschritte.....	41
3.5.1	Unterscheidung zwischen verschiedenen Schritten der Anästhesie.....	41
3.6	Remifentanileffekte.....	45
3.7	Korrelation von SNAP Index und BIS.....	47
4	Diskussion.....	50
4.1	Propofoleffekte.....	51
4.2	Grad der Sedierung, MOAAS.....	54

4.3	Narkoseschritte.....	56
4.4	Remifentanileffekte.....	60
4.5	Korrelation von SNAP Index und BIS	63
4.6	Frequenzbereich über 30 Hz und Beeinflussung durch das EMG	66
4.7	Erfahrungen mit dem SNAP	69
5	Zusammenfassung	71
6	Literaturverzeichnis	72
7	Anhang	88
7.1	Studienprotokoll.....	88

Abbildungsverzeichnis

1	Stufen intraoperativer Wachheit und postoperativer Erinnerung.....	3
2	Narkosetiefe und zunehmende Anästhetikakonzentration	8
3	Narcotrend Monitor	11
4	A-line AEP Monitor.....	13
5	BIS Monitor	15
6	SNAP Monitor	17
7	Frontale Anordnung der Klebeelektroden des SNAP und des BIS	27
8	Visor mit einer Haltevorrichtung am Infusionsständer angebracht	28
9	Fallbeispiel.....	36
10	Veränderung von SNAP Index, Bispectral Index (BIS), Spektrale Eckfrequenz (SEF), Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), Herzfrequenz (HF) und Target-Controlled-Infusion (TCI) Propofolkonzentration bei abnehmender MOAAS	39
11	Die Narkoseparameter SNAP Index, Bispectral Index (BIS), Spektrale Eckfrequenz (SEF), Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), Herzfrequenz (HF) und die Propofolzielkonzentration (Propofol) während der 5 untersuchten Narkoseschritte (Wachzustand bis Extubation)	42
12	Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit P_{Kall}	44
13	Veränderungen von SNAP Index, Bispectral Index (BIS), Spektraler Eckfrequenz (SEF), Mittlerem arteriellem Blutdruck (MAP) und Herzfrequenz (HF) während der Propofolinfusion (BL) und 1, 2, 3, 4 und 5 Minuten nach Start der Remifentanilinfusion.....	46
14	Korrelation der Datenpaare von SNAP und Bispectral Index (BIS)	
15	Überblick über die Skalierungen der derzeit erhältlichen kommerziellen EEG-Monitorsysteme.....	65

Tabellenverzeichnis

1	Modifizierte Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAAS).....	23
2	Einteilung der Narkose in 5 Narkoseschritte	25
3	Patientenkollektiv	34
4	Propofoleffekte	37
5	Prediction Probability (P_K) Werte mit geschätztem Standardfehler (SE) für die MOAAS	40
6	Unterscheidung der Narkoseschritte	43
7	BIS Werte und korrespondierende SNAP Index Werte	48

Abkürzungen

AAI	Aline ARX Index
AEP	Akustisch evozierte Potentiale
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Area under the Curve
BIS	Bispektral Index
BL	Baseline
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
com	Component Object Model
CSI	Cerebral State Index
d.h.	das heisst
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyografie
EP	Evozierte Potentiale
et al.	und andere
FFT	Fast Fourier Transformation
HF	Herzfrequenz (Schläge/Minute)
Hz	Hertz (1/Sekunde)
inc.	Incorporated
kg	Kilogramm
kΩ	Kilo Ohm
LOR	Loss of Response (Verlust der Reizantwort)
MAK	Minimale alveoläre Konzentration (Vol%)
MAP	Arterieller Mitteldruck (mmHg)
MDPE	Median Performance Error
MF	Medianfrequenz
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
min	Minute
ml	Milliliter
MLAEP	AEP mittlerer Latenz
mmHg	Druck in Millimeter Quecksilbersäule

MOAAS	Modifizierte OAAS
MOAAS	Modifizierte Observers
N	Gesamtzahl (an Patienten)
OAAS	Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale
OP	Operation
PC	Personal Computer
PDA	Personal Digital Assistant
P_K	Vorhersage Wahrscheinlichkeit
P_{Kall}	Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit
PRST	Blood Pressure, Heartrate, Sweating, Tears
PSI	Patient State Index
PTSD	Post Traumatic Distress Syndrome
r	Korrelationskoeffizient (nach Spearman)
R	Widerstand
r^2	Korrelation nach Pearson
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SEF	Spektrale Eckfrequenz
SO ₂	Sauerstoffsättigung (%)
sog.	sogenannt
TCI	Target-Controlled-Infusion
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
usw	und so weiter
vs	versus
www	World Wide Web
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nerven System

1 Einleitung

1.1 Historischer Hintergrund

Als T.G. Morton vor über 160 Jahren 1846 die erste „erfolgreiche öffentliche Anästhesie“ mit Äther durchführte waren Begriffe wie Narkosetiefe oder intraoperative Wachheit noch von untergeordneter Bedeutung (Bigelow 1846). Vielmehr standen das Überleben und die Vermeidung starker Schmerzen für Arzt und Patient im Vordergrund.

Schon bald wurde jedoch versucht verschiedene Stadien der Narkose zu erfassen (Snow 1847). Guedel stellte 1937 ein Schema für die Äthernarkose vor, dass die Narkose anhand klinischer Symptome in vier Stufen unterteilte. Die erste Stufe umfasste die Einleitung der Narkose mit dem Schwinden des Bewusstseins und geringgradiger Analgesie. Die zweite Stufe repräsentierte das Exzitationsstadium. Die dritte Stufe, das „chirurgische Toleranzstadium“ unterteilte Guedel wiederum in 4 Unterebenen. Die vierte Stufe, auch als Asphyxiestadium bezeichnet, beschrieb die Intoxikation mit Atemlähmung gefolgt vom Kreislaufzusammenbruch (Guedel 1937). Später wurde diese klassische Einteilung durch Artusio weiter verfeinert (Artusio 1954).

Bis heute fehlt allerdings eine wissenschaftlich begründbare Definition für das Gesamtphänomen Anästhesie und es bleibt daher die Frage, ob es überhaupt graduelle Abstufungen der Narkose gibt (Tempe 2001). Prys-Roberts beispielsweise definierte die Narkose als ein „Alles oder Nichts“ Phänomen. Demnach gibt es keine variable Narkosetiefe und somit auch keine Abstufungen. So wie der Schmerz eine bewusste Perzeption noxischer Stimuli ist bezeichnet Anästhesie einen medikamentös hervorgerufenen Bewusstseinsverlust bei dem der Patient schmerzhaft stimuli weder wahrnimmt noch erinnert (Prys-Roberts 1987).

Woodbridge forderte für eine Narkose die vier Komponenten: motorische Blockade (Relaxation), mentale Blockade (Bewusstlosigkeit), sensorische Blockade (Analgesie) und reflektorische Blockade (Ausschaltung neurovegetativer und kardiozirkulatorischer Reaktivität) (Woodbridge 1957, Schwarz 1998).

Vor der Einführung des Curare als Muskelrelaxanz mussten hohe Konzentrationen von Anästhetika verabreicht werden um zu gewährleisten, dass sich der Patient während der Operation nicht bewegte und der Eingriff durchgeführt werden konnte. Eine erhebliche Kreislaufdepression und eine erhöhte Anästhesieletalität waren die Folge.

Als Mitte des vorigen Jahrhunderts die Operation am relaxierten Patienten möglich wurde, ohne gleichzeitig gefährliche Mengen Anästhetika einsetzen zu müssen, wurde die Gefahr der zu tiefen Narkose vom erhöhten Risiko intraoperativer Wachheit abgelöst.

1.2 Intraoperative Wachheit

Intraoperative Wachheit, die sogenannte Awareness liegt vor, wenn ein Patient während vermeintlicher Narkose seine Umwelt teilweise oder vollständig wahrnimmt oder sogar einfache Aufforderungen befolgt (Schneider 2003). Jones beschrieb fünf Stufen intraoperativer Wachheit, die mit zunehmender Narkosetiefe unterdrückt werden (Abbildung 1; Jones 1994).

Mit dem Begriff der expliziten Erinnerung wird die Möglichkeit beschrieben, Ereignisse im Gedächtnis zu speichern und diese später bewusst wieder abzurufen (Schneider 1997). Das implizite („unbewusste“) Gedächtnis kann Informationen speichern, die später zwar nicht bewusst, durch entsprechende Verfahren wie beispielsweise die Hypnose aber dennoch reproduzierbar sind (Bennett 1985, Schwender 1994, Münte 2001).

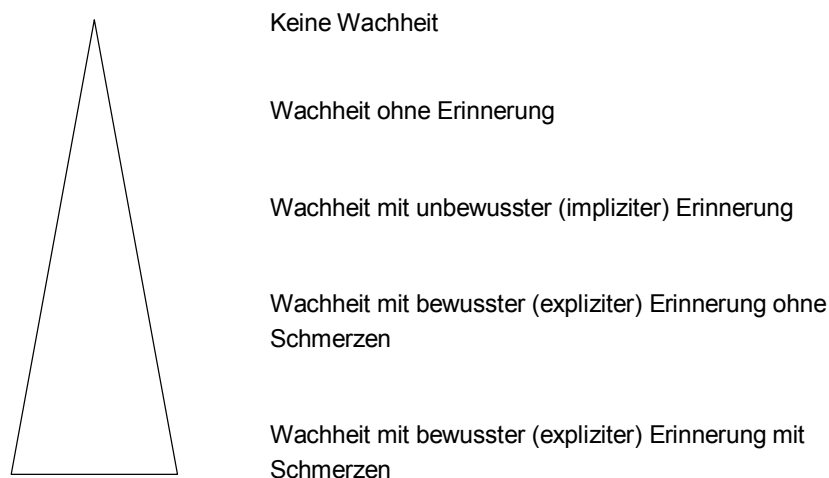


Abbildung 1. Stufen intraoperativer Wachheit und postoperativer Erinnerung

In fünf Stufen werden Narkosezustände von „keine Wachheit“ bis hin zu „Wachheit mit bewusster Erinnerung“ an das intraoperative Geschehen, einschließlich der Wahrnehmung von Schmerzen, unterschieden (modifiziert nach Jones 1994).

Die Häufigkeit intraoperativer Wachheit mit Erinnerung wird auf 0,07 % (Wennervirta 2002) bis 0,2 % (Liu 1991, Russell 2001) geschätzt. Eine höhere Inzidenz wurde für Eingriffe beschrieben, die bei niedrigeren Anästhetikakonzentrationen vorgenommen werden müssen. So wurde beispielsweise bei der Sectio caesarea vor der Abnabelung Awareness in 1,3 %, nach Umstellung des Narkoseregimes auf höhere Narkotikadosen in 0,4 % der Fälle gefunden (Lyons 1991). Bei kardiochirurgischen Eingriffen fand sich intraoperative Wachheit in über 1 % (Phillips 1993). Das höchste Risiko intraoperativer Wachheit scheint bei polytraumatisierten Patienten mit bis zu 11 % (Bogetz 1984) zu bestehen. Als begünstigender Faktor von Awareness wurde der Gebrauch von Muskelrelaxantien beschrieben, weshalb deren Verwendung auf ein nötiges Minimum beschränkt bleiben sollte (Sandin 2000).

Als derzeit zuverlässigste Methode intraoperative Wachheit zu erkennen wurde von Schneider die isolierte Unterarmtechnik (Tunstall 1977) beschrieben auf die im Kapitel 1.3 näher eingegangen wird (Schneider 2003).

Mögliche Folgeerscheinungen bei von intraoperativer Awareness betroffenen Patienten reichen von Ängsten über Alpträume bis hin zur posttraumatischen Belastungsstörung PTSD (Post Traumatic Stress Disorder) (Osterman 1998, Schwender 1998).

1.3 Methoden zur Abschätzung der Narkosetiefe

Traditionell werden zur Abschätzung der Narkosetiefe klinische Parameter wie Blutdruck und Herzfrequenz herangezogen (Martner 1982). Allerdings scheinen diese Parameter z.B. bei einer kardiovaskulären Vormedikation von eingeschränkter Aussagekraft (Domino 1999). So konnte in manchen Fällen trotz nachgewiesener intraoperativer Wachheit keine signifikante Änderung von Herzfrequenz (HF) und mittlerem arteriellem Blutdruck (MAP) beobachtet werden (Moerman 1993).

Evans stellte 1987 den PRST Score vor, der sich aus den Einzelwerten für den systolischen Blutdruck (blood pressure), Herzfrequenz (heartrate), Schwitzen (sweating) und Tränenfluss (tears) zusammensetzt (Evans 1987a). Ein PRST Score über 2 wird demnach als Zeichen zu flacher Narkose gewertet. In der Literatur wurde der PRST Score als brauchbarer Indikator für die Qualität der Analgesie beschrieben (Schwender 1996). Allerdings limitiert eine hohe interindividuelle Variabilität den Nutzen des PRST Score zur Narkosesteuerung (Russell 1990, Cogliolo 1990).

Die von Merkel und Eger eingeführte minimale alveoläre Konzentration (MAK) von Inhalationsanästhetika wird anhand der Bewegung von Patienten auf einen Schmerzreiz hin bestimmt (Merkel 1963). Die MAK ist dabei diejenige Konzentration, bei der 50 % der Patienten nicht mehr auf einen Hautschnitt reagieren. Im Tiermodell konnte allerdings gezeigt werden, dass die Reaktion auf Schmerzreize ohne Beteiligung höherer ZNS-Strukturen auf Rückenmarksebene entsteht, was die Beurteilung der Narkosetiefe anhand von Bewegungsreaktionen in Frage stellt (Rampil 1994). Durch den Einsatz von Muskelrelaxanzien sind klassische Kriterien der Narkosetiefe, wie der Muskeltonus oder Abwehrbewegungen auf Schmerzreize hin relativiert worden (Thornton 1991).

Die isolierte Unterarmtechnik galt lange Zeit als „Goldstandard“ zur Überwachung der Narkosetiefe. Dabei wird ein Arm durch eine Blutdruckmanschette (Druck über den systolischen Wert) von der Zufuhr des Muskelrelaxans ausgeschlossen. Die motorische Antwort z.B. durch Händedruck nach verbaler Aufforderung kann daraufhin intraoperativ überprüft werden. Aufgrund der nachlas-

senden Bewegungsfähigkeit des Armes bei anhaltender Ischämie ist die Methode aber besonders für länger dauernde Eingriffe nicht geeignet (Schwender 1996), weshalb sie sich im klinischen Alltag nicht durchsetzen konnte.

Ein weiterer Ansatz war die Messung von spontanen, rhythmischen Kontraktionen der unteren Ösophagusmuskulatur. Diese wird als glatte Muskulatur nicht von Muskelrelaxanzien, wohl aber von Anästhetika wie Propofol oder Halothan beeinflusst, was bei Anwendung dieser Substanzen zu Veränderungen der Kontraktilität während der Anästhesie führt (Evans 1987b, Evans 1984). Aufgrund hoher Fehlerraten und Interaktion mit verschiedenen Medikamenten wurde aber auch diese Technik weitestgehend wieder verlassen (Schwieger 1989, Schwieger 1991).

In den letzten Jahren wurde verstärkt versucht, Vorgänge im eigentlichen Zielorgan der Narkose, dem Gehirn, direkt zu erfassen.

1.4 Elektroenzephalogramm (EEG)

Die bei der Allgemeinanästhesie verwendeten Substanzen bewirken eine Veränderung der neuronalen Funktion. Im Elektroenzephalogramm (EEG) wird dieser Einfluss auf die Hirnaktivität durch Potentialschwankungen der postsynaptischen Potentiale kortikaler Pyramidenzellen repräsentiert.

Schon früh konnten Berger und Gibbs den Einfluss verschiedener Pharmaka auf das EEG zeigen (Berger 1931, Berger 1933, Gibbs 1937). Grundsätzlich sind im Wach-EEG hohe Frequenzen bei niedriger Amplitude zu beobachten. Die meisten volatilen und intravenösen Anästhetika führen zu einer Abnahme der Frequenz und steigender Amplitude (Rampil 1998). Bei einigen Substanzen treten charakteristische Signalmuster auf. So konnten beispielsweise für hohe Thiopentaldosen hochamplitudige Signalzüge mit nachfolgender Unterdrückung des EEG, sog. Burst-suppression-Muster, gefunden werden (Clark 1973), wohingegen der maximale Effekt von Fentanyl in hochamplitudigen delta-Wellen (0,5-4 Hz) bestand (Stanski 1994).

Da die Komplexität des spontanen EEG eine Interpretation für den Ungeübten fast unmöglich macht, wurde eine mathematische Technik, die sog. „Fast Fourier Transformation“ (FFT) entwickelt, die die klinische Auswertung des EEG vereinfacht (Priestley 1981). Das Ergebnis einer solchen Transformation stellt ein sog. Powerspektrum über die Frequenzzusammensetzung dar. Dabei wird der jeweilige Energieanteil (Power) dargestellt, den die auftretenden Frequenzen an der Gesamtenergie des Signals haben. Das Powerspektrum wird für eine festgelegte zeitliche Periode bestimmt und ständig neu berechnet. Nach grafischer Darstellung können die Medianfrequenz (MF) und die spektrale Eckfrequenz 95 (SEF) als diejenigen Frequenzen bestimmt werden, unter denen 50% (MF) bzw. 95% (SEF) der Gesamtenergie des Signals liegen (Schwender 1996a, Rampil 1994).

Bei zunehmender Plasmakonzentration von Narkotika wie beispielsweise Propofol, konnte eine kontinuierliche Abnahme der SEF gefunden werden (Schwender 1996b, Schwender 1998a). Für chirurgische Eingriffe werden SEF Werte von 8-12 Hz als Zielwert empfohlen (Gurman 1994). Auch für die MF ist

ein dosisabhängiger Effekt beschrieben (Schüttler 1985, Schwilden 1985). Schwilden et al. verwendeten die MF des EEGs, um in Form eines „Closed-loop-feedback-Systems“ die Zufuhr von Methohexital zu steuern (Schwilden 1987). Dabei lag die Zielgröße für die MF bei 2-3 Hz.

Ein Nachteil des spontanen EEG und damit einhergehend der SEF und der MF liegt in der Tatsache, dass die Parameter bei flacher Narkose (Exzitation) zunächst ansteigen und erst bei tieferer Narkose wieder absinken (Abbildung 2).

Es treten somit die gleichen SEF- bzw. MF Werte beim anästhesierten, wie auch beim wachen Patienten auf (Struys 1998). Unter hoher Anästhetikakonzentration zeigen sich sog. „Burst-Suppression“ Muster, bei denen sich kortikale Inaktivität (Suppression) mit hochfrequenten Anteilen (Bursts) abwechselt, was zu einem paradoxen Anstieg der EEG-Aktivität führt (Bruhn 2003).

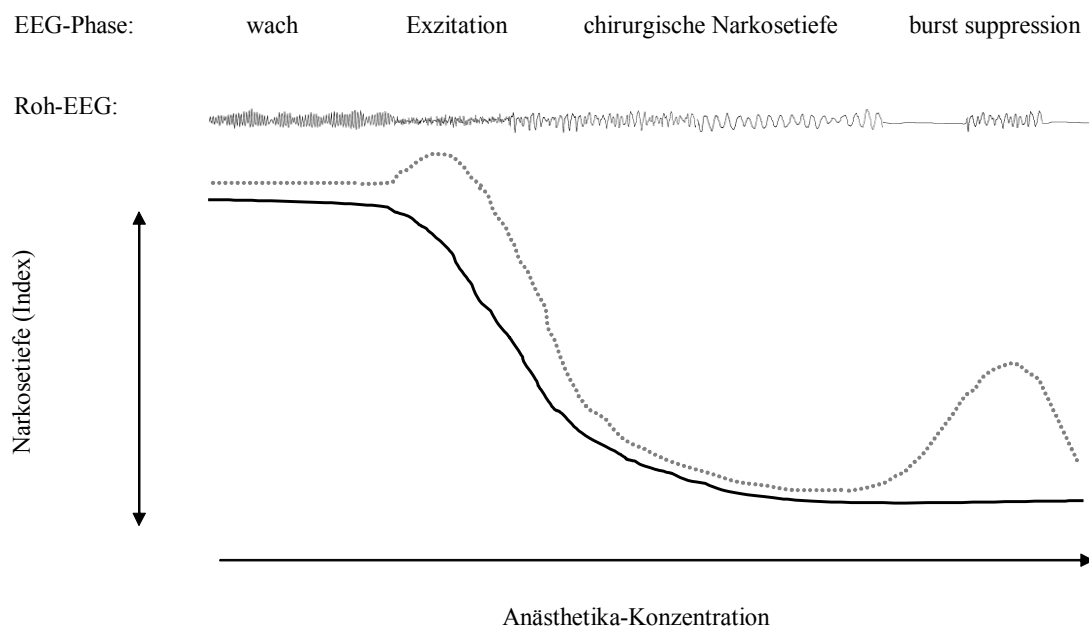


Abbildung 2. Narkosetiefe und zunehmende Anästhetikakonzentration

Abgebildet ist der mehrphasische Verlauf der spontanen EEG-Aktivität. Zur Darstellung kommen die Spektrale Eckfrequenz (gestrichelte Linie) und das Roh-EEG (oben). Die durchgezogene Linie stellt den Verlauf eines idealen monophasischen Narkosetiefe Index dar; nach Schmidt 2003.

1.5 Narkosetiefe Indices

Unter Berücksichtigung dieser Phänomene und auf der Basis neuerer Computertechnologien wurden verschiedene Monitore entwickelt, die auf der Grundlage unterschiedlicher Algorithmen das EEG-Signal auswerten und in Form eines dimensionslosen Index wiedergeben. Dabei gehen neben dem spontanen EEG auch empirische Daten sowie weitere Parameter (z.B. die elektromyographische Aktivität ermittelt durch die Elektromyografie [EMG]) in die Berechnung ein. In den letzten Jahren wurden mehrere dieser sogenannten Narkosetiefe Monitore kommerziell verfügbar, von denen einige im Folgenden kurz vorgestellt werden sollen.

1.5.1 Narcotrend

Der in Deutschland entwickelte Narcotrend-Monitor (Narcotrend, Hannover, Deutschland) basiert auf der automatischen Erkennung der Narkosestadien nach Kugler. Kugler unterteilte die Narkose in insgesamt 14 Stadien, die von A (Alpha Wellen dominant) bis F1 (isoelektrisches EEG) reichen (Kugler 1981). Vom Narcotrend-Monitor wird bei den neueren Baureihen neben den jeweiligen Stadien nach Kugler auch ein Narkosetiefe Index ausgegeben, der von 100 (wach) bis 0 (isoelektrisches EEG) reicht (Abbildung 3).

Als ausreichende Narkosetiefe werden die Stadien D0 bis E1 beschrieben, wobei in den Stadien C1 bis D2 implizite Erinnerung beobachtet wurde (Münte 2003). Von Schmidt konnte gezeigt werden, dass der Narcotrend bei einer Propofol/Remifentanyl Narkose zuverlässig zwischen wachen Patienten, anästhesierten Patienten und Patienten mit erster Reaktion während der Ausleitung unterscheiden konnte (Schmidt 2003a). Eine Prädiktion schmerzhafter Ereignisse scheint mit dem Narcotrend hingegen nicht möglich (Schmidt 2004).



Abbildung 3. Narcotrend Monitor

Im oberen Teil wird das Roh EEG über 5 Sekunden angezeigt, rechts unten wird ein Indextrend ausgegeben und im linken unteren Feld kommen das aktuelle Narkosestadium nach Kugler (A-F mit Unterstadien), sowie der Narcotrend Index zur Darstellung.

1.5.2 A-line AEP Monitor

Eine weitere Möglichkeit zur Messung der Narkosetiefe bietet die Ableitung von evozierten Potentialen. Hierbei werden vor allem akustisch evozierte Potentiale (AEP) genutzt. Die AEP zeigen frühe, mittlere und späte Anteile, wobei die AEP mittlerer Latenz (MLAEP) mit dem Bewusstseinsgrad des Patienten korrelieren (Gajraj 1998, Gajraj 1999, Doi 1997) und deshalb zur Beurteilung der Narkosetiefe Anwendung finden.

Der Vorteil von evozierten Potentialen (EP) gegenüber dem spontanen EEG liegt in der Tatsache, dass bei der reizvermittelten EP-Signalgenerierung periphere, spinale, subkortikale und kortikale Strukturen einbezogen werden und dadurch neben dem Kortex weitere Teile des zentralen Nervensystems (ZNS) erfasst werden. Da praktisch alle Patienten mit expliziter Erinnerung während der Operation über akustische Wahrnehmungen berichten (Schwender 1998b), scheint eine Überwachung dieser Gehirnaktivität durchaus sinnvoll.

Als kommerziell verfügbarer Monitor wurde der A-line AEP-Monitor (Danmeter, Odense, Dänemark) im Jahr 2000 eingeführt. Der A-line AEP-Monitor überführt bei einer Mittelungszeit von 2-6 Sekunden die durch Klickgeräusche erzeugten AEP in den sog. A-line ARX Index (AAI) (Abbildung 4), eine dimensionslose Zahl zwischen 100 und 0. Dabei entspricht ein AAI Wert kleiner 30 einer adäquaten Narkosetiefe (www.alarismed.com). Litvan et al. konnten den AAI als geeigneten Parameter zur Unterscheidung von wachen und anästhesierten Patienten zeigen (Litvan 2002). Nachteilig beim A-line AEP-Monitor ist der höhere apparative Aufwand zur akustischen Stimulation, sowie die hieraus resultierenden Fehlermöglichkeiten. So führte beispielsweise der Verlust des akustischen Signals durch defekte oder falsch positionierte Kopfhörer zu falsch niedrigen AAI Werten (Schmidt 2004), ohne dass dies durch den Monitor ausreichend detektiert wurde. Eine Reaktion auf schmerzhaftere Ereignisse konnte mit dem A-line AEP-Monitor nicht vorhergesagt werden (Struys 2002).

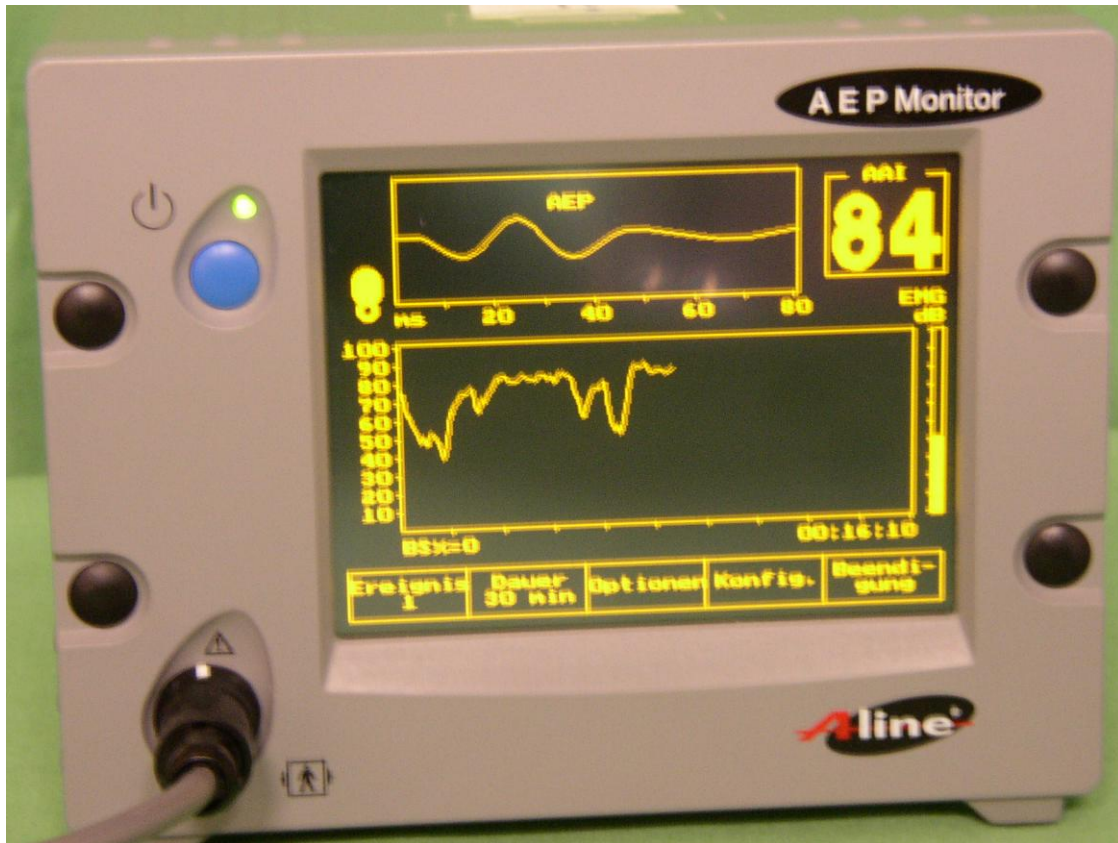


Abbildung 4. A-line AEP Monitor

Zur Darstellung kommen neben dem A-line ARX Index (AAI) (oben rechts) und einem Index-Trend (unten zentral) auch die elektromyographische Aktivität (EMG) (als Balken unten rechts) und das Ableitungsmuster der akustisch evozierten Potentiale (AEP) (oben zentral).

1.5.3 Bispectral Index (BIS)

Der Bispectral Index (BIS) (Aspect Medical Systems, Newton, USA) wurde 1992 als erster kommerzieller „Narkosetiefemonitor“ eingeführt. Beim BIS handelt es sich um einen multivariaten Parameter, in den neben der konventionellen Spektralanalyse weitere Subparameter eingehen, die unter anderem mithilfe der sogenannten Bispektral- und Burst Suppression Analyse ermittelt werden (Rampil 1998).

Zusätzlich unterliegt der BIS einer ständigen Weiterentwicklung auf der Basis neuerer wissenschaftlicher Erkenntnisse und empirischer Daten. In der vorliegenden Arbeit wurde die Version 4.0 verwendet. Der genaue Algorithmus des BIS ist bis heute nicht veröffentlicht worden. Trotz dieser Tatsache ist der BIS bislang der am häufigsten und umfassendsten untersuchte Narkosetiefemonitor auf dem Markt.

Der BIS ermöglicht unter anderem eine Abschätzung der Hypnose unter Propofol (Glass 1997, Schmidt 2002), Isofluran (Glass 1997) und Sevofluran (Blake 1998). Auch für die Kombinationsnarkose mit Propofol/Remifentanyl wie in der vorliegenden Studie ist eine gute Abschätzung der Hypnose beschrieben (Bruhn 2003). Durch Verwendung des BIS konnte zudem eine signifikante Reduktion von intraoperativer Awareness erreicht werden (Ekman 2004).

Der BIS zeigt sich sowohl klassischen EEG Variablen wie der Spektralen Eckfrequenz und der Medianfrequenz, als auch klinischen Parametern wie beispielsweise der Herzfrequenz zur Abschätzung der Narkosetiefe überlegen (Sleigh 1999, Doi 1997).

Die Skalenbreite des BIS (Abbildung 5) reicht von 100 (wach) bis 0 (isoelektrisches EEG). Als adäquate Narkosetiefe werden Werte zwischen 60 und 40 betrachtet (Johansen 2000). Limitierungen des BIS liegen unter anderem in der Abhängigkeit vom verwendeten Narkoseverfahren. So ist er beispielsweise nicht in der Lage die Narkosetiefe bei einer Anästhesie mit Ketamin vorherzusagen (Suzuki 1998). Eine Anzeige des sensorischen Blocks durch

Remifentanyl ist mit dem BIS ebenfalls nicht möglich (Guignard 2000). Der BIS wurde in der vorliegenden Arbeit als Referenzparameter ausgewertet.



Abbildung 5. BIS Monitor

Der BIS zeigt neben dem aktuellen BIS Index (oben links) und dem BIS Trend (unten) auch die Signalqualität (SQ1) (oben zentral erster Balken), die Elektromyographische Aktivität (EMG) (oben zentral mittlerer Balken), sowie das Echtzeit-Elektroenzephalogramm (EEG) (oben zentral unteres Feld), und die Suppression Ratio (oben rechts) an.

1.5.4 SNAP

Im Jahr 2002 wurde mit dem SNAP Monitor (Nicolet Biomedical, Madison, USA) ein System eingeführt, das laut Herstellerangaben auf der Auswertung des Verhältnisses von schnellen (80-420 Hz) zu langsamen (0-20 Hz) EEG Frequenzen basiert (www.snaphandheld.com).

Auch hier ist der genaue Algorithmus nicht bekannt. Das Prinzip des SNAP beruht nach Angaben der Entwickler auf der Beobachtung, dass EEG Frequenzen zwischen 80 und 450 Hz am besten mit der Aufmerksamkeit untersuchter Personen korrelieren. Die Berechnung des SNAP Index erfolgt zu jeder Sekunde mit einem „15 point moving average“ und wird als dimensionslose Zahl zwischen 100 (wach) und 0 (isoelektrisches EEG) angegeben.

Eine ausreichende Narkosetiefe liegt laut Herstellerangaben bei einem Indexwert von 50-65 vor (www.snaphandheld.com).

Über einen Modulaufsatz der Firma Nicolet Biomedical (Nicolet Biomedical, Madison, USA) wird die Ableitelektrode des SNAP-Monitor mit einem handelsüblichen PDA (Personal Digital Assistant) vom Typ Visor der Marke Handspring (Handspring, inc., Mountain View, USA) verbunden, der als Computereinheit dient und in graphischer Darstellung wahlweise das aktuelle EEG in Echtzeit oder den Verlauf des SNAP Index über die Zeit, sowie jeweils den aktuellen SNAP Index Wert angibt (Abbildung 6).

Bislang sind nur wenige Studien zum Stellenwert des SNAP bei der Beurteilung der Narkosetiefe publiziert.

Nachdem die Produktion der Visor PDA Modelle vom Hersteller (Handspring, inc., Mountain View, USA) ab dem Jahr 2002 sukzessive aufgegeben wurde fehlte bald die Basis für den SNAP. Auch aufgrund der geringen Nachfrage wurde die Produktion des SNAP schließlich eingestellt. Die Firma Everest Biomedical Instruments (Everest Biomedical Instruments, Chesterfield, USA) stellt mittlerweile ein Nachfolgemodell, den SNAP II her.

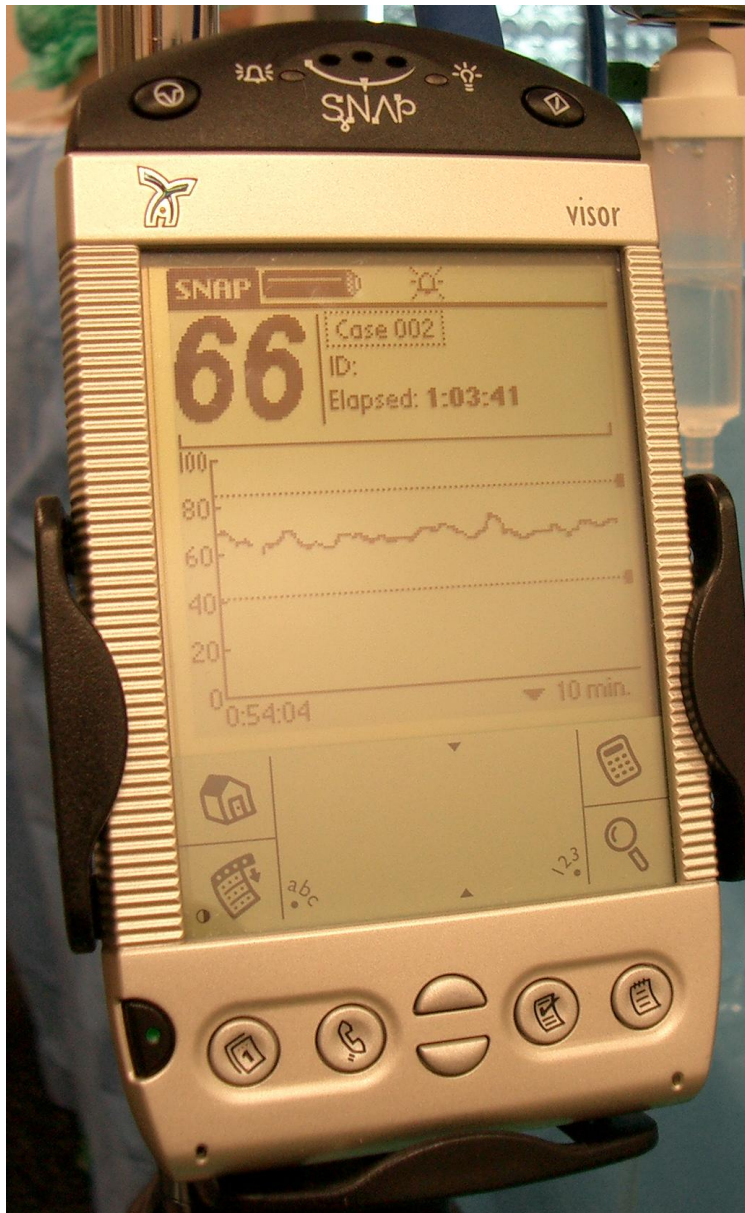


Abbildung 6. SNAP Monitor

Es kann zwischen zwei Darstellungsformen gewählt werden. In diesem Fall wird der aktuelle SNAP Index (oben links) und der Index Trend (zentral) angezeigt. Alternativ kann zentral auch das Roh EEG ausgegeben werden.

1.6 Narkose mit Propofol und Remifentanil

Ein immer häufiger verwendetes Verfahren zur Durchführung einer Allgemeinanästhesie ist die Total intravenöse Anästhesie (TIVA) mit perfusorbasierter intravenöser Verabreichung eines Hypnotikums (beispielsweise Propofol) und eines Opioids (beispielsweise Remifentanil).

Ein rascher und sanfter Bewusstseinsverlust nach 25-40 Sekunden (Larsen 1998), sowie kurze Ausleitungszeiten (Juckenhofel 1999) machen Propofol zu einem bevorzugt eingesetzten Anästhetikum. Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen treten selten auf (Bryson 1995), dies trägt ebenso wie eine kurze postnarkotische Erholungsphase dazu bei, dass Propofol herkömmlichen Anästhetika wie Thiopental und Etomidate sowohl bei stationären, als auch bei ambulanten Operationen häufig vorgezogen (Boysen 1989) wird.

Nebenwirkungen von Propofol sind Hypotonie (Fahy 1985) und Bradykardie (Kanto 1988), sowie ein Injektionsschmerz, der allerdings durch vorherige Injektion eines Lokalanästhetikums oder Variation des Fettgehaltes der verwendeten Emulsion deutlich reduziert werden kann (Larsen 2001).

Remifentanil ist ein Opioid mit einer kurzen Halbwertszeit von 3-4 Minuten und einer guten Steuerbarkeit. An Nebenwirkungen treten Bradykardie und Blutdruckabfall sowie Übelkeit und Erbrechen auf (Philip 1997).

In Kombination mit Propofol scheint trotzdem eine gute hämodynamische Stabilität gegeben (Juckenhofel 1999), allerdings kann es durch synergistische Effekte zu starker Atemdepression kommen (Nieuwenhuijs 2003).

Die Auswirkungen einer Propofol/Remifentanil Narkose auf klinische und elektrophysiologische Parameter wurden in verschiedenen Studien untersucht. Dabei fielen stark synergistische Effekte auf (Bouillon 2004). In Abwesenheit von Remifentanil waren hohe Propofoldosen für den Verlust der Reizantwort während der Narkoseeinleitung nötig. Schon bei Zugabe geringer Dosen Remifentanil reichten deutlich niedrigere Propofoldosen für den Verlust der Reizantwort aus (Bouillon 2004, Lysakowski 2001).

Synergistische Effekte konnten auch für eine Abnahme des BIS (Ropcke 2001, Strachan 2000), sowie elektrophysiologischer (SEF) und klinischer Parameter der Sedierung wie HF und MAP gefunden werden (Lysakowski 2001, Koitabashi 2002).

1.7 Studienziel

Ziel der Studie war es, Veränderungen des SNAP Index und der übrigen untersuchten Parameter während der Anästhesie mit Propofol und Remifentanyl zu untersuchen.

Dabei war von Interesse inwieweit eine Unterscheidung verschiedener Sedierungsgrade und Narkosestadien durch alle Parameter möglich war.

Ferner sollten Zusammenhänge mit den verwendeten Anästhetika Propofol und Remifentanyl untersucht werden.

Da der SNAP erst seit kurzem verfügbar ist wurde die Korrelation mit dem bereits eingehend untersuchten BIS untersucht. Als Referenzparameter wurden neben dem SNAP Index die klinischen Surrogateparameter MAP und HF, die SEF als klassischer EEG Parameter und der Bispectral Index als etablierter Narkoestiefeindex ausgewertet.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Nach Zustimmung der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg und schriftlicher Einverständniserklärung (siehe Anhang) wurden 19 Patientinnen, die sich elektiven gynäkologischen Eingriffen zu unterziehen hatten, in die Studie eingeschlossen. Als Einschlusskriterien wurden ein Alter zwischen 18 und 75 Jahren, das Fehlen von Kontraindikationen für das angewandte Narkoseverfahren sowie eine „American Society of Anesthesiologists“ (ASA) Risikoklassifizierung von I bis II festgelegt. Es lagen somit keine beeinträchtigenden Vorerkrankungen vor.

Ausschlusskriterien waren Vorerkrankungen und/oder Vormedikation, für die ein Einfluss auf das zentrale Nervensystem und/oder das kardiovaskuläre System beschrieben sind. Darüber hinaus wurden Patienten mit systemischen Erkrankungen oder fiebrigem Infekt zum Zeitpunkt der Studie ausgeschlossen.

2.2 Studiendesign

Die Studie wurde in einem Einleitungsraum und Operationssaal der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

Alle Patientinnen erhielten als Prämedikation 7,5 mg Midazolam (Dormicum Lacktabletten, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Schweiz) per os 30 Minuten vor Beginn der Narkoseeinleitung.

Nach Anlage eines intravenösen Zugangs und Aufzeichnung der Ausgangswerte erfolgte die Einleitung der Narkose mit 0,5 µg/ml Propofol (Disoprivan AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland).

Zur Propofolapplikation wurde eine Target-Controlled-Infusion (TCI) Pumpe (Diprifusor, Graseby 3500, Graseby Medical limited, Watford, Großbritannien) verwendet. Nach Aufrechterhaltung der jeweiligen Zielkonzentration über eine Minute wurde die Propofolzielkonzentration um 0,5 µg/ml schrittweise erhöht bis es zum völligen Erlöschen der Antwort auf die dargebotenen Reize kam.

Mithilfe einer modifizierten Form der „Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale“ OAAS (Chernik 1990), der MOAAS Skala wurde die Reaktion auf Reize zunehmender Intensität alle 20 Sekunden erfasst. Die angebotenen Stimuli wurden dabei von der „Ansprache in normaler Lautstärke“ bis hin zum „schmerzhaften Kneifen“ gesteigert, jeweils verbunden mit der Aufforderung die Hand des Untersuchers zu drücken (Tabelle 1).

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 1. Modifizierte Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAAS)

Stufenförmige Unterteilung der Reaktion von 5 (prompte Reaktionen auf Ansprache in normaler Lautstärke) bis 0 (keine Reaktion auf schmerzhaftes Kneifen).

Nach Erlöschen der Reizantwort (LOR) bei einer MOAAS= 0 wurde die jeweilige Propofolkonzentration über 5 Minuten konstant gehalten, gefolgt von einer zusätzlichen Infusion von Remifentanil 0,4 µg/kg/min (Ultiva, GlaxoSmithKline GmbH & Co KG, Münchenbuchsee, Schweiz) über weitere 5 Minuten. Die anschließende Relaxation zur endotrachealen Intubation erfolgte bei möglicher Maskenbeatmung mit Cisatracurium 0,1 mg/kg (Nimbex, GlaxoSmithKline GmbH & Co KG, Münchenbuchsee, Schweiz). Nach weiteren drei Minuten erfolgte die Intubation. Von diesem Zeitpunkt an wurde die Narkose nach klinischen Gesichtspunkten geführt.

Die Werte der Reaktionsantwort (MOAAS) sowie die Parameter SNAP Index, BIS, SEF, MAP und HF wurden alle 20 Sekunden erfasst und dokumentiert.

Mit Abschluss der letzten Hautnaht wurde die Zufuhr von Propofol und Remifentanil gestoppt. Die Parameter MOAAS, SNAP Index, BIS, SEF, MAP und HF wurden nun zu jeder Minute dokumentiert. Extubationskriterien waren eine suffiziente Spontanatmung sowie ein spontanes Augenöffnen. Die Aufzeichnung der Parameter wurde beendet, nachdem die Patientinnen extubiert waren und ihren Namen nennen konnten.

Die Dokumentation erfolgte anhand eines Studienprotokolls (siehe Anhang). Für den A-2000 BIS Monitor (BIS und SEF) erfolgte eine Datensicherung ausserdem online mit dem Programm Hyperterminal (Microsoft, Seattle, USA) auf einem Laptop.

Der SNAP Index wurde vom Visor Handheld-Computer (Handspring, inc., Mountain View, USA) aufgezeichnet, die Daten wurden anschließend durch Synchronisation mit dem Programm SNAP PC Application (Nicolet Biomedical, Madison, USA) ebenfalls auf ein Laptop übertragen und gesichert.

Eine weitere Auswertung aller Daten erfolgte nach Überführung in Excel (Microsoft, Seattle, USA).

2.2.1 Messzeitpunkte

Im Rahmen der Narkose wurden verschiedene Zeitpunkte definiert, die als Narkoseschritte bezeichnet wurden (Tabelle 2).

Der Wachzustand beschrieb hierbei eine Patientin zwei Minuten vor Einleitung der Narkose mit geschlossenen Augen im liegenden Zustand. Als nächster Schritt wurde der erste Verlust der Reizantwort mit Ausbleiben der Reaktion selbst auf schmerzhaftes Kneifen hin (MOAAS= 0) definiert. Ein Zustand der Anästhesie lag bei chirurgischer Narkosetiefe während Aufrechterhaltung der Narkose unter „steady state“ Bedingungen vor. Der Narkoseschritt einer Ersten Reaktion wurde im Rahmen der Narkoseausleitung dann erreicht, wenn die Patientin das erste Mal eine Reaktionsantwort zeigte die nach der MOAAS Klassifikation mit einer MOAAS > 0 beschrieben wurde (Reaktion auf schmerzhaftes Kneifen bzw. Reaktion auf Reize geringerer Intensität). Die Extubation erfolgte bei suffizienter Spontanatmung und spontanem Augenöffnen der Patientinnen nach Aufforderung.

Wachzustand	Patientin 2 Minuten vor der Einleitung
Verlust der Reizantwort	Erster Zeitpunkt mit einer MOAAS= 0 während der Einleitung
Anästhesie	Chirurgische Narkosetiefe unter steady state Bedingungen
Erste Reaktion	Erster Zeitpunkt mit einer MOAAS > 0
Extubation	Bei suffizienter Spontanatmung und spontanem Augenöffnen

Tabelle 2. Einteilung der Narkose in 5 Narkoseschritte

2.3 Zielvariablen

Um eine einwandfreie Registrierung des EEGs zu gewährleisten und um niedrige Impedanz zu erreichen, wurde die Hautoberfläche der Stirn der Patientin zunächst mit einem Hautdesinfektionsspray (Cutasept F farblos, Bode Chemie, Hamburg, Deutschland) gereinigt. Für die SNAP Elektrode (Nicolet Biomedical, Madison, USA) erfolgte zusätzlich die Behandlung der Haut mit einem speziellen Präparationspapier (Nicolet Biomedical, Madison, USA).

2.3.1 SNAP Index

Die EEG Aufzeichnung erfolgte für den SNAP mit einer SNAP Einmalklebelektrode (Nicolet Biomedical, Madison, USA), die gemäß den Angaben des Herstellers links fronto-temporal auf die unbehaarte Stirn aufgebracht wurde (Abbildung 7).



Abbildung 7. Frontale Anordnung der Klebeelektroden des SNAP und des BIS

Das Patientenkabel des SNAP (Nicolet Biomedical, Madison, USA), welches bereits einen EEG-Vorverstärker enthält, verband die Elektrode mit dem SNAP EEG-Springboard-Modul (Nicolet Biomedical, Madison, USA). Das SNAP EEG-Springboard-Modul wurde in den Erweiterungssteckplatz eines handelsüblichen Handspring Handheld-Computers vom Typ Visor (Handspring, inc., Mountain View, USA) eingesetzt, der als Computereinheit diente. Der Visor war mittels einer Haltevorrichtung (Nicolet Biomedical, Madison, USA) am OP-Tisch bzw. am Infusionsständer befestigt (Abbildung 8).



Abbildung 8. Visor mit einer Haltevorrichtung am Infusionsständer angebracht

Der Elektrodenwiderstand wurde nach Kleben der Elektrode automatisch gemessen und nur bei Bestehen des Impedanztests ($R < 10 \text{ k}\Omega$) erfolgte eine weitere Auswertung. Bei höherer Impedanz reichte es in der Regel aus die Elektroden einige Sekunden fest anzudrücken. Sobald die Computereinheit ein Signal erhielt, wurde der SNAP Index berechnet.

2.3.2 Bispectral Index (BIS)

Parallel zum SNAP Index erfolgte die Aufzeichnung des BIS (Version 4.0). Die Ableitung des EEG fand hierbei ebenfalls über eine Einmalklebeelektrode (BIS Sensor XP Elektrode, Aspect Medical Systems, inc., Newton, USA) von der unbehaarten Stirn statt. Die BIS Elektrode wurde im Rahmen der Studie rechts fronto-temporal auf die Stirn aufgebracht (Abbildung 7).

Die Verbindung zum A-2000 XP BIS Monitor (Aspect Medical Systems, Inc, Newton, MA, USA) erfolgte über den sogenannten Digital Signal Converter XP (Aspect Medical Systems, inc., Newton, USA), der das EEG-Signal verstärkte und die analoge Wellenform des EEG in digitale Signale umwandelte. Vom A-2000 XP BIS Monitor wurden sowohl der BIS, als auch die Spektrale Eckfrequenz (SEF) berechnet. Die Glättungsrate wurde auf 30 Sekunden eingestellt und die automatische Artefaktkontrolle aktiviert. Der Elektrodenwiderstand wurde unter 5 k Ω gehalten.

2.4 Begleitvariablen

Die Aufzeichnung des Arteriellen Mitteldrucks MAP (mmHg), der Herzfrequenz HF (Schläge/Minute) und der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung SO₂ (%) erfolgte zu allen Messzeitpunkten (AS/3, Datex, Helsinki, Finnland). Die endexpiratorische CO₂-Konzentration (mmHg) wurde während der gesamten Versuchszeit konstant zwischen 35 und 40 gehalten (Normocap, Datex, Helsinki, Finnland) die SO₂ lag allzeit bei > 96%.

2.5 Statistische Auswertung

Die deskriptive Beschreibung der demographischen Daten erfolgte mit Mittelwert und Standardabweichung (SD). Zur Veranschaulichung der Streuung der Parameter SNAP Index, BIS, SEF, MAP und HF erfolgte die Berechnung der 90%, 75%, 50% (Median), 25% und 10% Perzentilen.

Mit der „Vorhersage Wahrscheinlichkeit“ (Prediction Probability P_K) wurden Zusammenhänge aller Parameter mit der MOAAS und der Propofolzielkonzentration untersucht (Smith 1996).

Für den BIS ist bekannt, dass die elektroenzephalographische Aktivität mit einer Verzögerung von 30-60s angezeigt wird (Baker 2000, Jensen 2001). Aus diesem Grund erfolgte die Berechnung der P_K Werte sowohl für die MOAAS Werte unmittelbar nach dem ersten Erlöschen der Reaktion auf einen angebotenen Reiz, als auch 60s im Anschluss an das erste Erlöschen (MOAAS60s). Ein P_K Wert von 1,0 bedeutet, dass der Parameter zuverlässig zwischen den verschiedenen Bedingungen (z.B. wach [MOAAS= 5] gegen Verlust der Reizantwort [MOAAS= 0]) unterscheiden kann. Ein P_K Wert von 0,5 bedeutet hingegen, dass die Unterscheidung durch den untersuchten Parameter nur zufällig mit einer Wahrscheinlichkeit von 50:50 erfolgt. Die „Jackknife Methode“ wurde zur Abschätzung des Standardfehlers (SE) verwendet (Miller 1974). Mit der t-Statistik wurden alle P_K Werte auf signifikante Unterschiede zu einer rein zufälligen Unterscheidung des Parameters ($P_K = 0,5$) untersucht: $t = (P_K - 0,5) / SE$.

Neben der Möglichkeit zwischen verschiedenen Bewusstseinszuständen wie Wachzustand und Bewusstlosigkeit zu unterscheiden, muss ein „Narkosetiefemonitor“ aber auch in der Lage sein bestimmte klinische Endpunkte wie Verlust der Reizantwort, Tiefe Narkose oder Erste Reaktion vorherzusagen. Dabei sollte es möglichst nicht zu Überlappungen der Werte kommen, d.h. eine größtmögliche Spezifität und Sensitivität müssen gegeben sein (Drummond 2000). Mithilfe der P_K Wert Analyse (Smith 1996) wurde errechnet, mit welcher Genauigkeit die Parameter in der Lage waren folgende Narkoseschritte voneinander zu unterscheiden:

Wachzustand	vs.	Verlust der Reizantwort
Wachzustand	vs.	Anästhesie
Anästhesie	vs.	Erste Reaktion
Anästhesie	vs.	Extubation
Verlust der Reizantwort	vs.	Erste Reaktion

Um zu beurteilen, wie hoch die Vorhersagewahrscheinlichkeit der einzelnen Parameter für alle untersuchten Narkoseschritte insgesamt ist, wurde eine Gesamtvorhersage-Wahrscheinlichkeit berechnet und als P_{Kall} bezeichnet.

$$P_{Kall} = P_{K \text{ Wachzustand gegen Verlust der Reizantwort}} * P_{K \text{ Wachzustand gegen Anästhesie}} * P_{K \text{ Tiefe Narkose gegen Anästhesie}} * P_{K \text{ Anästhesie gegen Extubation}}$$

Hierbei wurde die Unterscheidung zwischen den verschiedenen Schritten gleichmässig gewichtet. Ein Parameter der alle Bedingungen optimal vorher-sagt ergibt demnach einen P_{Kall} Wert= $1,0*1,0*1,0*1,0= 1,0$. Ein Parameter der alle Bedingungen mit $P_K= 0,5$ voraussagt führt zu $P_{Kall}= 0,5*0,5*0,5*0,5= 0,0625$.

Korrelationen zwischen dem SNAP Index und dem BIS wurden für alle Daten-paare durch den Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r berechnet. Verän-derungen nach Beginn der Remifentanilinfusion wurden mittels Friedman Test (ANOVA) und a posteriori mit dem Wilcoxon Test analysiert.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Softwarepaket SPSS (Version 9, SPSS, inc., Chicago, USA) sowie mit dem P_K MACRO und P_K DMACRO (Smith 1996).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die weitestgehend artefaktfreie Datenaufzeichnung war bei allen Patientinnen gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls möglich. Bei einer Patientin musste die Elektrode des SNAP im Verlauf der Studie wegen zu hoher Impedanz ausgetauscht werden, anschließend war auch hier eine gute Ableitung gegeben.

Die Einleitung und Durchführung der Narkose wie auch der operative Eingriff konnten in allen Fällen ohne Unterbrechung oder nennenswerte Komplikationen erfolgen. Das Alter der Patientinnen lag bei 53 ± 13 (SD) Jahren. Die OP-Zeit betrug im Mittel 73 ± 36 (SD) Minuten. Die Erste Reaktion im Rahmen der Narkoseausleitung trat bei einer mittleren Propofolkonzentration von $1,3 \mu\text{g/ml} \pm 0,3$ (SD) auf, die Extubation erfolgte im Mittel bei $1,2 \mu\text{g/ml} \pm 0,2$ (SD) (Tabelle 3).

Nummer	Alter (Jahre)	Grösse (cm)	Gewicht (kg)	OP-Zeit (min)	Erste Reaktion (µg/ml)	Extubation (µg/ml)	Operation (Typ)
1	34	160	60	29	1,20	1,20	Laparoskopie
2	65	170	77	48	0,90	0,80	Wide Excision
3	62	165	62	126	1,20	1,20	Wide Excision
4	65	165	67	93	1,20	1,20	Axilläre Dissektion
5	43	168	60	81	1,60	1,40	Wide Excision
6	42	170	53	111	1,50	1,40	Hysterektomie
7	48	165	60	81	1,40	1,40	Hysterektomie
8	64	166	65	129	0,90	0,90	Wide Excision
9	34	170	66	57	1,40	1,30	Laparoskopie
10	57	167	54	117	1,20	1,20	Mastektomie
11	61	174	76	99	1,20	1,10	Mastektomie
12	58	165	64	73	1,70	1,40	Axilläre Dissektion
13	53	173	62	46	1,70	1,60	Vulvektomie
14	44	162	93	27	1,10	1,10	Wide Excision
15	61	154	56	120	1,80	1,70	Wide Excision
16	70	176	60	63	0,90	0,90	Wide Excision
17	23	187	93	24	0,90	0,90	Wide Excision
18	54	168	64	38	1,20	1,20	Wide Excision
19	64	156	56	27	1,10	1,10	Wide Excision
Mittelwert	53	167	66	73	1,3	1,2	
SD	13	7	11	36	0,3	0,2	

Tabelle 3. Patientenkollektiv

Demographische Daten. Angaben zu Grösse, Gewicht und Art der Operation sowie die Target-Controlled-Infusion (TCI) Propofol Konzentration während der Ersten Reaktion und Extubation. Aufgeführt sind außerdem die Mittelwerte und die Standardabweichung (SD).

3.2 Fallbeispiel

Während der Einleitungsphase ging die schrittweise Steigerung der Propofolzielkonzentration mit einer Abnahme des SNAP Index und des BIS einher (Abbildung 9).

Während kontrollierter Propofolapplikation erfolgte das Erlöschen der Reaktion auf alle dargebotenen Reize bei einer Propofolzielkonzentration von 3,3 µg/ml. Im Zustand der Anästhesie (chirurgische Narkosetiefe) wurden konstant niedrige SNAP Index Werte bzw. BIS Werte beobachtet.

Nach Stopp der Zufuhr von Propofol und Remifentanyl stiegen die Werte im Rahmen der Narkoseausleitung kontinuierlich an. Die Extubation erfolgte bei einer Propofolzielkonzentration von 1,2 µg/ml.

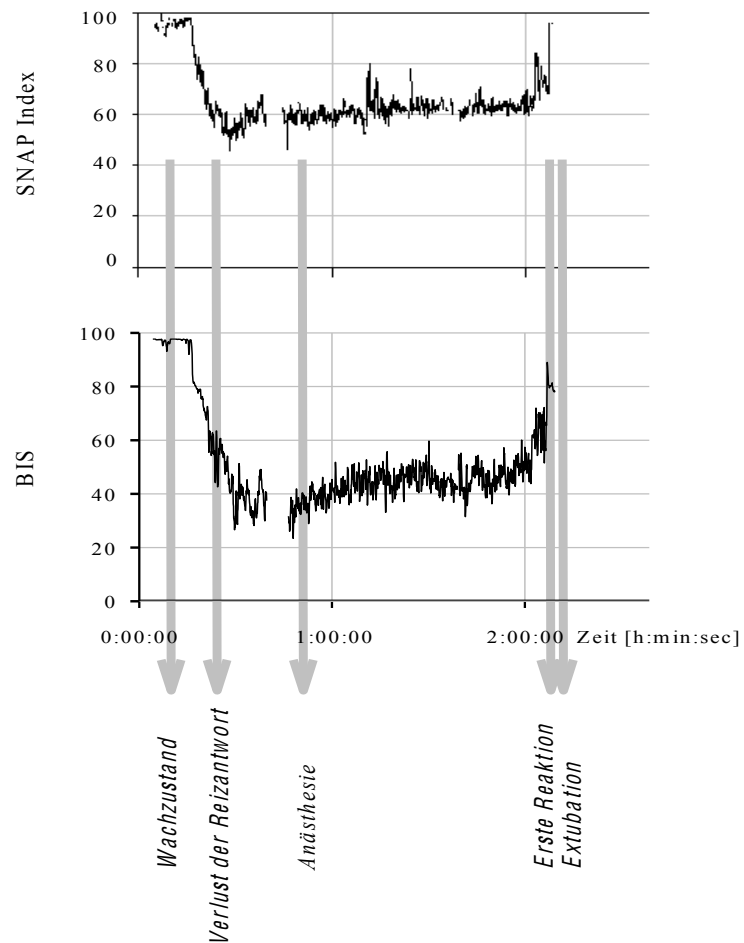


Abbildung 9. Fallbeispiel

Verlauf des SNAP Index und des Bispectral Index (BIS) einer 35 jährigen Patientin während einer Propofol/Remifentanil Narkose. Die grauen Pfeile markieren das Erreichen der jeweiligen Narkoseschritte.

3.3 Propofolzielkonzentration

In der vorliegenden Studie lag die Propofolzielkonzentration bei Erlöschen des Bewusstseins (MOAAS= 0) in einem Bereich von 2 bis 6 µg/ml (Abbildung 10), für die Erste Reaktion (MOAAS> 0) zwischen 0,9 und 1,8 µg/ml (Abbildung 11).

Um abzuschätzen, inwieweit Änderungen der kalkulierten Propofolzielkonzentration von den Narkoseparametern erkannt und angezeigt werden, wurden die 60 Sekunden nach Erreichen der jeweiligen Propofolzielkonzentration dokumentierten Werte mittels Analyse der P_K Werte und Berechnung des Korrelationskoeffizienten r ausgewertet.

Der BIS zeigte hierbei einen deutlich höheren Korrelationskoeffizienten ($r = -0,7$) als alle übrigen Parameter. Auch der P_K Wert ($P_K = 0,78$) lag signifikant höher als die P_K Werte der übrigen Parameter (Tabelle 4).

	P_K - Werte			Spearman		
	P_K	SE		r	p (F)	n
SNAP Index	0,63	0,02	~ "	-0,33	<0,001	522
BIS	0,78	0,01	~ #	-0,70	<0,001	495
SEF	0,60	0,02	~ "	-0,25	<0,001	447
MAP	0,64	0,01	~ "	-0,36	<0,001	528
HF	0,60	0,02	~ "	0,27	<0,001	528

P_K = Vorhersage Wahrscheinlichkeit
 SE= Standardfehler
 Spearman= Spearman Korrelations Koeffizient
 BIS= Bispektral Index
 SEF= Spektrale Eckfrequenz
 MAP= mittlerer arterieller Blutdruck
 HF= Herzfrequenz
 ~ $p < 0,05$ vs. $P_K = 0,5$
 # $p < 0,05$ vs. SNAP Index
 " $p < 0,05$ vs. BIS

Tabelle 4: Propofoleffekte

Zur Darstellung kommen die Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K mit dem geschätzten Standardfehler (SE) und die Korrelationskoeffizienten r nach Spearman.

3.4 Sedierungsskala (MOAAS)

Die Sedierung während zunehmender Propofolzielkonzentration wurde mithilfe der MOAAS abgeschätzt. Dabei gingen abnehmende MOAAS Werte bei steigender Propofolzielkonzentration in unterschiedlichem Maße mit einer Abnahme der gemessenen Parameter einher. Bei der Herzfrequenz war eine derartige Charakteristik abnehmender Werte kaum zu beobachten (Abbildung 10).

Für den SNAP zeigten sich Index Werte zwischen 95 (Median) für eine MOAAS= 5 und 58 (Median) für eine MOAAS= 0. Für den BIS fanden sich Werte von 97 (Median) für MOAAS= 5 bis 51 (Median) für MOAAS= 0.

Die Veränderungen der Parameter SNAP Index, BIS, MAP, HF, SEF sowie der TCI Propofolkonzentration im Verhältnis zur Abnahme der MOAAS sind in Abbildung 10 dargestellt.

Für den Übergang von einem MOASS Stadium zum nächsten ergaben sich für den SNAP Index und den BIS signifikant höhere P_K Werte als für die übrigen Parameter (Tabelle 5).

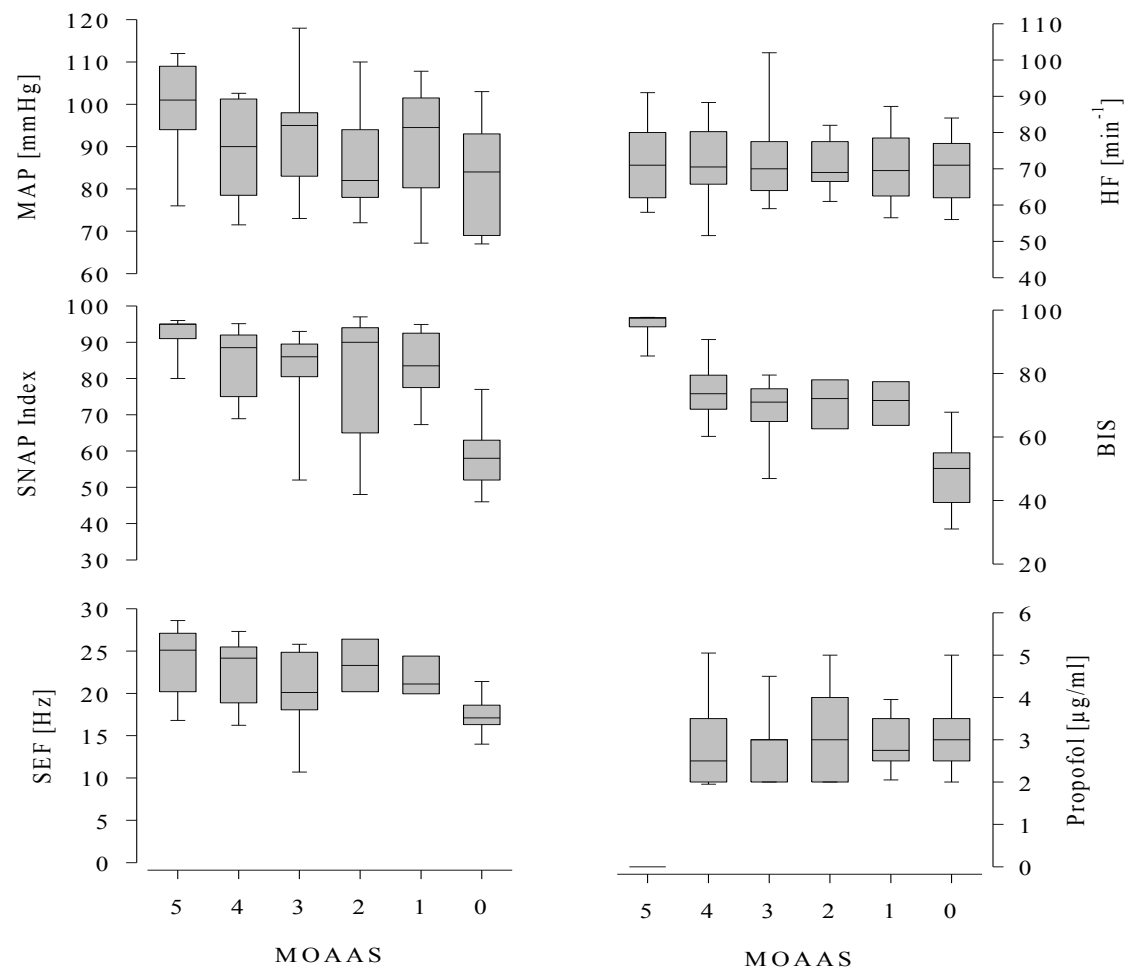


Abbildung 10. Veränderung von SNAP Index, Bispectral Index (BIS), Spektrale Eckfrequenz (SEF), Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), Herzfrequenz (HF) und Target-Controlled-Infusion (TCI) Propofolkonzentration bei abnehmender MOAAS

Zur Darstellung kommen die Perzentilen 90%, 75%, 50%, 25%, 10% für die MOAAS Werte 5 bis 0. Die Werte der einzelnen Parameter wurden unmittelbar nach Veränderung der Reizantwort und der daraus resultierenden MOAAS Werte gemessen.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich für die MOAAS Werte 60 Sekunden nach Veränderung des MOAAS Stadiums (MOAAS_{60s}). Hierbei waren die P_K Werte für den SNAP Index ($P_K = 0,78$) und den BIS ($P_K = 0,86$) signifikant größer als für die anderen untersuchten Parameter. Zudem waren die P_K Werte nur für den SNAP Index und den BIS signifikant höher als unmittelbar nach Erlöschen der jeweiligen Reizantwort ($P_K = 0,71$) bzw. ($P_K = 0,76$) ($p < 0,05$; Tabelle 5).

	MOAAS		MOAAS60s	
	P_K	SE	P_K	SE
SNAP Index	0,71	0,04 ~	0,78	0,04 ~ *
BIS	0,76	0,04 ~	0,86	0,03 ~ *
SEF	0,61	0,05 ~ "#	0,70	0,05 ~ #
MAP	0,59	0,04 ~ "#	0,65	0,04 ~ "#
HF	0,52	0,05 "#	0,51	0,05 "#

MOAAS = Modifizierte Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale

BIS = Bispectral Index

SEF = Spektrale Eckfrequenz

MAP = mittlerer arterieller Blutdruck

HF = Herzfrequenz

~ $p < 0,05$ vs. $P_K = 0,5$

* $p < 0,05$ MOAAS vs. MOAAS60s

$p < 0,05$ vs. SNAP Index

" $p < 0,05$ vs. BIS

Tabelle 5. Prediction Probability (P_K) Werte mit geschätztem Standardfehler (SE) für die MOAAS

P_K Wert Analyse für die einzelnen Parameter unmittelbar nach Übergang in das nächste MOAAS Stadium und P_K Wert Analyse 60 Sekunden im Anschluss an den Übergang in das nächste MOAAS Stadium (MOAAS_{60s}).

3.5 Narkoseschritte

3.5.1 Unterscheidung zwischen verschiedenen Schritten der Anästhesie

Die Gruppendaten zeigten für den SNAP Index und den BIS abnehmende Werte bei zunehmender Narkosetiefe (Verlust der Reizantwort und Anästhesie) und einen Anstieg der Werte bei Wiedererlangen des Bewusstseins (Erste Reaktion und Extubation). Auch der MAP und die SEF zeigten diesen Verlauf. Bei der Herzfrequenz war eine solche Charakteristik am wenigsten ausgeprägt (Abbildung 11).

In der P_K Analyse waren nur der SNAP Index ($P_K > 0,90$) und der BIS ($P_K = 1,0$) in der Lage, fast alle verglichenen Narkoseschritte mit nur geringen Überschneidungen zu unterscheiden (Tabelle 6). Häufiger fanden sich Überschneidungen beim MAP ($P_K < 0,9$) und der HF ($P_K < 0,8$). Die SEF zeigte ebenfalls eine gute Unterscheidung mit Ausnahme der Schritte Wachzustand gegen Erste Reaktion und Verlust der Reizantwort gegen Erste Reaktion

Allen Parametern gemein war eine große Überschneidung zwischen den Stufen Verlust der Reizantwort und Erste Reaktion resultierend in P_K Werten von 0,72 für den BIS bis 0,52 für die HF (Abbildung 11, Tabelle 6).

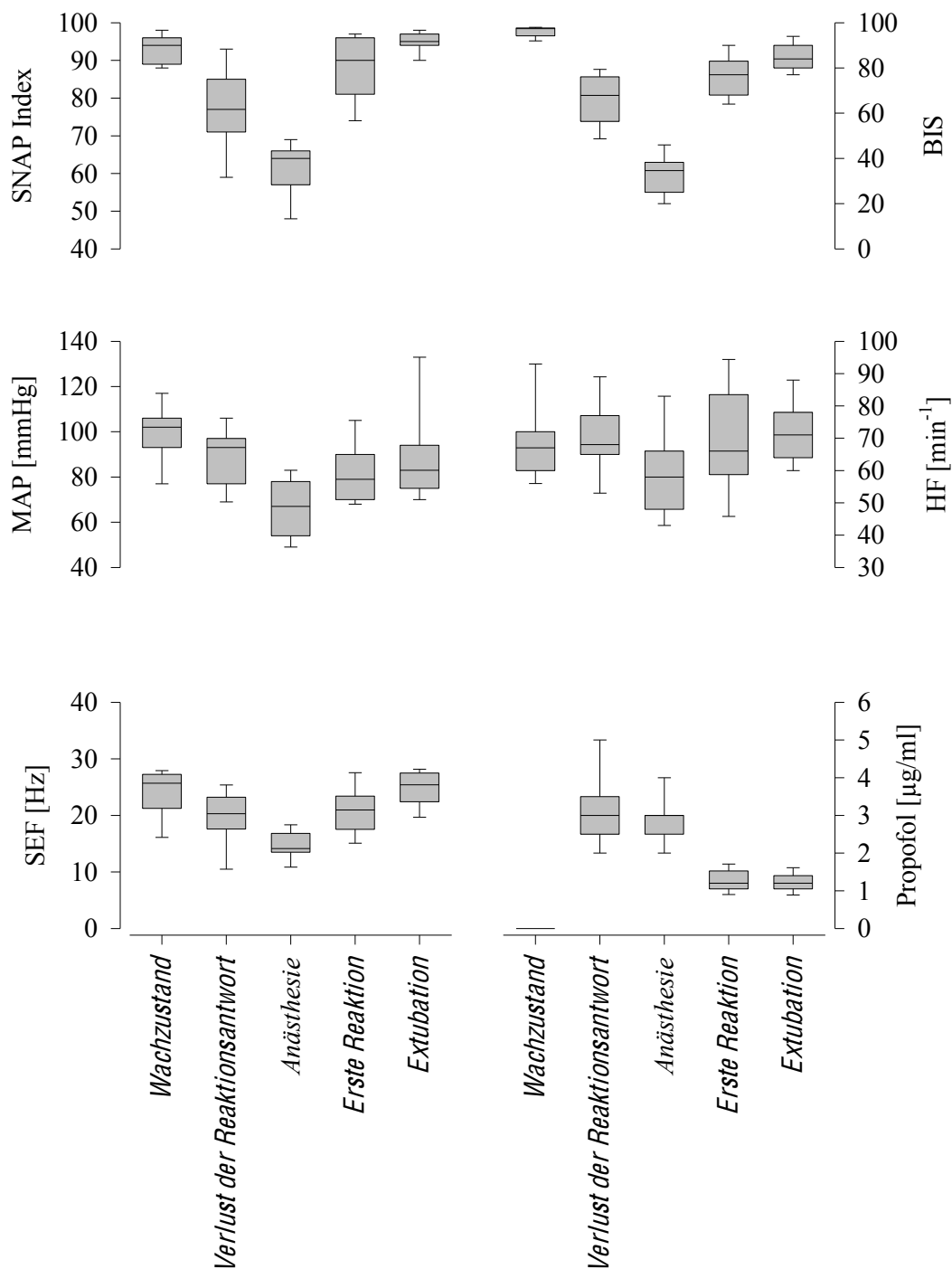


Abbildung 11. Die Narkoseparameter SNAP Index, Bispectral Index (BIS), Spektrale Eckfrequenz (SEF), Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), Herzfrequenz (HF) und Propofolzielkonzentration (Propofol) während der 5 untersuchten Narkoseschritte (Wachzustand bis Extubation)

Um die Streuung der Werte zu verdeutlichen wurden die 90%, 75%, 50%, 25%, 10% Perzentilen eingezeichnet.

	<i>Wachzustand</i>			<i>Wachzustand</i>			<i>Anästhesie</i>		<i>Anästhesie</i>		<i>Verlust der Reaktionsantwort</i>	
	vs.			vs.			vs.		vs.		vs.	
	Verlust der Reaktionsantwort			<i>Anästhesie</i>			<i>Erste Reaktion</i>		<i>Extubation</i>		<i>Erste Reaktion</i>	
	<i>P_K</i>	SE		<i>P_K</i>	SE		<i>P_K</i>	SE	<i>P_K</i>	SE	<i>P_K</i>	SE
SNAP	0,91	0,05	*	1,00	0,00		0,96	0,04	1,00	0,00	0,71	0,09
BIS	1,00	0,00	#	1,00	0,00		1,00	0,00	1,00	0,00	0,72	0,08
SEF	0,76	0,09	*#	0,95	0,04		0,90	0,06	1,00	0,00	0,54	0,10
MAP	0,75	0,08	*#	0,94	0,04		0,79	0,08	*#	0,84	0,07	*#
HF	0,56	0,10	*#	0,76	0,08	*#	0,72	0,09	*#	0,83	0,07	*#

P_K = Vorhersagewahrscheinlichkeit

SE = Standard Fehler

SNAP = SNAP Index

BIS = Bispectral Index

MAP = Mittlerer arterieller Blutdruck

HF = Herzfrequenz

* = signifikante Unterschiede zum SNAP Index

= signifikante Unterschiede zum BIS

Tabelle 6. Unterscheidung der Narkoseschritte

Aufgeführt sind die P_K Werte und der geschätzte Standardfehler (SE). P_K Werte > 0,90 sind fett gedruckt. Einzig die Herzfrequenz erreichte bei keinem Vergleich einen P_K Wert > 0,90.

Um die Vorhersagequalität der Parameter für die untersuchten Narkoseschritte insgesamt zu erfassen, wurde die Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit P_{Kall} (ohne Berücksichtigung der Unterscheidung Verlust der Reaktionsantwort vs. Erste Reaktion) berechnet. Hierbei ergab sich für den BIS einen maximaler Wert von $P_{Kall} = 1,0$. Für den SNAP Index zeigte sich ein P_{Kall} Wert = 0,87 und für die SEF ein P_{Kall} Wert = 0,65. Für den MAP ergab sich ein Wert von 0,47 und für die HF ein Wert von 0,25 (Abbildung 12).

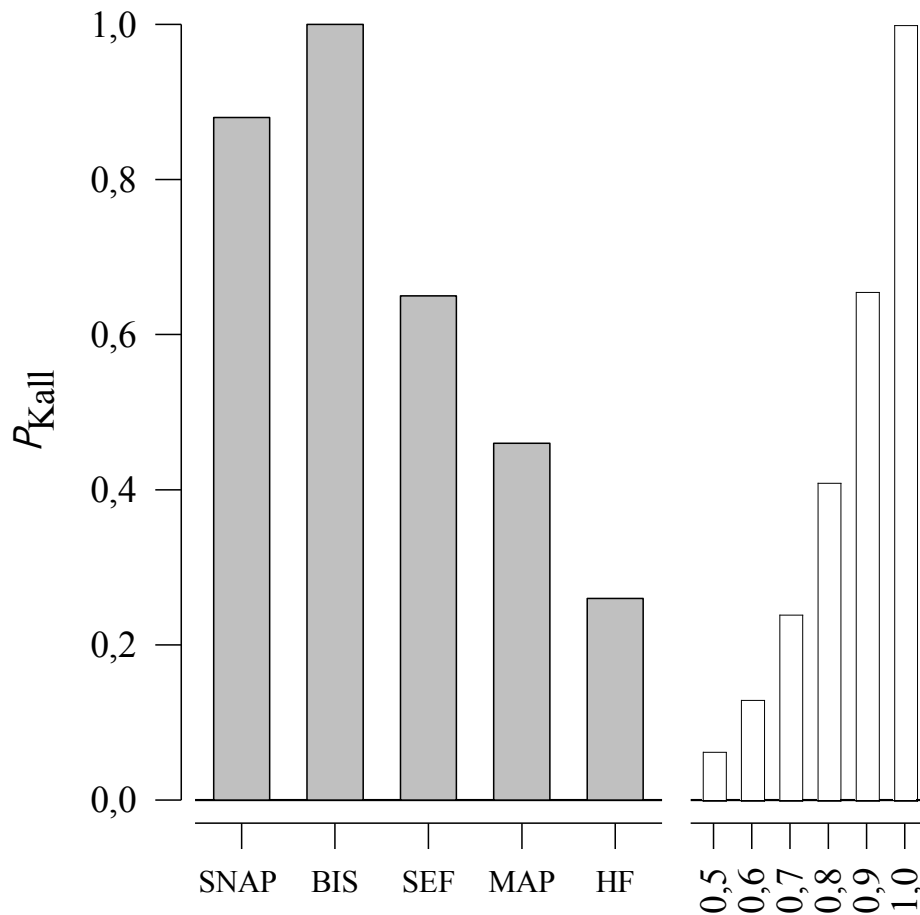


Abbildung 12. Gesamtvorhersagewahrscheinlichkeit P_{Kall}

Links sind die P_{Kall} Werte des SNAP Index (SNAP), Bispectral Index (BIS), Spektrale Eckfrequenz (SEF), Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) und der Herzfrequenz (HF) graphisch dargestellt. Im rechten Anteil wird verdeutlicht welchen P_{Kall} Wert ein Parameter erreicht der alle Schritte mit der angegebenen Vorhersagewahrscheinlichkeit (X-Achse) anzeigt. So erreicht beispielsweise ein Parameter, der alle Ereignisse mit einer Wahrscheinlichkeit von $P_K = 0,7$ voraussagt einen P_{Kall} Wert = 0,24, bei $P_K = 0,8$ ($P_{Kall} = 0,41$) usw..

3.6 Remifentanileffekte

Bereits eine Minute nach Start der Remifentanilinfusion zeigte die Herzfrequenz eine signifikante Abnahme. Nach der zweiten Minute erreichten auch der BIS und der MAP signifikante Veränderungen gegenüber den Werten, die vor dem Start der Remifentanilinfusion (Baseline [BL]) gemessen wurden. Bei der SEF war dies erst nach der fünften Minute der Fall. Der SNAP Index zeigte auch nach fünf Minuten keine signifikante Änderung (Abbildung 13).

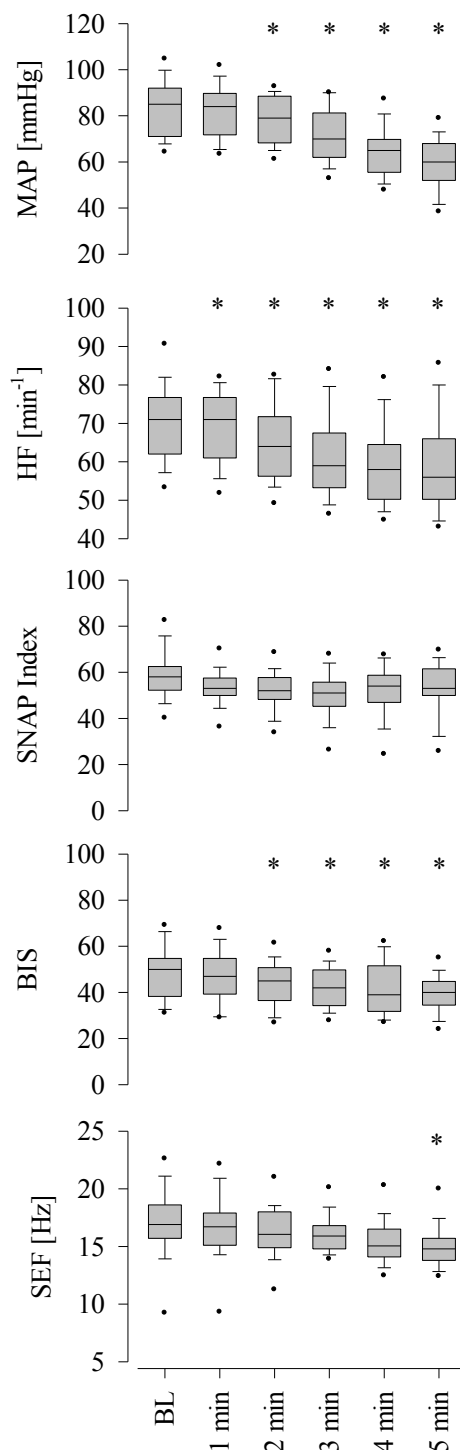


Abbildung 13. Veränderungen von SNAP Index, Bispectral Index (BIS), Spektraler Eckfrequenz (SEF), Mittlerem arteriellem Blutdruck (MAP) und Herzfrequenz (HF) während der Propofolinfusion (BL) und 1, 2, 3, 4 und 5 Minuten nach Start der Remifentanilinfusion

Zur Darstellung kommen die 90%, 75%, 50%, 25% und 10% Perzentilen sowie der jeweils höchste und niedrigste dokumentierte absolute Wert. * markiert signifikante Veränderungen zur BL.

3.7 Korrelation von SNAP Index und BIS

Die genauen Algorithmen nach denen der SNAP Index und der BIS aus dem spontanen EEG gebildet werden sind bislang nicht bekannt. Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Studie untersucht, wie sich der SNAP Index und der BIS zueinander verhalten und ob es Gemeinsamkeiten gibt.

Die Auswertung ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,75$ ($p < 0,001$).

In der graphischen Darstellung wird deutlich, dass es zum Teil große Streuungen der Werte gab. So wurden bei BIS Werten von 50 korrespondierende SNAP Index Werte zwischen 80 und 20 gemessen. Umgekehrt zeigten sich auch für SNAP Index Werte von 50 variierende Index Werte des BIS zwischen 20 und 70.

Darüber hinaus fiel sowohl für den SNAP als auch für den BIS im Bereich hoher MOAAS Werte (MOAAS= 5) eine größere Variationsbreite der Indexwerte im Vergleich zu abnehmenden MOAAS Werten (MOAAS= 4 bis MOAAS= 2) auf. Noch ausgeprägter war die Streuung beim Verlust der Reizantwort (MOAAS= 0). Hier zeigte sich zum Teil eine Variationsbreite der Indexwerte $> 50\%$ (Abbildung 14).

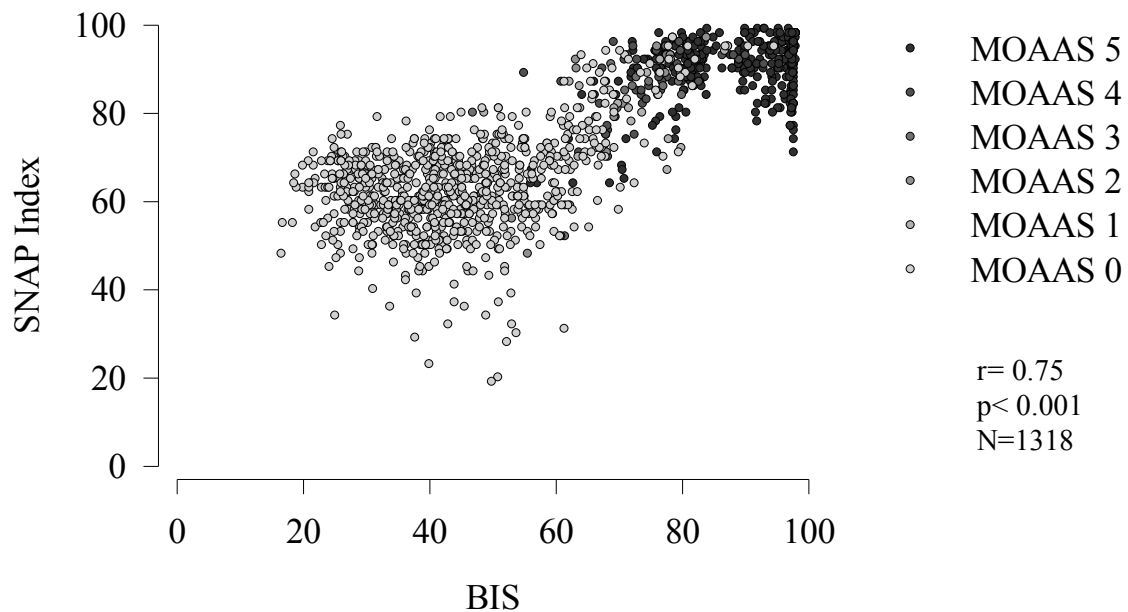


Abbildung 14. Korrelation der Datenpaare von SNAP und Bispectral Index (BIS)

Gezeigt sind alle Datenpaare vom Wachzustand bis zur Extubation. Die Kontrastierung der Punkte steht für die gemessenen MOAAS Werte (Schwarz = MOAAS 5, Hellgrau = MOAAS 0).

Die Verteilung der SNAP Index Werte während der von Johansen et al. empfohlenen BIS Werte für die Stadien Wachheit, Sedierung, Anästhesie und zunehmende Burst Suppression (Johansen 2000) zeigt Tabelle 7.

BIS Werte von 100 bis 85 (Wachzustand) sind demnach zu > 95% mit SNAP Index Werten von 100 bis 80 assoziiert. BIS Werte von 65 bis 40 (Anästhesie) gehen in > 85% der Fälle mit SNAP Index Werten von 79 bis 50 einher. Demnach ist in Stadien mit einem höheren Wachheitsgrad eine kleinere Variationsbreite der korrespondierenden Indexwerte zu beobachten als in Stadien geringerer Wachheit.

Im Stadium der Anästhesie lagen die SNAP Index Werte konstant um 10 bis 14 Punkte über den korrespondierenden BIS Werten.

		SNAP Index									
		<u>100-90</u>	<u>89-80</u>	<u>79-70</u>	<u>69-60</u>	<u>59-50</u>	<u>49-40</u>	<u>39-30</u>	<u>29-20</u>	<u>19-10</u>	<u>9-0</u>
Wachzustand											
BIS 100-85	n	189	51	7	0	1	0	0	0	0	0
(n= 248)	%	76,2	20,6	2,8	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Sedierung											
BIS 84-65	n	117	86	42	10	2	0	0	0	0	0
(n= 257)	%	45,5	33,5	16,3	3,9	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Anästhesie											
BIS 64-40	n	3	17	93	177	139	18	9	3	1	0
(n= 460)	%	0,7	3,7	20,2	38,5	30,2	3,9	2,0	0,7	0,2	0,0
Zunehmende Burst Suppression											
BIS 39-0	n	0	0	41	166	122	20	3	1	0	0
(n= 353)	%	0,0	0,0	11,6	47,0	34,6	5,7	0,8	0,3	0,0	0,0

Tabelle 7. BIS Werte und korrespondierende SNAP Index Werte

Den BIS Werten zugeordnet sind die zugehörigen Stadien Wachzustand, Sedierung, Anästhesie, Zunehmende Burst Suppression (nach Johansen 2000) sowie die im jeweiligen Stadium aufgezeichneten SNAP Index Werte. Fett gedruckt sind die häufigsten Kombinationen der Index Werte in den jeweiligen Stadien.

4 Diskussion

Die Messung der Narkosetiefe ist bis heute problematisch und stellt den Anästhesisten vor eine große Herausforderung. In der Vergangenheit wurden hauptsächlich klinische Parameter unter anderem der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz zu deren Abschätzung herangezogen. In den vergangenen Jahren wurden zusätzlich verschiedene Sedierungstiefemonitore entwickelt, die durch Auswertung des EEG eine bessere Überwachung der Narkose und dadurch eine Vermeidung intraoperativer Awareness ermöglichen sollten. Ein Sedierungstiefemonitor sollte dabei sicher zwischen verschiedenen Schritten der Anästhesie wie beispielsweise Wachzustand, Verlust der Reizantwort, Anästhesie und Erste Reaktion unterscheiden können. In der vorliegenden Studie interessierte darüber hinaus die Frage, inwieweit die untersuchten Indices (SNAP Index und BIS) in der Lage sind, die Effekte von Substanzen - in diesem Fall Propofol und Remifentanyl – abzubilden, die für die verschiedenen Bausteine der Narkose wie mentale Blockade (Sedierung) und sensorische Blockade (Analgesie) Anwendung finden.

Der SNAP ist ein erst kürzlich eingeführter Narkosetiefemonitor zu dem es bislang nur wenige Studien gibt. Der genaue Algorithmus nach dem der SNAP Index berechnet wird ist nicht bekannt. Ein charakteristisches Merkmal ist jedoch die Auswertung hochfrequenter EEG Anteile. Der SNAP nutzt dabei einen handelsüblichen PDA als Computereinheit. Nicht zuletzt wegen seiner geringen Größe und einfachen Handhabung stellt er eine Alternative zum seit Jahren etablierten BIS dar. Da der BIS aufgrund der breiten Studienlage der am besten untersuchte Narkosetiefemonitor auf dem Markt ist wurde er hier als Referenzparameter und zusätzlich die Parameter Spektrale Eckfrequenz, arterieller Mitteldruck und die Herzfrequenz ausgewertet.

4.1 Propofoleffekte

In der vorliegenden Studie sollten Zusammenhänge von SNAP Index, BIS, SEF, MAP und HF mit der Propofolzielkonzentration untersucht werden. Im Mittel kam es bei einer Propofolzielkonzentration von $3,3 \pm 1$ [SD] $\mu\text{g/ml}$ zum Erlöschen der Reizantwort auf alle dargebotenen Reize. Die Erste Reaktion während der Aufwachphase fand sich bei einer Propofolzielkonzentration von $1,3 \pm 0,3$ [SD] $\mu\text{g/ml}$. Der BIS zeigte dabei signifikante Zusammenhänge mit der ansteigenden Propofolzielkonzentration ($P_K = 0,78$, Korrelationsindex $r = 0,70$).

Gute Korrelationswerte für den BIS mit der TCI Propofolzielkonzentration wurden in der Vergangenheit für Konzentrationen zwischen 0 und 8 $\mu\text{g/ml}$ (Glass 1997, Leslie 1995, Doi 1997) beschrieben. Zwischen 3 $\mu\text{g/ml}$ und 1,8 $\mu\text{g/ml}$ zeigten Schmidt et al. 2002 einen signifikanten Zusammenhang der Propofolzielkonzentration mit dem BIS ($P_K = 0,69$). In der vorliegenden Arbeit konnte eine höhere Vorhersagewahrscheinlichkeit gefunden werden $P_K = 0,78$. Schmidt et al. konnten auch für den arteriellen Mitteldruck eine gute Vorhersage abnehmender Propofolzielkonzentrationen zeigen ($P_K = 0,72$). In der vorliegenden Studie lag die Vorhersagewahrscheinlichkeit des MAP für steigende Propofolzielkonzentration dagegen nur bei einer $P_K = 0,64$ (Schmidt 2002).

In der aktuellen Arbeit war der BIS also in Übereinstimmung mit früheren Studien sowohl der SEF (Doi 1997, Leslie 1995) als auch den kardiovaskulären Parametern MAP und HF bei der Detektion der Propofolzielkonzentration deutlich überlegen. Graduelle Unterschiede zwischen den verschiedenen Studien könnten durch die unterschiedlichen Meßzeitpunkte bedingt sein. So wurden in der vorliegenden Studie 60 Sekunden nach Erreichen der jeweiligen Propofolzielkonzentration die verschiedenen Parameter ausgewertet. Vergleichbare Studien, in denen die Propofolzielkonzentration vor der Aufzeichnung der Parameter über einen längeren Zeitraum, beispielsweise vier Minuten konstant gehalten wurde, gingen mit einem noch höheren Korrelationskoeffizienten für den BIS ($r = -0,9$ [Struys 2002] vs. $r = -0,7$ in unserer Studie) einher.

Im Gegensatz zum BIS war der SNAP nicht in der Lage die Propofolzielkonzentration mit ausreichender Genauigkeit vorherzusagen ($r = -0,33$). Ähnliche Ergebnisse erhielten Wong et al., die zwar eine Korrelation des

SNAP Index mit dem klinisch gemessenen Grad der Sedierung jedoch keine Zusammenhänge mit der verabreichten Propofolzielkonzentration unabhängig von deren Höhe beobachteten (Wong 2005).

Wie in den meisten Arbeiten zu diesem Thema wurde auch in der vorliegenden Studie die Propofolzielkonzentration nicht gemessen sondern durch die sogenannte Target-Controlled-Infusion (TCI), das bedeutet durch computergestützte Berechnung der Konzentration auf Grundlage des Diprifusorsystems ermittelt (Gray 1998). Bei der TCI steuert ein Mikroprozessor, der in ein Perfusorsystem integriert ist, anhand pharmakokinetischer Daten für das jeweilige Narkotikum nach Eingabe von Alter und Gewicht des Patienten die Infusionsrate entsprechend der gewünschten Zielkonzentration (Glen 1998). Zur Anwendung kommen dabei verschiedene pharmakokinetische Modelle (Coetze 1995). Studien, in denen die berechnete Propofolplasmakonzentration (= berechnete Propofolzielkonzentration) mit der tatsächlich gemessenen Propofolplasmakonzentration verglichen wurde, zeigten unterschiedliche Ergebnisse. So wurde der Median Performance Error (MDPE), also der prozentuale Wert der systematischen Über- bzw. Unterprädiktion für Propofol von -7% (Coetze 1995) über 16% (Swinhoe 1998) bis hin zu 49% (Hoymork 2000) angegeben. Es zeigte sich darüber hinaus, dass die Fehler bei laufender Infusion besonders groß waren (Davidson 1993).

Ein weiterer Aspekt, der beim Messen bzw. Abschätzen der Plasmakonzentration von zentralnervös wirksamen Pharmaka wie Hypnotika oder Opiaten beachtet werden muss, ist die Tatsache, dass die Plasmaspiegel im zentralen Kompartiment (Blut) nur im „Steady State“ der tatsächlichen Konzentration am Wirkortkompartiment (Zentralnervensystem), auch als Effektive Konzentration (Effect Site Konzentration) bezeichnet, entsprechen (Heidegger 2004). In verschiedenen Studien zeigte sich, dass klinische Endpunkte wie Bewusstlosigkeit und Reaktionsverlust auf schmerzhafte Reize im Bereich definierter Effect-Site-Konzentrationen auftreten wobei erst nach ca. 15 Minuten die Plasmapropofolkonzentration äquivalent der effektiven Konzentration (im ZNS) ist und bei rascher Applikation die zur Erreichung des gewünschten Endpunktes benötigte Plasmakonzentration höher ist als die effektive Konzentration die zum

Erreichen desselben Effekts eigentlich ausreichend wäre (Milne 2003, Irwin 2002, Iannuzzi 2005).

4.2 Grad der Sedierung, MOAAS

Die Korrelation mit Zielkonzentrationen von Anästhetika - hier Propofol - ist jedoch nicht zwangsläufig ein Indikator für einen adäquaten Sedierungstiefe-Monitor. So zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass das Erlöschen des Bewusstseins in einem recht großen Bereich von 2 bis 6 µg/ml Propofolzielkonzentration variiert. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie neben der Korrelation mit der Propofolzielkonzentration auch die Korrelation mit klinischen Zeichen der Sedierung anhand der MOAAS gemessen.

Sowohl in unserer Arbeit als auch in früheren Studien (Glass 1997) fiel auf, dass der BIS deutlich bessere Zusammenhänge mit dem klinischen Grad der Sedierung als mit der Propofolzielkonzentration aufwies. So ergab sich eine Korrelation bei Glass et al. mit steigender Propofolzielkonzentration von $r = -0,78$, in der vorliegenden Arbeit war $r = -0,70$, $P_K = 0,78$ gegenüber der Unterscheidung verschiedener Sedierungsgrade bei Glass et al. mit $r = -0,88$, in unserer Arbeit $P_K = 0,86$ für die Unterscheidung unterschiedlicher Sedierungsgrade.

Erwähnenswert war in der vorliegenden Arbeit, dass die P_K Werte unmittelbar nach Erreichen eines neuen MOAAS Stadiums deutlich niedriger ausfielen als 60 Sekunden danach. Ursächlich hierfür ist sicherlich die Glättungsfunktion der Indexberechnung. Beide Indices arbeiten für eine stabile Index-Kalkulation mit einer Glättungsrate. Diese wird für den SNAP Index mit 15s (www.snaphandheld.com) und für den BIS mit 30-60s angegeben (Jensen 2001, Baker 2000). Hierdurch kann es zu einer verzögerten Anzeige der Index Werte bei sich rasch ändernden Sedierungs-Scores kommen. Die Zunahme der P_K Werte war beim BIS mit 0,12 Punkten für die MOAAS_{60s} deutlich größer als beim SNAP mit 0,07 Punkten. Die Ursache hierfür könnte in der kürzeren Glättungszeit des SNAP Index liegen.

In einer Arbeit von Ruiz Gimeno et al. wurde zwar ebenfalls eine gute Korrelation mit zunehmender Sedierung für den SNAP beschrieben, allerdings wurde dies statistisch nicht weiter aufgearbeitet, weshalb konkrete Werte zum Vergleich fehlen (Ruiz Gimeno 2005).

Für die Kalkulation des BIS mit einer Glättungsrate von 20s konnten Zhong et al. allerdings ebenfalls eine hohe Korrelation mit der MOAAS ($r= 0,929$) zeigen (Zhong 2005).

4.3 Narkoseschritte

Da die $\text{MOAAS} \geq 0$ klinisch ohne weiteren technischen Aufwand erfasst werden kann, war interessant ob die untersuchten Parameter auch in der Lage waren, Veränderungen für die MOAAS Werte kleiner 0, die klinisch nicht mehr erfasst und überprüft werden können, zu detektieren. Hierfür wurden anästhesierelevante Zeitpunkte (Narkoseschritte) definiert und untersucht.

Im Sinne Drummonds reicht eine nur statistisch signifikante Unterscheidung der Narkoseschritte allein nicht aus. Ein idealer Narkosetiefe-Monitor muss eine möglichst geringe Überlappung der Werte für unterschiedliche Zeitpunkte aufweisen. Drummond fordert eine hohe Sensitivität und Spezifität, also eine möglichst geringe, im Idealfall überhaupt keine Überlappung der Werte (Drummond 2000).

In dieser Hinsicht konnten in der vorliegenden Studie für den SNAP Index und den BIS lediglich geringe Überlappungen bei der Unterscheidung der Zeitpunkte Wachzustand vs. Verlust der Reizantwort, Wachzustand vs. Anästhesie, Anästhesie vs. Erste Reaktion und Anästhesie vs. Extubation beobachtet werden. Dies resultierte in hohen P_K Werten ($P_K > 0,90$) bis hin zu maximalen Werten von $P_K = 1,0$ für die Unterscheidung Wachzustand vs. Verlust der Reizantwort und Wachzustand vs. Anästhesie.

Eine frühere Studie aus der eigenen Arbeitsgruppe zeigte ebenfalls eine gute Differenzierung unterschiedlicher Narkoseschritte mit durchgehenden P_K Werten $> 0,95$ (Schmidt 2004). Andere Studien beschäftigten sich häufig nur mit der Unterscheidung Wachzustand gegen LOR und zeigten dabei ebenfalls eine gute Detektion durch den BIS (Liu 1997, Glass 1997, Struys 1998, Schraag 1999) während unterschiedlicher Narkosemodelle (TIVA, balancierte Anästhesie). In einer aktuelleren Arbeit bestätigten Zhong et al. bei einer Propofol/Fentanyl Narkose mit 20 Patienten die Ergebnisse für den BIS mit einem P_K Wert von 0,99 für die Unterscheidung Wachzustand gegen LOR (Zhong 2005).

Für den SNAP Index konnten in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls hohe P_K Werte ($P_K > 0,9$) gefunden werden. In einer anderen Studie, in der die Detektion von Wachzustand vs. Verlust der Reizantwort durch den SNAP untersucht

wurde, beobachteten Wong et al. 220 Patienten nach Bolusgabe von Propofol. Der Verlust des Bewusstseins wurde als das Fallenlassen einer durch den Probanden gehaltenen Spritze definiert und zusätzlich der Nachweis eines OAAS Stadiums von maximal 2 zum Zeitpunkt des Spritzenfalls bzw. eines OAAS Stadiums 2 160s nach Beginn der Infusion gefordert. Wong fand eine gute Vorhersagefähigkeit des Reaktionsverlusts durch den SNAP (Area under the Curve $AUC = 0,837$), die in etwa im Bereich des BIS in vergleichbaren Studien ($AUC = 0,79$) (Chen 2002) lag. Wong wies in diesem Zusammenhang darauf hin, dass bei Anwendung der TCI zur Propofolapplikation anstelle von Boligaben aufgrund der geringeren Konzentrationsschwankungen ein noch besseres Korrelationsergebnis zu erwarten gewesen wäre (Wong 2005). Hier muss ergänzend auf die unterschiedliche Definition des LOR hingewiesen werden. So wurde der Reaktionsverlust bei Wong als $OAAS = 2$ definiert wohingegen der Verlust der Reizantwort bei uns als ein $MOAAS \text{ Stadium} = 0$ definiert wurde.

Bei dem Vergleich der P_K Werte unterschiedlicher Studien muss immer auch die Anzahl der untersuchten Patienten berücksichtigt werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass Überschneidungen zwischen zwei untersuchten Messzeitpunkten auftreten ist bei einer größeren Anzahl von untersuchten Patienten höher. Ergänzend muss auch darauf hingewiesen werden, dass in der vorliegenden Studie die P_K und der SE mit Hilfe des P_KMACRO berechnet wurden. Die so erhaltenen Werte sind zwar für die Testung von Hypothesen ausreichend (Smith 1996), entsprechen allerdings nicht immer den tatsächlichen Werten. Beispielsweise wäre ein $P_K = 1,0$ für die Unterscheidung Wachzustand gegen Anästhesie mit großer Wahrscheinlichkeit $P_K < 1,0$ bei der Untersuchung eines größeren Patientenkollektivs.

Sowohl der SNAP Index, als auch der BIS waren den hämodynamischen Parametern MAP und HF in der Unterscheidung unterschiedlicher Narkoseschritte deutlich überlegen. Besonders auffällig wurde dies im Rahmen der Einleitung mit der Unterscheidung Wachzustand gegen LOR (P_K Werte für den SNAP Index = 0,91, BIS = 1,00, SEF = 0,76, MAP = 0,75, HF = 0,56). Die gute Vorhersagefähigkeit aller verglichenen Narkoseschritte durch den SNAP Index und den BIS insgesamt drückte sich in den hohen P_{Kall} Werten aus (SNAP Index = 0,87,

BIS= 1,0). SNAP Index und BIS waren auch dabei sowohl der SEF wie auch den Parametern MAP und HF überlegen.

Bei der Anwendung von Narkosetiefemonitoren in der täglichen Praxis interessiert auch die Frage, bei welchem Wert von einem reaktionslosen Patienten ausgegangen werden kann. In der vorliegenden Arbeit fand sich für den Verlust der Reizantwort ein BIS Wert von 51 (Mittelwert). Ähnliche Ergebnisse mit leicht variierenden Werten fanden sich bei anderen Untersuchern. Eine Multicenterstudie von Gan et al. an über 300 Patienten zeigte BIS Werte im Stadium der Anästhesie um 50 (Gan 1997). Bruhn et al. fanden BIS Werte von 50 (Mittelwert) für ein OAAS Stadium 0 (LOR) (Bruhn 2003). Yang et al. registrierten einen BIS Wert von 57,1 (Mittelwert) für ein MOAAS Stadium 0 (Yang 2006). Im Kontrast zu diesen Ergebnissen fanden sich in anderen Studien teilweise deutlich niedrigere BIS Werte für den LOR. So zeigte sich in einer Arbeit von Iannuzzi et al. für den Reaktionsverlust ein BIS Wert von 38,2 (Mittelwert) (Iannuzzi 2005). Zhong et al. erhielten sogar BIS Werte < 35 für den LOR (entsprechend einer MOAAS = 0) mit einem Mittelwert von 34,1 (Zhong 2005).

Der SNAP ging in der vorliegenden Studie mit einem Indexwert von 58 (Mittelwert) für den Verlust der Reizantwort einher. Andere Untersucher fanden SNAP Index Werte um 60 für das Narkosestadium (Ruiz-Gimeno 2005). Bei Wong et al. fand sich für den LOR ein SNAP Index Wert von 71 (Mittelwert), der damit deutlich über den vom Hersteller empfohlenen Grenzen und auch deutlich höher als in unserer Arbeit beschrieben lag (Wong 2005). Die Ergebnisse zeigen, dass man bei BIS Werten < 50 (unter Verwendung der BIS Version 4.0) bzw. bei SNAP Index Werten < 60 mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von reaktionslosen Patienten im Rahmen der Narkose ausgehen kann. Diese Werte entsprechen den von den Herstellern empfohlenen Bereichen für die chirurgische Narkosetiefe im Rahmen einer Allgemeinanästhesie (www.biseducation.com, www.snaphandheld.com).

Sowohl für den SNAP, als auch für den BIS fiel auf, dass sie nicht in der Lage waren Nuancen der Narkose zu unterscheiden. Dies zeigt sich in den vergleichsweise niedrigen P_K Werten für die Unterscheidung Verlust der Reizant-

wort gegen Erste Reaktion (0,72 für den BIS und 0,71 für den SNAP Index). Auch die übrigen Parameter SEF ($P_K = 0,54$) , MAP ($P_K = 0,65$) und HF ($P_K = 0,52$) erbrachten hier unzureichende Werte.

4.4 Remifentanileffekte

Die klassische Aufgabe von Sedierungstiefemonitoren ist, wie der Name schon sagt, die Messung der Sedierungstiefe zu allen Zeitpunkten der Anästhesie. In der aktuellen Studie interessierte darüber hinaus aber auch, ob der SNAP und der BIS in der Lage sind einen weiteren Aspekt der Narkoseführung, den sensorischen Block (Analgesie) zu erfassen.

Dabei zeigte sich, dass der SNAP Veränderungen nach Beginn der Remifentanilinfusion nicht in ausreichendem Maße wiedergeben konnte. Die Applikation des Opioids mit einer Dosis von 0,4 µg/kg/min Remifentanil wurde im Sinne des Studiendesigns im Mittel bei laufender Narkose mit einer Propofolzielkonzentration von $3,3 \pm 1$ [SD] µg/ml gestartet. Dass der SNAP Index selbst fünf Minuten nach Start der Remifentanilzufuhr keine Veränderungen zeigte, führt zu dem Schluss, dass mit dem SNAP eine Abschätzung der Remifentanilwirkung („sensorischer Block“) nicht möglich ist.

Ähnliche Ergebnisse erbrachten frühere Studien für den BIS. Guignard et al. stellten unter Ruhebedingungen vor Intubation vergleichbare BIS Werte während TCI kontrollierter Propofolzielkonzentration von 4 µg/ml fest, unabhängig davon ob diese mit 0, 2, 4, 8 oder 16 ng/ml Remifentanil kombiniert wurden. Der BIS war bei dieser Propofolkonzentration also unabhängig vom Ausmaß des „sensorischen Blocks“. Die Werte der hämodynamischen Parameter MAP und HF zeigten bei Guignard während der Ruhephase signifikante Abnahmen mit steigender Remifentanilkonzentration. Nach schmerzhaften Stimuli, in diesem Falle Laryngoskopie und Intubation zeigten sich neben einem Anstieg der kardiovaskulären Parameter jedoch auch Zunahmen des BIS, die umso größer waren, je niedriger die angestrebte Remifentanilkonzentration war (Guignard 2000). Auch Mi et al. stellten fest, dass der BIS nicht in der Lage war zwischen Patienten zu unterscheiden, die eine Kombinationsmedikation Propofol/Fentanyl oder eine Monomedikation Propofol erhalten hatten (Mi 1998). Allerdings konnten auch sie zeigen, dass Patienten, die eine Kombination aus Propofol und Fentanyl erhalten hatten, nach nozizeptiver Stimulation deutlich niedrigere BIS Werte aufwiesen, als Patienten die nur Propofol erhalten hatten (Mi 1999).

Bei Schmidt et al. fanden sich für bewusstlose Patienten mit einer konstanten Propofolkonzentration von 3,0 µg/ml, resultierend in BIS Werten von 43 (Mittelwert), nach Stopp der Remifentanilinfusion (0,3 µg/kg/min) während der untersuchten 9 Minuten keine Veränderungen des BIS (Schmidt 2002, Schmidt 2004).

In einer neueren Arbeit untersuchten Wang et al. inwieweit die zur Erreichung einer adäquaten Narkosetiefe (hierfür wurde unter Auswertung von akustisch evozierten Potentialen ein AEPex Index Wert von 35 angestrebt) benötigte Propofolkonzentration (beginnend mit einer Zielkonzentration von 4 µg/ml und anschließender schrittweiser Steigerung) von der zusätzlichen Applikation unterschiedlicher Remifentanildosen beeinflusst wurde. Sie verglichen Patienten die eine Propofolmonomedikation erhalten hatten mit solchen denen zusätzlich Remifentanildosen von 0,08, 0,15 oder 0,3 µg/kg/min verabreicht wurden. Es zeigte sich, dass die benötigte TCI - Propofolkonzentration beim nicht stimulierten Patienten unabhängig von der verabreichten Remifentanilkonzentration war (Wang 2007).

Eine mögliche Erklärung für die fehlende Detektion der Remifentanileffekte durch EEG basierte Narkosetiefemonitore in Ruhe wurde von Guignard in dem Wirkort der analgetischen Komponente der Opioide an subkortikalen Strukturen und dem Rückenmark gesehen. Dass das spontane EEG und somit auch der SNAP Index und der BIS über den Kortex abgeleitet werden, könnte erklären weshalb die analgetische Wirkung der Opioide nicht abgebildet werden konnte (Guignard 2000). Interessanterweise zeigte der BIS in der vorliegenden Arbeit unter Ruhebedingungen eine signifikante Abnahme der Werte von 50 (Mittelwert) vor und 40 (Mittelwert) 5 Minuten nach Beginn der Remifentanilinfusion. Eine mögliche Ursache der Beeinflussung des BIS durch Remifentanil, auch bei laufender Propofolinfusion könnte in der dosisabhängig sedierenden Wirkung der Opioide liegen. Für Remifentanil ist in Abwesenheit von Propofol ein direkter, dosisabhängiger Effekt auf das spontane EEG beschrieben. Remifentanil führt zu einer Amplitudenzunahme und Verlangsamung der EEG-Frequenzen hin zum Delta-Bereich und einer Abnahme der SEF (Egan 1993, Egan 1996) was den Veränderungen entspricht, die auch bei zunehmender Narkosetiefe

beobachtet werden (Bischoff 2000). Deshalb scheint auch eine kortikale Ableitung von Remifentanileffekten grundsätzlich möglich. Wahrscheinlich werden hier jedoch nur sedierende Nebenwirkungen, nicht die analgetische Hauptwirkung der Opiode erfasst. Der Einfluss von Remifentanil auf den BIS scheint dabei nicht nur von der Höhe der Remifentanilkonzentration, sondern auch vom Ausmaß der Hypnose durch Propofol (bei unterschiedlichen Propofoldosen) abhängig zu sein. Bei BIS Werten um 50 scheint Remifentanil eine zusätzliche additiv sedierende Wirkung zu haben. BIS Werte um 40 sind jedoch durch die zusätzliche Gabe von Remifentanil nicht weiter zu vertiefen (Schmidt 2003b). Interessant ist hierbei, dass diese Veränderungen in der vorliegenden Studie mit dem SNAP im Gegensatz zum BIS nicht erfasst werden konnten.

Für die klinische Praxis unterstreichen diese Ergebnisse die Notwendigkeit der Zusammenschau verschiedener Parameter zur umfassenden Überwachung der Narkose. Insbesondere zur Beurteilung der sensorischen Narkosekomponente stehen bislang nur die klassischen Surrogatparameter arterieller Mitteldruck und Herzfrequenz zur Verfügung. Da deren Aussagekraft durch entsprechende Vormedikation oder kardiovaskuläre Vorerkrankungen jedoch eingeschränkt wird, müssen in Zukunft neue Parameter identifiziert werden, die eine suffiziente Abschätzung des sensorischen Blocks auch unter diesen Bedingungen zulassen.

4.5 Korrelation von SNAP Index und BIS

Nachdem in den vorangegangenen Abschnitten die Ergebnisse der einzelnen Parameter für unterschiedliche Fragestellungen diskutiert wurden, interessierte uns die Frage, inwieweit der neu entwickelte SNAP Index und der BIS miteinander korrelieren und welche Schlussfolgerungen hieraus für die klinische Praxis gezogen werden können.

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Narkosetiefeindices ausgewertet, die mit unterschiedlichen Ansätzen das Roh EEG auswerten. Obwohl manche Aspekte dieser Algorithmen nach wie vor Verschlusssache der Hersteller sind, sind andere Details mittlerweile bekannt. Ein grundsätzlicher Unterschied besteht in der Auswertung unterschiedlicher Frequenzbereiche des Roh EEGs zur Berechnung des jeweiligen Index. Auch im Berechnungsmodus beispielsweise bei der Glättungsrate sowie in den empfohlenen Indexbereichen für die entsprechenden Narkosestadien gibt es deutliche Unterschiede. Deshalb ist es interessant zu vergleichen, wo sich Schnittpunkte finden, ob BIS- und SNAP Index Werte miteinander vergleichbar sind und was dies für die klinische Praxis bedeutet.

In unserer Arbeit ergab sich eine Gesamtkorrelation des BIS und des SNAP Index von $r = 0,75$. Eine gute Korrelation in ähnlicher Größenordnung fand sich bei Ruiz-Gimeno et al., die während einer Propofol/Fentanyl Narkose eine Korrelation von SNAP Index und BIS nach Pearson von $r^2 = 0,68$ (Ruiz-Gimeno 2005) erhielten. In der vorliegenden Studie war jedoch auffällig, dass es zu starken Streuungen der korrespondierenden Indexwerte kam (Abbildung 14). So fanden sich für BIS Werte um 50 korrespondierende SNAP Index Werte zwischen 20 und 80. Auch umgekehrt fiel eine große Streuung der BIS Werte von 20 bis 70 für SNAP Index Werte von 50 auf. Eine mögliche Ursache kann in der Skalierung der Indexwerte liegen. So ist eine ausreichende chirurgische Narkosetiefe beim BIS für Index Werte in einem Bereich von 60-40 und für den SNAP Index mit einer noch größeren Spanne zwischen 70 und 35 beschrieben (Abbildung 15). Des weiteren fiel während der Narkoseeinleitung eine Streuung der Werte auf. Dies könnte am ehesten auf die im Abschnitt „Grad der Sedierung, MOAAS“ beschriebenen Probleme von SNAP Index und BIS zurückzuführen

ren sein, sich rasch ändernde Sedierungsgrade bei unterschiedlicher Glättungsrate adäquat zu erfassen. Blieb die Sedierungstiefe über einen längeren Zeitraum konstant zeigten beide Indices stabilere Werte mit nur vereinzelt „Ausreißern“ wodurch es zu einer besseren Korrelation von SNAP Index und BIS kam.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass es sich über den Gesamtverlauf der Narkose nur um wenige extreme „Ausreißerwerte“ nach oben oder unten handelte und BIS Werte von 65 bis 40 (nach Johansen für das Stadium der Anästhesie empfohlen) zu 88,9% mit SNAP Index Werten von 79 bis 50 assoziiert waren (Tabelle 7). Diese Ergebnisse stehen auch im Einklang mit den Ergebnissen von Ruiz-Gimeno et al. die eine gute Korrelation im Anästhesiestadium bei SNAP Index Werten von 70 bis 58 mit BIS Werten von 60 bis 40 fanden (Ruiz-Gimeno 2005).

Im Wachzustand zeigte sich eine noch geringere Streuung der Indexwerte (100-85 beim BIS, 100-80 für den SNAP Index [Tabelle 7]). Hier fand sich folglich auch eine höhere Korrelation der korrespondierenden Werte von >95%.

Für die praktische Anwendung ist es wichtig zu bedenken, dass die Indexwerte, obwohl sie insgesamt eine stabile Korrelation aufweisen, vereinzelt starken Streuungen unterliegen und als dimensionslose Zahl keineswegs austauschbar sind. Deshalb müssen gleiche Indexwerte von BIS und SNAP stets unterschiedlich gewichtet werden (Abbildung 14). So liegen die SNAP Index Werte im Stadium der Anästhesie in der vorliegenden Studie beispielsweise konstant um 10 bis 14 Punkte über den korrespondierenden BIS Werten.

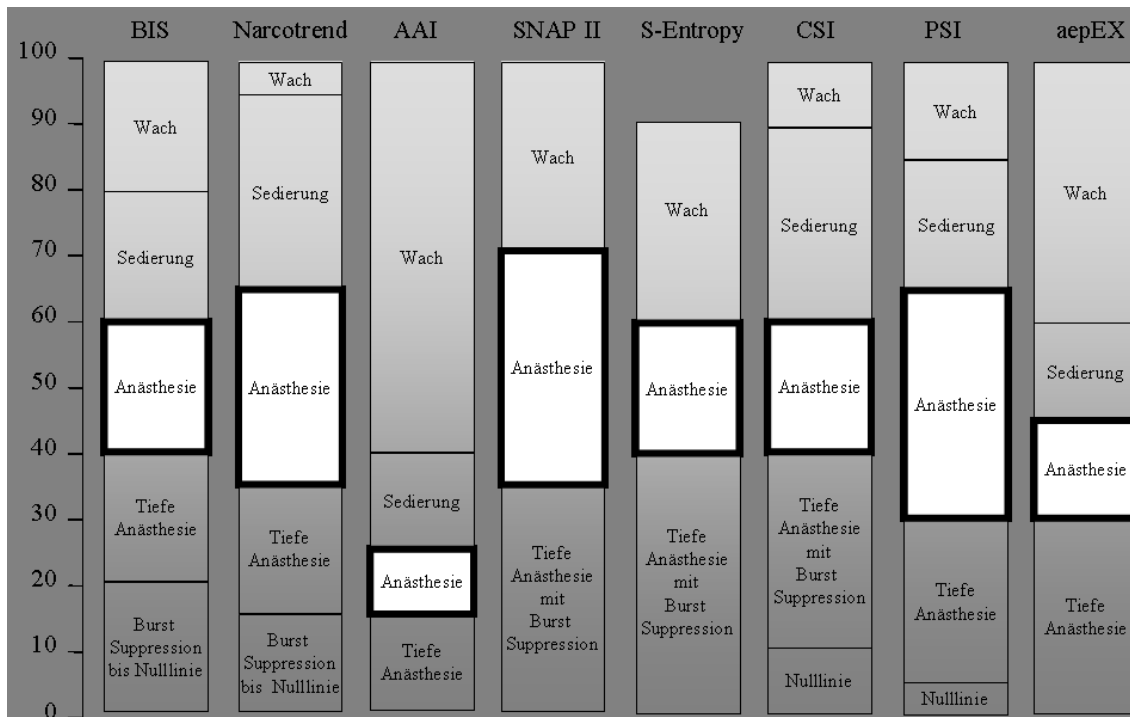


Abbildung 15. Überblick über die Skalierungen der derzeit erhältlichen kommerziellen EEG Monitorsysteme

Bispectral Index (BIS) des BIS, Narcotrend Index, A-line-ARX-Index (AAI) des AEP-Monitor/2, SNAP II Index (SNAP II Index) des SNAP II, State Entropy (S-Entropy) des Datex-Ohmeda-Entropy-Modul, Cerebral State Index (CSI) des Cerebral State Monitor, Patient State Index (PSI) des Patient State Analyser (PSI), aepEX Index (aepEX) des aepEX-Monitor (aus Schmidt 2008, Anästhesist).

4.6 Frequenzbereich über 30 Hz und Beeinflussung durch das Elektromyogramm

Wie vorangehend ausgeführt zeigten sowohl der BIS als auch der neu eingeführte SNAP gute Ergebnisse für die meisten Fragestellungen und wiesen eine insgesamt stabile Korrelation zueinander auf. Der Weg zu den ausgewiesenen Indexwerten führt bei beiden Indices allerdings über sehr unterschiedliche Algorithmen. Eine charakteristische Neuerung des SNAP Index ist dabei die Auswertung hochfrequenter EEG Anteile, die beim BIS keine Berücksichtigung finden. Im folgenden Abschnitt soll nun diskutiert werden inwieweit diese Frequenzen bei der Auswertung des EEG zur Abschätzung der Narkosetiefe eine Rolle spielen.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt nutzt der Algorithmus des SNAP das Verhältnis von niedrig- (0-20 Hz) zu hochfrequenten (80-420 Hz) Anteilen des EEGs. Der BIS wertet lediglich Frequenzen bis 47 Hz aus.

In der Vergangenheit wurde zur Abschätzung der Narkosetiefe hauptsächlich die Aktivität des EEGs im Frequenzbereich 0,5 – 30 Hz bzw. 0,5 – 40 Hz herangezogen (Rampil 1998, Bischoff 2000). In jüngerer Zeit rückten die höheren Frequenzen, unter anderem das so genannte Gamma Band (40-60 Hz) stärker in den Fokus des Interesses. Diese hochfrequenten, niedrigamplitudigen EEG Muster treten z.B. bei bewusster, gerichteter Aufmerksamkeit (Tiitinen 1993) oder Veränderungen in verschiedenen Schlafstadien auf (Gross 1999).

Noch höherfrequente EEG Anteile, wie sie in die Berechnung des SNAP Index eingehen enthalten Oszillationen die im Bereich 150 – 200 Hz Aktivität neuronaler Verbindungen im Hippocampus und den Corpora mamillaria repräsentieren (Wong 2006), wobei die zuverlässige Ableitung dieser hochfrequenten Anteile mittels Oberflächen Elektroden am Skalp fraglich ist. Anästhetika scheinen hochfrequente Potentiale direkt oder indirekt zu beeinflussen, weshalb eine Auswertung dieser EEG Anteile zur Unterscheidung Wach und Anästhesie eine Rolle spielen (Wong 2006).

Ein potentiell Problem, dass bei der Verwendung höherfrequenter EEG Signale besteht, ist die Beeinflussung durch frontale EMG Aktivität (Bruhn 2000). In

der Vergangenheit wurde wiederholt eine Beeinflussung des BIS im Sinne einer Überprädiktion mit erhöhten Werten durch EMG Aktivität beschrieben (Vivien 2003). So wurden trotz steigender Propofolkonzentration bei zunehmender EMG Aktivität ansteigende BIS Werte beobachtet, während gleichzeitig die Gabe von Muskelrelaxanzien zu abfallenden BIS Werten führte (Bruhn 2000, Messner 2003).

Demgegenüber konnten Greif et al. keine Änderung des BIS bei wechselnder EMG Aktivität feststellen (Greif 2002). Sleigh et al. untersuchten insgesamt 93 Patienten und kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass die verfälschenden Effekte des EMG auf das EEG zumindest im Bereich 30-47 Hz eher gering ausgeprägt sind, da die EMG Aktivität in diesem Frequenzbereich insgesamt schwächer ist als die EEG Aktivität. Sleigh betonte deshalb, dass es sehr wohl sinnvoll ist, bei der Abschätzung des Bewusstseinsverlustes Frequenzen über 30 Hz in die Berechnung des Narkoseindex mit einzubeziehen und sie nicht herauszufiltern (Sleigh 2001).

Auch andere Untersucher wiesen in aktuelleren Arbeiten auf die Bedeutung der Berücksichtigung höherfrequenter EEG Anteile hin (John 2005). Nach Einschätzung von Vanhatalo et al. wird die Auswertung des kompletten EEG Spektrums (full – band EEG) in Zukunft der Standard sowohl im klinischen Bereich als auch in der Forschung werden (Vanhatalo 2005). Grundsätzlich lässt sich allerdings festhalten, dass in hohen Frequenzbereichen die EEG Aktivität bei zunehmender EMG Aktivität stark abnimmt (Viertiö-Oja 2004). Dies führt zu der Vermutung, dass der Algorithmus des SNAP neben der EEG Aktivität auch EMG Aktivität berücksichtigt und diese als Bestandteil des Algorithmus in die Berechnung des Index mit einbezieht.

Dressler et al. führten hierzu Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen hochfrequenten EEG Anteilen > 30 Hz und dem Bewusstseinsgrad durch. Bei ihnen fand sich im Power Spektrum Bereich > 30 Hz bis 127 Hz die beste Detektion von Wachheit, obwohl dieser Bereich stark durch EMG Aktivität dominiert wird. Angesichts dieser Tatsache ließen sie offen ob die guten Ergebnisse bei hochfrequenten Signalen durch einen direkten Effekt am Zielorgan der

Anästhetika, dem Gehirn (EEG) zustande gekommen waren oder vielmehr indirekte und unspezifische Parameter mit hoher Frequenz wie beispielsweise die Muskelaktivität (EMG) erfasst wurden.

Zur Klärung dieser Frage sind weitere Studien, insbesondere unter kompletter und variierender neuromuskulärer Blockade nötig, um auszuschliessen, dass ein relaxierter Patient aufgrund niedriger EMG Aktivität mit falsch niedrigen Index Werten eine zu flache Narkose, im Extremfall gar mit intraoperativer Awareness einhergehend, erhält (Dressler 2004).

4.7 Erfahrungen mit dem SNAP

Da es zum SNAP bislang nur wenige Erfahrungsberichte gibt, sollen einige Beobachtungen während der aktuellen Untersuchung im Folgenden kurz diskutiert werden.

Ruiz et al. beschrieben ein wiederholtes Ablösen der SNAP Elektrode aufgrund der Form und Dicke, wodurch es zu Störungen der Ableitung und zum Ausschluss einzelner Patienten aus einer von ihnen durchgeführten Studie kam (Ruiz-Gimeno 2005). In der vorliegenden Arbeit zeigten sich keine entsprechenden Auffälligkeiten, jedoch musste in einem Fall die Elektrode aufgrund zu hoher Impedanz ausgetauscht werden, wodurch eine weitestgehend artefaktfreie Aufzeichnung in der Folge möglich war.

Subjektiv fiel in der vorliegenden Untersuchung auf, dass für den SNAP eine deutlich intensivere Präparation und Reinigung der Haut notwendig war, um die Impedanz auf das erforderliche Maß zu senken, als beim BIS. Dieser Sachverhalt war jedoch nicht Gegenstand der Studie und wurde deshalb nicht exakt evaluiert. Gleiches gilt für die Beobachtung, dass es kurzzeitig zu Ausfällen des SNAP Index Trend bei intraoperativer Verwendung der monopolaren Diathermie kam, obgleich dadurch die kontinuierliche Aufzeichnung der Indexwerte insgesamt nicht beeinträchtigt war. Dieses Phänomen wurde auch durch andere Untersucher beschrieben (Willman 2002, Ruiz-Gimeno 2005).

Als irritierend erwies sich die Tatsache, dass der SNAP zwar eine Index Skala von 100–0 aufweist, dieser Bereich in der klinischen Anwendung aber nur zum Teil ausgeschöpft wurde. So befanden sich die Werte zwischen 94 (Mittelwert) für den Wachzustand und 64 (Mittelwert) für das Anästhesiestadium. Der niedrigste gemessene SNAP Index Wert überhaupt lag in unserer Untersuchung bei 46. In einer Studie von Wong et al. lag der niedrigste gemessene SNAP Index Wert nach Eintritt der Bewusstlosigkeit infolge der Propofolapplikation gar nur bei 59 (Wong 2005).

Bevor der SNAP für den routinemäßigen Einsatz empfohlen werden kann, müssen weitere Studien erfolgen, die die unterschiedlichen klinischen Bedingungen verschiedener Narkosemodelle berücksichtigen. Beispielhaft seien hier die Kin-

deranästhesie oder Operationen unter hypothermen Bedingungen (z.B. neuro- oder kardiochirurgische Eingriffe) genannt. Für den BIS ist bekannt, dass er den Effekt von Lachgas (Barr 1999) oder Ketamin (Morioka 1997) nicht abbilden kann. Da für den SNAP ähnliche Zusammenhänge mit bestimmten Medikamenten zu vermuten sind, müssen auch diesbezüglich weitere Untersuchungen mit unterschiedlicher Narkosemedikation abgewartet werden.

Ein Vorteil des SNAP im Vergleich zum BIS liegt sicherlich in den deutlich handlicheren Abmessungen (Abbildung 8) wodurch es beispielsweise ermöglicht wird, ohne Diskonnektion des Gerätes beim Transfer des Patienten aus dem Einleitungsraum in den OP Saal eine kontinuierliche Indexwiedergabe zu erhalten. Da der SNAP nach den vorliegenden Ergebnissen für die Unterscheidung verschiedener Sedierungsgrade bzw. Narkoseschritte vergleichbar zuverlässige Werte wie der BIS liefert, könnte er gerade in den Übergangsphasen von Einleitung/Operation und Operation/Ausleitung eine komfortable Alternative zum BIS darstellen. Auch was die Ergebnisse bei laufender Narkose betrifft sind die Werte durchaus mit denen des BIS vergleichbar. Dabei muss allerdings stets beachtet werden, dass Nuancen der Anästhesie (z.B. LOR vs. Erste Reaktion) ähnlich wie beim BIS nicht mit ausreichender Genauigkeit vorhergesagt werden können. Auch was die Abschätzung von Remifentanileffekten oder der Propofolkonzentration anbelangt sind die Ergebnisse nicht ausreichend, weshalb bei Verwendung des SNAP wie auch des BIS weiterhin Surrogateparameter wie Blutdruck und Herzfrequenz Beachtung finden müssen.

5 Zusammenfassung

Zur Messung der Narkosetiefe wurden in den letzten Jahren verschiedene EEG basierte Sedierungstiefemonitore entwickelt. Für den bereits etablierten BIS und den neu eingeführten SNAP untersuchten wir inwieweit verschiedene Sedierungsgrade und Narkoseschritte während einer Propofol/Remifentanil Narkose erfasst werden und ob es Zusammenhänge mit den verwandten Substanzen gibt. Zusätzlich wurden klassische Surrogateparameter (MAP, HF) und die spektrale Eckfrequenz (SEF) ausgewertet.

Wir untersuchten 19 Patientinnen die eine schrittweise gesteigerte Propofolkonzentration von 0,5 µg/ml bis zum Erlöschen einer Reaktionsantwort erhielten. Anschließend erfolgte die Infusion von 0,4 µg/kg/min Remifentanil. Anhand der MOAAS wurde der Sedierungsgrad gemessen. Mit der P_K Analyse wurden Zusammenhänge mit der MOAAS und der Propofolzielkonzentration untersucht. Veränderungen nach Beginn der Remifentanilinfusion wurden mittels Friedman Test und Wilcoxon Test evaluiert. Korrelationen wurden nach Spearman berechnet.

Es zeigte sich, dass sowohl der SNAP Index, als auch der BIS in der Lage waren, zuverlässig zwischen wachen und reaktionslosen Patienten sowie zwischen unterschiedlichen Narkoseschritten zu unterscheiden ($P_K > 0,90$). Beide Indices waren hierbei der SEF und den hämodynamischen Parametern überlegen. Eine Unterscheidung zwischen sehr dicht beieinander liegenden Nuancen der Anästhesie (LOR vs. Erste Reaktion) war jedoch auch mit dem SNAP Index ($P_K = 0,71$) und dem BIS ($P_K = 0,72$) nicht möglich. SNAP und BIS zeigten eine stabile Indexkorrelation ($r = 0,75$) untereinander, weshalb verschiedene Indexbereiche durchaus vergleichbar sind. Im Gegensatz zum BIS ($P_K = 0,78$) war der SNAP ($P_K = 0,63$) nicht in der Lage die Propofolzielkonzentration mit ausreichender Genauigkeit abzuschätzen. Eine Abschätzung von Remifentanileffekten war mit dem SNAP Index ebenfalls nicht möglich, wohingegen der BIS signifikante Veränderungen im Zusammenhang mit der Remifentanilapplikation zeigte.

Der SNAP stellt nach unseren Ergebnissen eine valide Alternative zum BIS für die Unterscheidung unterschiedlicher Sedierungsgrade und Narkoseschritte dar. Zur Abschätzung von Propofol- und Remifentanileffekten eignet er sich hingegen nicht.

6 Literaturverzeichnis

Artusio J (1954) Di-ethyl ether analgesia: a detailed description of the first stage of ether analgesia in man. The journal of pharmacology and experimental therapeutics 111: 343-348

Baker GW, Sleight JW, Smith P. (2000) Electroencephalographic indices related to hypnosis and amnesia during propofol anaesthesia for cardioversion. Anaesthesia and intensive care 28: 386–391

Barr G, Jakobsson J, Owall A, Andersen R (1999) Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as adjunct to i.v. anaesthesia. British journal of anaesthesia 82: 827-830

Bennett HL, Davis HS, Giannini JA (1985) Non-verbal response to intraoperative conversation. British journal of anaesthesia 57: 174-179

Berger H (1931) Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. III Mitteilung. Archiv für Psychiatrische Nervenkrankheiten 94: 16-60

Berger H (1933) Über das Elektrokephalogram des Menschen. VIII. Mitteilung. Archiv für Psychiatrische Nervenkrankheiten 101: 452-469

Bigelow HJ (1846) Insensibility during surgical operations produced by inhalation. Boston medical and surgical journal 35: 309-317

Bischoff P, Scharein E, Schmidt GN, Knobelsdorff G, Bromm B, Schulte am Esch J (2000) Topography of Clonidine-induced Electroencephalographic Changes Evaluated by Principal Component Analysis. Anesthesiology 72: 1545–1552

Blake DW, Hogg MN, Hackmann 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 bispectral index response. *Anaesth Intensive Care* 26(4): 360-365

Bogetz MS, Katz JA (1984) Recall of surgery for mayor trauma. *Anesthesiology* 61: 6-9

Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, Shafer SL (2004) Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology* 100: 1353-1372

Boysen K, Sanchez R, Krintel JJ (1989) Induction and recovery characteristics of propofol, thiopental and etomidate. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 33: 689-692

Bruhn J (2003) Vergleich verschiedener EEG-Parameter: Spektrale Eckfrequenz 95, approximate Entropie und Bispektral-Index. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 44: 17-21

Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL (2000) Electromyographic activity falsely elevates the Bispectral Index. *Anesthesiology* 92: 1485–1487

Bryson HM, Fulton BR, Faulds D (1995) Propofol. An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs* 50: 513-559

Chen X, Tang J, White PF, Wender RH, Ma H, Sloninsky A, Kariger R (2002) A comparison of patient state index and bispectral index values during the perioperative period. *Anesthesia and analgesia* 95(6): 1669-1674

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. *Journal of clinical psychopharmacology* 10: 244–251

Clark DL, Rosner BS (1973) Neurophysiologic effects of general anesthetics: The electroencephalogram and sensory evoked responses in man. *Anesthesiology* 38: 564-580

Coetze JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff P (1995) Pharmacokinetic model selection for target controlled infusion of propofol. *Anesthesiology* 82: 1328–1345

Cogliolo P, Tufano R, Romano V, Villani R, Duvall M, Laurino S, Del Franco G, Coppola T (1990) Anesthesia, awareness and wakefulness. *Minerva anesthesiologica* 56: 161-163

Davidson JA, Macleod AD, Howie JC, White M, Kenny GN (1993) Effective concentration 50 for propofol with and without 67% nitrous oxide. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 37: 458– 464

Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GNC (1997) Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *British journal of anaesthesia* 78: 180-184.

Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW (1999) Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 90(4): 1053-1061

Dressler O, Schneider G, Stockmanns G, Kochs EF (2004) Awareness and the EEG power spectrum: analysis of frequencies. *British journal of anaesthesia* 93(6): 806-809

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

Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL (1993) The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (Gl87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 79: 881-892

Egan TD, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL (1996) Using the electroencephalographic (EEG) fingerprint to define the clinical pharmacodynamics (PD) of a novel opioid: application to remifentanyl (REMI). *Clinical pharmacy* 59: 129

Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R (2004) Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 48(1): 20-26

Evans JM (1987a) Patients experiences of awareness during general anaesthesia. In: Rosen M, Lunn JN (Hrsg): *Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia*. Butterworth, London: 18-34

Evans JM, Bithell JF & Vlachonikolis IG (1987b) Relationship between lower oesophageal contractility, clinical signs and halothane concentration during general anaesthesia and surgery in man. *British journal of anaesthesia* 59: 1346-1355

Evans JM, Davies WL, Wise CC (1984) Lower oesophageal contractility: a new monitor of anaesthesia. *Lancet* 1: 1151-1154

Fahy LT, van Mourik GA, Utting JE (1985) A comparison of the induction characteristics of thiopentone and propofol (2,6-di-isopropyl phenol). *Anaesthesia* 40: 939-944

Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN (1998) Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *British journal of anaesthesia* 80(1): 46-52

Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN (1999) Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 82(5): 672-678

Gan TJ, Glass PSA, Windsor A, Payne F, Rosow CE, Sebel PS, Manberg PJ, and the BIS Utility Study Group (1997) Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 87: 808-815

Gibbs FA, Gibbs E & Lennox WG (1937) Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Archives of internal medicine* 60: 154-166

Glass PS, Bloom M, Kearse 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(4): 836-847

Glen JB (1998) The development of 'Diprifusor': a TCI system for propofol. *Anaesthesia* 53 Suppl 1: 13-21

Gray JM, Kenny GNC (1998) Development of the technology for "Diprifusor" TCI systems. *Anaesthesia* 53 Suppl: 22-27

Greif R, Greenwald S, Schweitzer E, Laciny S, Rajek A, Caldwell JE, Sessler DI (2002) Muscle relaxation does not matter hypnotic level during propofol anesthesia. *Anesthesia and analgesia* 94(3): 603-608

Gross DW, Gotman J (1999) Correlation of high-frequency oscillations with the sleep-wake cycle and cognitive activity in humans. *Neuroscience* 94(4): 1005-1018

Guedel AE (1937) Signs of anesthesia. *Inhalation anesthesia: a fundamental guide*: 21-39

Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M (2000) The effect of remifentanyl on the Bispectral Index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesthesia and analgesia* 90: 161–167

Gurman GM (1994) Assessment of depth of general anesthesia. Observations on processed EEG and spectral edge frequency. *International journal of clinical monitoring and computing* 11: 185-189

Heidegger T, Minto CF, Schnider TW (2004) Modern concepts in pharmacokinetics of intravenous anesthetics. *Anaesthesist* 53(1): 95-110

Høymork SC, Ræder J, Grismo B, Stehen PA (2000) Bispectral index, predicted and measured drug levels of target-controlled infusion of remifentanyl and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 44: 1138–1144

Iannuzzi M, Iannuzzi E, Rossi F, Berrino L, Chiefari M (2005) Relationship between Bispectral Index, electroencephalographic state entropy and effect-site EC50 for propofol at different clinical endpoints. *British journal of anaesthesia* 94(4): 492-495

Irwin MG, Hui TW, Milne SE, Kenny GN (2002) Propofol effective concentration 50 and its relationship to bispectral index. *Anaesthesia* 57(3): 242-248

Jensen EW, Litvan H (2001) Rapid extraction of middle-latency auditory-evoked potentials. *Anesthesiology* 94(4): 718

Johansen JW, Sebel PS (2000) Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 93: 1336-1344

John ER, Prichep LS (2005) The anesthetic cascade: a theory of how anesthesia suppresses consciousness. *Anesthesiology* 102(2): 447-471

Jones JG (1994) Perception and memory during general anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 73: 31-37

Juckenhofel S, Feisel C, Schmitt HJ, Biedler A (1999) TIVA with propofol-remifentanyl or balanced anesthesia with sevoflurane-fentanyl in laparoscopic operations. Hemodynamics, awakening and adverse effects. *Anaesthesist* 48: 807-812

Kanto JH (1988) Propofol, the newest induction of anesthesia. *International journal of clinical pharmacology, therapy and toxicology* 26: 41-57

Koitabashi T, Johansen JW, Sebel PS (2002) Remifentanyl dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anesthesia. *Anesthesia and analgesia* 94: 1530-1533

Kugler J (1981) Elektroencephalographie in Klinik und Praxis. Thieme: 145-149

Larsen B, Beerhalter U, Biedler A (2001) Less pain on injection by a new formulation of propofol? A comparison with propofol LCT *Anaesthesist* 50: 842-845

Larsen R (1998) Anästhesie. Urban und Schwarzenberg: 367-368

Leslie K, Sessler DI, Schroeder M, Walter K (1995) Propofol blood concentration and his bispectral index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesthesia and analgesia* 81: 1269-1274

Litvan H, Jensen EW, Revuelta M, Henneberg SW et al. (2002) Comparison of auditory evoked potentials and the A-line ARX Index for monitoring the hypnotic level during sevoflurane and propofol induction. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 46(3): 245-251

Liu J, Singh H, White PF (1997) Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofolinduced sedation. *Anesthesia and analgesia* 84(1): 185–189

Liu WH, Thorp TA, Graham SG, Aitkenhead AR (1991) Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia* 46: 435-437

Lyons G, Macdonald R (1991) Awareness during caesarean section. *Anaesthesia* 46: 62-64

Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E (2001) Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 86: 523-527

Martner J, Biber B (1982) Anaesthesia and cardiovascular regulation. *Acta anaesthesiologica scandinavica Suppl* 76: 20-31

Merkel G, Eger EI (1963) A comparative study of halothane and halopropane anesthesia. *Anesthesiology* 24: 346-355

Messner M, Beese U, Romstock J, Dinkel M, Tschaikowsky K (2003) The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesthesia and analgesia* 97: 488-491

Mi WD, Sakai T, Singh H, Kudo T, Kudo M, Matsuki A (1999) Hypnotic endpoints vs. the bispectral index, 95% spectral edgefrequency and median frequency during propofol infusion with or without fentanyl. *European journal of anaesthesiologie* 116(1): 47-52

Mi WD, Sakai T, Takahashi S, Matsuki A (1998) Haemodynamic and electroencephalograph responses to intubation during induction with propofol or propofol/fentanyl. *Canadian journal of anaesthesia* 45(1): 19-22

Miller RG (1974) The jackknife - a review. *Biometrika* 61: 1-15

Milne SE, Troy A, Irwin MG, Kenny GN (2003) Relationship between bispectral index, auditory evoked potential index and effect-site EC50 for propofol at two clinical end-points. *British journal of anaesthesia* 90(2):127-131

Moermann M, Bonke B, Oosting J (1993) Awareness and recall during general anesthesia. *Anesthesiology* 79: 454-464

Morioka N, Ozaki M, Matsukawa T, Sessler D, Atarashi K, Suzuki H (1997) Ketamine causes a paradoxical increase in the bispectral index. *Anesthesiology* 87: 502

Münte S, Münte TF, Grotkamp J, Haesler G, Raymondos K, Piepenbrock S, Kraus G (2003) Implicit memory varies as a function of hypnotic electroencephalogram stage in surgical patients. *Anesthesia and analgesia* 97: 132-138

Münte S, Münte TF, Mitzlaff B, Walz R, Leuwer M, Piepenbrock S (2001) Post-operative reading speed does not indicate implicit memory in elderly cardiac patients after propofol and remifentanyl anesthesia. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 45: 750-755

Nieuwenhuijs DJ, Olofsen E, Romberg RR, Sarton E, Ward D, Engbers F, Vuyk J, Mooren R, Teppema LJ, Dahan A (2003) Response surface modeling of remifentanyl-propofol interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. *Anesthesiology* 98: 312-322

Osterman JE, van der Kolk BA (1998) Awareness during anesthesia and post-traumatic stress disorder. *General hospital psychiatry* 20: 274-281

Philip BK, Scuderi PE, Chung F, Conahan TJ, Maurer W, Angel WW, Kallar SK, Skinner EP, Jamerson BD (1997) Remifentanyl compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. *Anesthesia and analgesia* 84: 515-521

Phillips AA, McLean RF, Devitt JH, Harrington EM (1993) Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass. *Canadian journal of anaesthesia* 40: 922-926

Priestley MB (1981) *Spectral Analysis and Time Series*, Vol 1. Academic Press, London: 11-13

Prys-Roberts C (1987) Anaesthesia. A practical or impractical construct? *British journal of anaesthesia* 59: 1341-1345

Rampil IJ (1994) Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 80: 606-610

Rampil IJ (1998) A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 89: 980-1002

Ropcke H, Konen-Bergmann M, Cuhls M, Bouillon T, Hoeft A (2001) Propofol and remifentanyl pharmacodynamic interaction during orthopedic surgical procedures as measured by effect on bispectral index. *Journal of clinical anesthesia* 13: 198-207

Ruiz-Gimeno P, Soro M, Pérez-Solaz A, Carrau M, Belda FJ, Jover JL, Aguilar G (2005) Comparison of the EEG-based SNAP index and the Bispectral (BIS) index during sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia. *Journal of clinical monitoring and computing* 19(6): 383-389

Russell IF (1990) Isolated forearm technique. *Anaesthesia* 45: 687-688

Russell IF, Wang M (2001) Absence of memory for intra-operative information during surgery with intravenous anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 71: 782-787

Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C (2000) Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 355: 707-711

Schmidt GN (2008) Messung der Narkosetiefe. *Anästhesist* 57:9–36

Schmidt GN, Bischoff P (2004) Neuromonitoring für die Abschätzung der Narkosetiefe. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 39: 33-63

Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Jensen K, Voigt M, Schulte am Esch (2003a) Narcotrend and Bispectral Index monitor are superior to classic electroencephalographic parameters for the assessment of anesthetic states during propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology* 99: 1072-1077

Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Voigt M, Ppappavero L, Schulte am Esch J (2002) Narcotrend, Bispektral Index, and classical Electroencephalogram variables during emergence from propofol/ remifentanil anesthesia. *Anesthesia and analgesia* 95: 1324-1330

Schmidt GN, Bischoff P, Standl Th, Issleib M, Voigt M, Schulte am Esch (2003b) ARX-derived Auditory Evoked Potential Index (AAI) and Bispectral Index (BIS) during Induction of Anesthesia with Propofol and Remifentanil. *Anesthesia and analgesia* 97: 139–144

Schneider G (2003) Intraoperative Wachheit. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 38: 75-84

Schneider G, Sebel PS (1997) Monitoring depth of anaesthesia. *European journal of anaesthesiology supplement* 15: 21-28

Schraag S, Bothner U, Gajraj R, Kenny GNC, Georgieff M (1999) The performance of electroencephalogram bispectral index and auditory evoked potential index to predict loss of consciousness during propofol infusion. *Anesthesia and analgesia* 89(5): 1311–1315

Schüttler J, Schwilden H, Stoeckel H (1985) Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol ("diprivan") in volunteers and surgical patients. *Postgraduate medical journal* 61: 53-54

Schwarz G (1998) Hirnstamm-Muster unter Anästhetikaeinfluss. *Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*. Abbott: 14-18

Schwender D, Daunderer M, Klasing S, Finsterer U, Peter K (1998a) Power spectral analysis of the eeg during increasing end-expiratory concentrations of isoflurane, desflurane and sevoflurane. *Anaesthesia* 53: 335-342

Schwender D, Daunderer M, Klasing S, Mulzer S, Finsterer U, Peter K (1996a) Monitoring intraoperative awareness. Vegetative signs, isolated forearm technique, electroencephalogram, and acute evoked potentials. *Anaesthesist* 45: 708-721

Schwender D, Daunderer M, Mulzer S, Klasing S, Finsterer U, Peter K (1996b) Spectral edge frequency of the electroencephalogram to monitor « depth » of anaesthesia with isoflurane or propofol. *British journal of anaesthesia* 77: 179-184

Schwender D, Kaiser A, Klasing S, Peter K, Poppel E (1994) Midlatency auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 80: 493-501

Schwender D, Kunze-Kronawitter H, Dietrich P, Forst H, Madler C (1998b) Conscious awareness during general anaesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions. *British journal of anaesthesia* 80: 133-139

Schwieger IM, Hall RI, Hug CC (1991) Assessing the adequacy of fentanyl anaesthesia: Plasma concentrations and lower esophageal contractility. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 35: 227-234

Schwieger IM, Hug CC, Hall RI, Szlam F (1989) Is lower esophageal contractility a reliable indicator of the adequacy of opioid anesthesia? *Journal of clinical monitoring* 5: 164-169

Schwilden H, Schüttler J, Stoeckel H (1985) Quantitation of the eeg and pharmacodynamic modelling of hypnotic drugs: etomidate as an example. *European Journal of anaesthesiology* 2: 121-131

Schwilden H, Schüttler J, Stoeckel H (1987) Closed-loop feedback control of methohexital anesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Anesthesiology* 67: 341-347

Sleigh JW, Donovan J (1999) Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 82(5): 666–671

Sleigh JW, Steyn-Ross DA, Steyn-Ross ML, Williams ML, Smith P (2001) Comparison of changes in electroencephalographic measures during induction of general anaesthesia: influence of the gamma frequency band and electromyogram signal. *British journal of anaesthesia* 86: 50–58

Smith WD, Dutton RC, Smith NT (1996) Measuring the Performance of Anesthetic Depth Indicators. *Anesthesiology* 84: 38–51

Snow J (1847) *On the inhalation of the vapour of ether*. London: John Churchill

Stanski DR (1994) Monitoring depth of anesthesia. *Miller RD Anaesthesia* 49: 1127-1159

Strachan AN, Edwards ND (2000) Randomized placebo-controlled trial to assess the effect of remifentanyl and propofol on bispectral index and sedation. *British journal of anaesthesia* 84: 489–490

Struys MM, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJ, Mestach C, Mortier EP (2002) Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with Bispectral Index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 96: 803–816

Struys MM, Versichelen L, Mortier E, Ryckaert D, De Mey JC, De Deyne C, Rolly G (1998) Comparison of spontaneous frontal EMG, EEG power spectrum and bispectral index to monitor propofol drug effect and emergence. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 43: 628-636

Suzuki M, Edmonds HL, Tsueda K, Malkani AL, Roberts CS (1998) Effect of ketamine on bispectral index and levels of sedation *Journal of clinical monitoring* 14: 373

Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS (1998) Evaluation of predictive performance of a “Diprifusor” TCI system. *Anaesthesia* 53: 61–67

Tempe DK (2001) In search of a reliable awareness monitor. *Anesthesia and analgesia* 92: 801-804

Thornton C (1991) Evoked potentials in anaesthesia. *European journal of anaesthesiology* 8 (2): 89-107

Tiitinen H, Sinkkonen J, Reinikainen K, Alho K, Lavikainen J, Naatanen R (1993) Selective attention enhances the auditory 40-Hz transient response in humans. *Nature* 364 (6432): 59-60

Tunstall ME (1977) Detecting wakefulness during general anaesthesia for cesarean section. *British medical journal* 1: 1321

Vanhatalo S, Voipio J, Kaila K (2005) Full-band EEG (fbEEG): a new standard for clinical electroencephalography. *Clinical EEG and neuroscience* 36(4): 311-317

Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, Paloheimo M, Vakkuri A, Yli-Hankala A, Meriläinen P (2004) Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 48(2): 154-161

Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B (2003) Overestimation of Bispectral Index in Sedated Intensive Care Unit Patients Revealed by Administration of Muscle Relaxant. *Anesthesiology* 99: 9–17

Wang LP, McLoughlin P, Paech MJ, Kurowski I, Brandon EL (2007) Low and moderate remifentanyl infusion rates do not alter target-controlled infusion propofol concentrations necessary to maintain anesthesia as assessed by bispectral index monitoring. *Anesthesia and analgesia* 104(2): 325-331

Wennervirta J, Ranta SOV, Hynynen M (2002) Awareness and Recall in Outpatient Anesthesia. *Anesthesia and analgesia* 95: 72-77

Willman K, Springman S, Rusy D, Daily E (2002) A preliminary evaluation of a new EEG index monitor in anesthetized patients. *Journal of clinical monitoring and computing* 17(6): 345–350

Wong CA, Fragen RJ, Fitzgerald P, McCarthy RJ (2006) A comparison of the SNAP II and BIS XP indices during sevoflurane and nitrous oxide anaesthesia at 1 and 1.5 MAC and at awakening. *British journal of anaesthesia* 97(2): 181-186

Wong CA, Fragen RJ, Fitzgerald PC, McCarthy RJ (2005) The association between propofol-induced loss of consciousness and the SNAP index. *Anesthesia and analgesia* 100(1): 141-148

Woodbridge P (1957) Changing concept concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology* 18: 536-550

Yang SH, Zhong T, Guo QL, Pan YD (2006) Bispectral index, cerebral state index and the predicted effect-site concentration at different clinical end-points during target-controlled infusion of propofol. *Journal of Central South University. Medical sciences* 31(6): 929-933

Zhong T, Guo QL, Pang YD, Peng LF, Li CL (2005) Comparative evaluation of the cerebral state index and the bispectral index during target-controlled infusion of propofol. *British journal of anaesthesia* 95(6): 798-802

7 Anhang

7.1 Studienprotokoll

Patientendaten - SNAP/ BIS

 Datum:

 Dateiname:

 Geschlecht: m w

 ASA: I II III IV V

 Alter (Jahre):

 Gewicht (kg):

 Größe (cm):

 Operation:

 Prämedikation: zur Nacht: prä OP:
☐ überdosiert ☐ gut ☐ mäßig ☐ keine Wirkung

 Vorerkrankungen:
 Herz-Kreislauf: ☐
 Pulmonal: ☐
 Endokrinologisch: ☐
 GI-Trakt: ☐
 Niere: ☐
 Neurologisch: ☐
 HNO: ☐

 Sonstiges:

 Besonderheiten:

Vergleich: SNAP/ BIS

Datum:

Dateiname:

Uhr BIS:

Uhr SNAP:

Zeit: h/min/sek	Ablauf	SNAP	BIS	00AS	MAP mmHg	HF /min	Remi µg/kg/min	Diso µg/ml
Ausgangswerte								
	1. min							
	2. min							
Propofol								
	0.5 µg/ml							
	0 sec							
	20 sec							
	40 sec							
	60 sec							
	1.0 µg/ml							
	0 sec							
	20 sec							
	40 sec							
	60 sec							
	1.5 µg/ml							
	0 sec							
	20 sec							
	40 sec							
	60 sec							
	2.0 µg/ml							
	0 sec							
	20 sec							
	40 sec							
	60 sec							
	2.5 µg/ml							
	0 sec							
	20 sec							
	40 sec							
	60 sec							
	3.0 µg/ml							
	0 sec							
	20 sec							
	40 sec							
	60 sec							
	3.5 µg/ml							
	0 sec							
	20 sec							
	40 sec							
	60 sec							
	4.0 µg/ml							
	0 sec							
	20 sec							
	40 sec							
	60 sec							
	4.5 µg/ml							
	0 sec							
	20 sec							
	40 sec							
	60 sec							
	5.0 µg/ml							
	0 sec							
	20 sec							
	40 sec							
	60 sec							
nach LOR								
	2. Min							
	3. Min							

Vergleich: SNAP/ BIS

Datum:

Dateiname:

Uhr BIS:

Uhr SNAP:

Zeit: h/min/sek	Ablauf	SNAP	BIS	00AS	MAP mmHg	HF /min	Remi µg/kg/min	Diso µg/ml
	vor OP Beginn							
	1. min							
	2. min							
	3. min							
	4. min							
	5. min							
	OP Start							
	1. min							
	2. min							
	3. min							
	4. min							
	5. min							
	10. min							
	15. min							
	20. min							
	25. min							
	30. min							
	35. min							
	40. min							
	45. min							
	50. min							
	55. min							
	60. min							
	65. min							
	70. min							
	75. min							
	80. min							
	85. min							
	90. min							
	95. min							
	100. min							
	105. min							
	110. min							
	115. min							
	120. min							
	125. min							
	130. min							
	135. min							
	140. min							
	145. min							
	150. min							

Achtung:

mit letzter Naht beginnt die Ausleitung !

Ereignisse:	I keine Reaktion	II Husten	III Bewegung
-------------	------------------	-----------	--------------

Curriculum vitae

Danksagung

Hiermit möchte ich allen danken, die mir bei der Durchführung dieser Dissertation behilflich waren.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. J. Schulte am Esch und seinem Nachfolger Herrn Prof. Dr. med. A. E. Goetz, die mir diese Dissertation ermöglicht haben.

Mein ganz besonderer Dank geht an Frau Prof. Dr. med. P. Bischoff für die Bereitstellung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung, und an Herrn Prof. Dr. med. Gunter Schmidt der mich vom ersten Tag an stets kompetent betreute und in allen Fragen mein wichtigster Ansprechpartner war. Ohne sein grosses und geduldiges Engagement wäre die Veröffentlichung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Ferner möchte ich mich beim gesamten Team der Arbeitsgruppe Neuromonitoring bedanken und hier namentlich Herrn Dr. med. Gunnar Lankenau und Frau Dr. med. Angelika Hellstern erwähnen, denen ich für die gute Zusammenarbeit und die professionelle Hilfe bei der Erhebung der Daten danke.

Schließlich danke ich meiner Frau Ann-Katrin die ich über alles liebe und die mich in jeder Hinsicht stets motiviert und mir den Rücken frei gehalten hat.

Ein weiterer Dank geht an meine Eltern, die mir meine akademische Laufbahn ermöglicht haben und mir seit jeher ein Vorbild sind.

Vielen Dank auch an meinen langjährigen Weggefährten Herrn Dr. med. Nils Commentz für die Fotos und die gewissenhafte Durchsicht der Arbeit.

Last but not least danke ich Gott der mich mit allen Stärken und Schwächen geschaffen hat und mir täglich die Kraft für mein Handeln schenkt.

Erklärung

Hiermit versichere ich ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe, Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich ausdrücklich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.