

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Norbert Roewer**

**Überwachung der Narkosetiefe mit dem computergestützten  
EEG-Monitor Narcotrend®**

**Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius Maximilians-Universität zu Würzburg  
vorgelegt von  
Michael Alexander Schroth  
aus Kupferzell-Eschental**

**Würzburg, Februar 2005**

**Referent:** Professor Dr. med. Clemens-Alexander Greim

**Koreferent:** Privat-Dozent Dr. med. Martin Anetseder

**Dekan:** Professor Dr. med. Georg Ertl

**Tag der mündlichen Prüfung:** 8. Juli 2005

**Der Promovend ist Arzt.**

## **Abkürzungen**

AEP	Akustisch evozierte Potentiale
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektraler Index
BMI	Body Mass Index
bpm	beats per minute (Herzschläge pro Minute)
EEG	Elektroenzephalogramm
FFT	Fast-Fourier-Transformation
Hz	Hertz
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MLAEP	Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz
MPF	Mediane Power Frequenz
MW	Mittelwert
NT	Narcotrend®
OAA/S	Observer's Assessment of Alertness/Sedation
PRST	Pressure, Rate, Sweating, Tears
SO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung (pulsoxymetrisch)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SEF	Spektrale Eckfrequenz
TCI	Target Controlled Infusion
TIVA	Total Intravenöse Anästhesie

## **Anmerkungen**

Narcotrend® ist ein geschütztes Warenzeichen der MT MonitorTechnik GmbH & Co. KG, Bad Bramstadt. Zur besseren Übersicht wird im folgenden auf die Kennzeichnung als Warenzeichen verzichtet.

Vereinfachend werden im folgenden Narcotrend-Stadium oder Narcotrend-Wert als Narcotrend bezeichnet.

Die OAA/S Skala wird vereinfachend als OAA/S bezeichnet.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1.	Überwachung der Narkose .....	1
1.1.1.	Definition der Narkose und ihrer Tiefe .....	1
1.1.2.	Einschätzung der Narkosetiefe .....	2
1.2.	Awareness.....	4
1.3.	Das EEG in der Anästhesie .....	5
1.3.1.	Das EEG und die Entwicklung des Neuromonitoring.....	5
1.3.2.	Das EEG unter Anästhetikaeinfluß .....	6
1.3.3.	Verschiedene EEG-Parameter zur Narkosesteuerung.....	7
1.4.	Der Narcotrend .....	9
1.4.1.	Stadien der Narkose-Tiefe nach Kugler .....	9
1.4.2.	Arbeitsweise und Aufbau .....	9
1.5.	Fragestellung .....	10
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>12</b>
2.1.	Patienten und Operationen .....	12
2.2.	Studienprotokoll .....	13
2.3.	Ableitung der EEG-Rohdaten.....	14
2.4.	Observer's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S) Skala.....	15
2.5.	Propofol: Pharmakodynamik und Pharmakokinetik.....	16
2.6.	Target Controlled Infusion (TCI) .....	17
2.7.	Statistik.....	19
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>22</b>
3.1.	Narcotrend und OAA/S .....	22
3.2.	Hämodynamische Parameter zur Narkose-Einschätzung.....	24
3.2.1.	Mittlerer arterieller Druck (MAD) .....	24
3.2.2.	Herzfrequenz .....	25
3.3.	Andere EEG-Parameter zur Narkose-Einschätzung.....	26
3.3.1.	Spektrale Eckfrequenz SEF 90 .....	26
3.3.2.	Mediane Power Frequenz MPF .....	27

3.4.	Propofol, Narcotrend und OAA/S .....	28
3.5.	Vergleich der gemessenen Parameter Narcotrend, SEF 90, MPF, Herzfrequenz und MAD .....	31
3.6.	Narcotrend und OAA/S bei mittleren Propofol-Spiegel (2,0 – 3,0 µg/ml) ....	32
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>35</b>
4.1.	Beurteilung der Narkosetiefe.....	35
4.1.1.	Der Narcotrend und die klinische Einschätzung .....	35
4.1.2.	Narcotrend und andere EEG-Parameter .....	38
4.1.3.	Der Narcotrend im Zusammenhang mit dem Medikamenten-Spiegel.....	41
4.1.4.	Neuromonitoring bei niedrigem Propofol-Spiegel.....	42
4.2.	Probleme bei der Datenerhebung und Fehlerquellen bei der Anwendung des Narcotrend-Monitors .....	44
4.3.	Schlußfolgerung: Kann die Narkosetiefe mit dem Narcotrend besser bestimmt werden?.....	46
4.4.	Ausblick für die Zukunft und Verwendungsmöglichkeiten von Neuromonitoring .....	48
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>50</b>
<b>6.</b>	<b>Tabellen und Diagramme .....</b>	<b>53</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>57</b>

# **1. Einleitung**

## **1.1. Überwachung der Narkose**

Die Überwachung der Tiefe einer Allgemeinanästhesie gehört zu den vordringlichen Aufgaben des Anästhesisten. Zu flache Narkosen bergen die Gefahr des Erwachens, somatischer und vegetativer Reaktionen auf Schmerzreize oder der Wahrnehmung intraoperativer Ereignisse. Andererseits führen zu tiefe Narkosen zu hämodynamischer Instabilität und einem Überhang von Hypnotika nach der Operation. Dadurch kann sich beispielsweise der Aufenthalt im Operationssaal oder Aufwachraum verlängern.

Durch die Kombination schnell an- und abflutender Hypnotika mit einer bedarfsge- rechten Narkoseführung erhofft man sich hier Kosteneinsparungen. Diese könnten zum Beispiel durch kürzere Wechselzeiten nach der Operation bzw. durch Reduktion der Überleitungszeiten, ebenso wie durch einen niedrigeren Verbrauch an den Medikamen- ten erzielt werden.

Bisher wird die Narkosetiefe meist indirekt über die Auswirkungen zu tiefer oder flacher Narkosen auf das Herz-Kreislaufsystem eingeschätzt. Folgen einer zu flachen Allgemeinnarkose können beispielsweise eine Tachykardie und/oder ein systemischer Blutdruckanstieg sein, die dann als Reaktion des vegetativen Nervensystems zu werten sind: Hier handelt es sich jedoch um unspezifische Zeichen.

Weil nicht zuletzt schon der Begriff der Allgemeinanästhesie schwer zu definieren ist, gibt es bislang nur wenige probate Methoden, das Niveau der Anästhesietiefe sicher zu bestimmen.

### **1.1.1. Definition der Narkose und ihrer Tiefe**

Plomley definierte 1847 zum ersten Mal den Begriff Narkosetiefe, wobei er zwischen Intoxikation, Erregung und Narkose unterschied (107). 1937 veröffentlichte Guedel seine klinische Einteilung für die klassische Äther-Narkose, welche die Stadien Analgesie, Exzitation, Toleranz und Asphyxie unterschied (107).

Woodbridge teilte 1957 die Narkose in vier Komponenten ein: die sensorische und die motorische Blockade, die vegetative Reflexdämpfung und die Bewußtseinsausschaltung

(120). Dies trug zu dem Verständnis bei, daß die Narkose nichts Einheitliches darstellt, sondern aus der Summe der Wirkungen einzelner Medikamente entsteht.

Bis zum heutigen Tag existiert keine allgemein gültige Definition der Narkosetiefe. Es ist jedoch anerkannt, daß sie eine Kombination verschiedener Modalitäten ist. In diesem Zusammenhang postulierte Prys-Roberts 1987, daß Anästhesie ein Zustand der Bewußtlosigkeit sei, in dem Reflexantworten somatischer und vegetativer Art auf noxische Reize unterdrückt seien und diese nicht verspürt oder erinnert werden können

(73). Diese Reflexe können durch die verabreichten Medikamente unabhängig voneinander verändert werden.

### **1.1.2. Einschätzung der Narkosetiefe**

Mangels valider und praktikabler Methoden zur Bestimmung der Narkosetiefe orientiert sich die klinische Beurteilung des Anästhesieniveaus heute immer noch hauptsächlich an den Auswirkungen zu tiefer oder zu flacher Narkosen. Diese bestehen hauptsächlich aus Reaktionen des autonomen Nervensystems wie Schwitzen, Lakrimation, Tachykardie, Blutdruckanstieg oder Tachypnoe sowie motorische Reaktionen auf chirurgische Stimulation bei zu flachen Narkosen (59). Mit dem von Evans entwickelten PRST (Pressure, Rate, Sweating, Tears) -Score werden diese Zeichen standardisiert erfaßt (21). Weitere Möglichkeiten sind die Überprüfung der Pupillenweite und klinischer Endpunkte wie das Erlöschen des Blinzel- und Korneal-Reflexes und die Prüfung auf Toleranz der Laryngoskopie und Intubation (68). Ein Bestandteil vieler klinischer Scores, um Bewußtsein oder Schmerzempfindung zu testen, ist die standardisierte Schmerzapplikation z. B. der sogenannte Trapeziuskniff oder die Reizung mit elektrischen Stimuli (121).

Bei der balancierten Anästhesie, d.h. einer Allgemeinanästhesie mit Inhalationsnarkotika in Kombination ergänzender Medikamente wie Opioiden, werden Medikamente verwendet, welche die oben genannten vegetativen Reaktionen des Organismus auf eine inadäquate Narkosetiefe unterdrücken. Bei opioidsparsamen Narkosen führt die höhere Dosierung der Anästhetika dagegen zu einer Abnahme des arteriellen Blutdrucks, anhand derer in Ermangelung besserer Parameter auch heute noch falsche Rückschlüsse auf das Narkoseniveau gezogen werden. Da opioidbetonte

balancierte Anästhesien also eine Dosisreduktion der verwendeten Anästhetika erlauben, die Kreislaufstabilität erhöhen und die vegetativen Reaktionen unterdrücken, erhöht sich auch das Risiko, daß der Patient zwar schmerzfrei, aber nicht ausreichend tief narkotisiert ist (44).

Der PRST-Score ist daher nicht mehr als valides Verfahren zur Bestimmung der Narkosetiefe anzusehen.

Ansätze zur objektiven Überprüfung des Bewußtseins bei Muskelrelaxation sind die „isolated forearm“-Technik und die Messung spontaner Kontraktionen des unteren Ösophagusphinkters.

Bei der ersten Methode wird an einem Arm die arterielle Versorgung durch ein Tourniquet unterbunden. Während so nach Applikation eines Muskelrelaxans im ganzen Körper die gewünschte Relaxierung eintritt, bleibt der Arm von der Zirkulation ausgeschlossen und damit von der Wirkung des Medikaments unbetroffen. Unter der Narkose kann so überprüft werden, ob der Patient Aufforderungen wie der Bewegung des Armes nachkommen kann, die er bei generalisierter Relaxierung selbst bei Bewußtsein nicht ausführen könnte. Allerdings wird diese Methode selten verwendet, da sie nur ca. 30 min eingesetzt werden kann und sich Fehleinschätzungen ergaben (34) (59).

Das zweite Verfahren beruht auf der Tatsache, daß der untere Ösophagusphinkter aus glatter Muskulatur besteht und somit nicht von Muskelrelaxantien, dagegen von verschiedenen Hypnotika beeinflusst wird. Es wird die Frequenz der Kontraktionen mit einem Manometer unter Narkose gemessen. Aus der Frequenz kann auf eine mögliche motorische Reaktion auf einen Hautschnitt geschlossen werden (103). Dennoch werden die Sensitivität und die Spezifität der Methode als zu gering befunden (34) (59). Auch senken Opioide und andere Medikamente, die die glatte Muskulatur beeinflussen, die Aussagekraft.

Da die Verwendung klinischer Zeichen zur Einschätzung der Narkosetiefe somit wenig geeignet erscheint (34) (66) (85) (97), wird heutzutage versucht, die Anästhesietiefe durch Meßparameter zu bestimmen, die die Funktionen des Gehirns als Sitz des Bewußtseins erfassen. Hierzu trägt die Entwicklung von Monitoren wie dem Narcotrend, die die elektrische Hirnaktivität direkt erfassen, wesentlich bei.

## 1.2. Awareness

Unter Awareness oder Wachheit versteht man das bewußte oder unbewußte Erleben intraoperativer Ereignisse durch den Patienten während der Narkose. Auditorische Informationsverarbeitung kann im Hirnstamm trotz eines isoelektrischen EEGs detektiert werden (19) (98). Das heißt, daß trotz fehlenden Aktivitätsnachweis am Großhirn als Sitz des Bewußtseins subkortikal eine Verarbeitung von auditorischen Reizen stattfindet. Es wird deshalb spekuliert, daß unabhängig von der Narkosetiefe und fehlendem Aktivitätsnachweis über der Großhirnrinde implizite (unbewußte) und eben insbesondere auditorische Erinnerung stattfinden könnte (35).

Je nach Sedierungszustand können unterschiedliche Grade der Wahrnehmung definiert werden (43) (97).

Eine Form ist die explizite/bewußte Wahrnehmung bzw. die Erinnerung mit oder ohne Schmerzwahrnehmung. Diese Patienten erinnern sich aktiv, zeit- und raumbezogen an Ereignisse wie Gespräche, Musik oder die Manipulation an ihrem Körper während der Operation. Dies löst vor allem unter Muskelrelaxation größte Ängste aus, da die Patienten bei vollem Bewußtsein die Operation wahrnehmen, jedoch wegen der Relaxierung nicht fähig sind, sich bemerkbar zu machen.

Daneben existiert eine Form der impliziten/unbewußten Erinnerung, d. h. Patienten können das Erlebte nicht aktiv wiedergeben, es besteht kein Raum- und Zeitbezug und das Erlebte bleibt unbewußt. Die Inhalte der implizierten Erinnerung können in vielen Fällen durch neuropsychologische Tests und Hypnose aufgedeckt werden (99).

Die Inzidenz von Awareness liegt bei 0,2-2 % (107), wobei der Anteil der impliziten Erinnerung höher liegt. Ein erhöhtes Risiko besteht aufgrund einiger Besonderheiten besonders für Patienten, die sich kardiochirurgischen oder traumatologischen Notfalloperationen oder einer Intubationsnarkose für eine Notfall-Section unterziehen müssen. Ebenso erhöhen der Verzicht auf volatile Anästhetika sowie die Verwendung von Muskelrelaxantien das Risiko (17) (37).

Die Nachwirkungen sind unspezifisch und ähneln mit Schlafstörungen, Angststörungen, Alpträumen, erhöhter Erregbarkeit oder Todesbefürchtungen dem posttraumatischen Belastungssyndrom (35) (96).

Da mit hämodynamischen Parametern selbst retrospektiv Awareness-Fälle anhand der Narkoseprotokolle nicht identifizierbar sind und viele Patienten den Anästhesisten nicht informieren, bleibt das Awareness-Problem im Einzelfall oft unerkannt (66) (111). Mittels eines validen Neuromonitorings erhofft man sich in der Anästhesiologie, daß diese Form der Komplikation künftig sicher vermieden werden kann. Es konnte für verschiedene Monitore ein Nutzen in dieser Hinsicht nachgewiesen werden (69) (111). Weitere Ansätze zur Vermeidung von Awareness sind die Prämedikation mit Benzodiazepinen, die Aufklärung und das Monitoring der Medikamentenkonzentration (35).

### 1.3. Das EEG in der Anästhesie

#### 1.3.1. Das EEG und die Entwicklung des Neuromonitoring

Mit der Untersuchung des Einflusses von Chloroform auf das EEG 1933 rückte Berger (5) diese Untersuchungsmethode ins Blickfeld der Anästhesie. 1937 wurde zum ersten Mal berichtet, daß mit dem EEG die Auswirkungen der Narkose registriert werden können (27), und Faulcauner konnte 1952 nachweisen, daß das EEG-Muster mit der arteriellen Äther-Konzentration korreliert und somit zur Bestimmung der Narkosetiefe geeignet sein könnte (22).

Das EEG besteht aus Summenaktionspotentialen kortikaler Neurone. Diese werden von tiefer liegenden Strukturen wie thalamischen Neuronen modifiziert. Die Potentialänderungen können von der Schädeloberfläche abgeleitet werden (107). Gekennzeichnet ist das EEG durch seine Amplitude und Frequenz, anhand derer es in Banden oder Gruppen gegliedert wird (s. Tab. 1.1).

**Tab. 1.1 Frequenzbereiche des EEG**

Beta	> 13 Hz	Aktiviertes EEG bei gerichteter Aufmerksamkeit
Alpha	8-13 Hz	Referenzsignal bei geschlossenen Augen, wach
Theta	4-7 Hz	} Zunehmender Schlaf/Sedierung
Delta	0,5-4 Hz	

nach (95)

Derzeitige Indikationen für ein Neuromonitoring sind vor allem die intraoperative Hypoxie-Überwachung bei Endarterektomie der Karotiden sowie die Chirurgie der Aorta descendens und intrakranieller Aneurysmen. Weitere Anwendungsmöglichkeiten bestehen zur die Verhinderung peripherer Nervenschädigung in der Skoliosechirurgie, zur Identifikation zerebraler Strukturen in der Neurochirurgie und bei Operationen in tiefer Hypothermie (30).

In jüngster Zeit werden nun in zunehmendem Maße Versuche unternommen, mit dem Verfahren des Neuromonitoring die Tiefe der Anästhesie zu überwachen.

### **1.3.2. Das EEG unter Anästhetikaeinfluß**

Das EEG wird durch alle Anästhetika beeinflusst (9). Unter Narkoseinduktion zeigt das EEG eine Zunahme der Beta-Aktivität über dem Frontalhirn, also eine vorübergehende Erregung. Dies wird als „Frontale Beta-Prädominanz“ bezeichnet. Mit steigender Sedierung überwiegen dann frontal Alpha-Bänder. In tiefer Sedierung breiten sich Delta- und Theta-Muster von okzipital nach frontal aus bis sie über dem gesamten Kortex vorherrschen (31). Bei Überdosierung der Narkosemittel kann dann das „burst-suppression“-Stadium auftreten, ein reversibles Null-Linien-EEG mit Einstreuung hochamplitudiger Komplexe, das im weiteren Verlauf in ein komplettes Null-Linien-EEG übergeht. In der Ausleitungsphase der Narkose laufen diese Veränderungen entgegengesetzt ab.

Neben diesen grundsätzlichen existieren altersabhängige Veränderungen (90) und für die einzelnen Medikamente auch noch spezifische Besonderheiten (45) (49) (96). Diese vielfältigen Einflußmöglichkeiten auf das EEG sind ein Grund, warum sich das Roh-EEG, das zuerst zur Narkosebeschreibung eingesetzt wurde (15), zur Narkoseüberwachung nicht durchsetzen konnte. Andere liegen in der aufwendigen Ableitung der Potentiale und der notwendigen Erfahrung zur Auswertung. Da darüber hinaus das Roh-EEG keine Übersichtparameter liefert, ist eine schnelle Erfassung von Änderungen der Sedierungstiefe nicht möglich.

### 1.3.3. Verschiedene EEG-Parameter zur Narkosesteuerung

Da die Verwendung des Roh-EEG zur Narkosesteuerung zu aufwendig ist und viel Erfahrung erfordert, wurden Verfahren entwickelt, die die Information des EEG beispielsweise auf einen einzelnen Wert zu reduzieren. Ein wichtiger Schritt hierzu ist die Fast-Fourier-Transformation (FFT). Dabei wird das EEG als Summe von überlagerten Sinus-Schwingungen (Phasen) aufgefaßt, in die es durch das Verfahren wieder zerlegt wird. So läßt sich das EEG als Frequenzspektrum mit der dazugehörigen Leistung darstellen (95) (107) (s. Abb. 1.1).

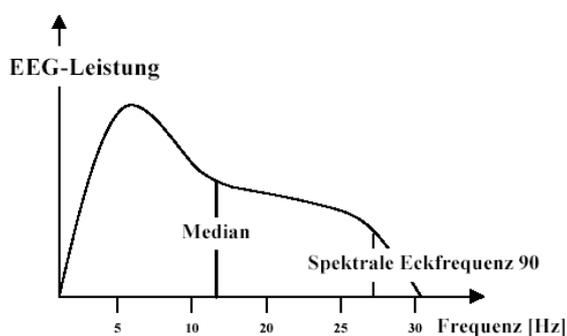


Abb. 1.1 Beispiel eines Frequenzspektrums

Als Kenngrößen dieses Verfahrens werden die Mediane Power Frequenz MPF (als Frequenz unterhalb derer 50% der Gesamtleistung liegt) und die Spektrale Eckfrequenz SEF (entsprechend die Frequenz, die 90 oder 95% der Gesamtleistung miteinschließt) berechnet. Diese Parameter können zur Einschätzung der Sedierungstiefe herangezogen werden, da mit zunehmender Sedierung die Leistung des EEG in niedrigen Frequenzen zunimmt. Damit sinken auch die SEF und die MPF.

Daneben wurden auch die Leistung einzelner Frequenzbänder und ihre Quotienten zur Einschätzung verwendet (18) (90). Hierzu zählt beispielsweise der Quotient der einzelnen Bandleistungen  $(\alpha+\beta)/\delta$ .

Ein anderer monovariater Ansatz, d. h. mit einem Monitor, der nur mit einem prozessierten EEG-Parameter die Narkosetiefe überwacht, ist die Bestimmung der akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz MLAEP. Akustisch evozierte Potentiale (AEP) stellen die Reizantwort der Hörbahn auf ca. 2000 akustische Reize dar, die durch Mittelung aus dem EEG extrahiert wird. Potentiale mittlerer Latenz charakterisieren die primäre kortikale Reizverarbeitung im Temporallappen (100). Die MLAEP sind inter-

individuell stabil (100) und erfahren abhängig von der Hypnotikumkonzentration eine Vergrößerung der Latenz und Verminderung der Amplitude (59). Die MLAEP können den Level der Sedierungstiefe, sowie Bewußtlosigkeit als wichtige klinische Landmarke anzeigen (52) (82) (111).

Ein neueres Maß ist die Entropie des EEG, welche die Zufälligkeit des EEG charakterisiert, die mit steigender Sedierung abnimmt, und auch geeignet scheint, den Narkoseverlauf zu beschreiben (8) (115).

Zu den multivariaten Monitorsystemen, d. h. Monitore, die mit Hilfe mehrerer Parameter gleichzeitig die Narkose überwachen, gehört der sogenannte bispektrale Index BIS. Er ist momentan der am besten untersuchte Parameter zur Überwachung von Narkose und Sedierung (51) und Marktführer bezüglich des Neuromonitorings (59). Er vereint mehrere Kenngrößen des EEG zu einem Indexwert zwischen 100 (wach) und 0 (Nulllinien-EEG) (75) (107). Neben den üblichen prozessierten EEG-Parametern korreliert er zusätzlich die Phasen verschiedener Frequenzen untereinander. Beispielsweise kann anhand des Phasenwinkels (Winkel zwischen Horizontaler und Tangente im Nullpunkt der Welle) der Zusammenhang der Sinusschwingungen weiter charakterisiert werden. Als geeigneter Bereich für die Toleranz einer chirurgischen Stimulation wird ein BIS von 40-60 angesehen (59) (107).

In zahlreichen Studien konnte eine hohe Korrelation bestimmter BIS-Werte mit der klinisch gemessenen Narkosetiefe (23) (29) (33) sowie mit klinischen Endpunkte wie der Reaktion auf die Intubation und auf den Hautschnitt (29) (102) oder verschiedenen Medikamentenspiegeln (16) (29) nachgewiesen werden. Der BIS-Monitor findet derzeit bei Patienten aller Altersgruppen erfolgreich Verwendung (77). Mittlerweile wird er auch zur Überwachung von Narkosen und Sedierungen bei Kindern eingesetzt (3) (63) (106) (118).

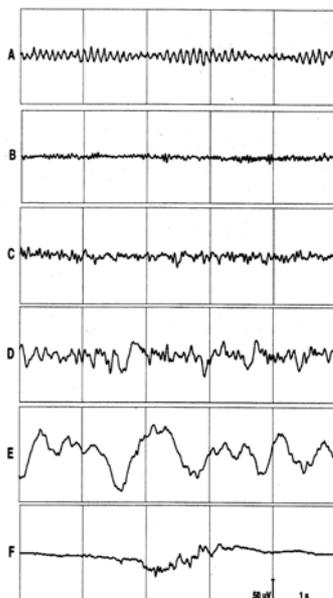
Allerdings existieren auch Studien, welche die Verwendbarkeit des BIS anzweifeln (24) (40) (48). Auch eignete sich der BIS bei einer Studie in einer Notaufnahme nicht, den Wachheitsgrad von Patienten mit beeinträchtigtem Bewußtsein im Vergleich gegen die Glasgow Coma Scale darzustellen (28).

## 1.4. Der Narcotrend

Der Narcotrend® (MonitorTechnik, Bad Bramstedt, D) ist ein seit 2000 kommerziell erhältliches System zur Überwachung der Narkosetiefe. Grundlage für die Einteilung ist eine Klassifikation des EEG beim Schlafenden oder Narkotisierten durch Kugler (54), modifiziert nach Schultz (93).

### 1.4.1. Stadien der Narkose-Tiefe nach Kugler

Kugler unterteilt das Roh-EEG anhand des vorherrschenden Frequenzmusters in Stadien von A bis F mit 14 Subklassen (s. Tab. 1.2 und Abb. 1.2).



**Tab. 1.2 Visuelle EEG-Stadien des Narcotrends**

Stadium	Zustand	Vorherrschende EEG-Aktivität
A	Wach	Alpha-Aktivität
B <sub>0</sub>	Sediert	Beta-Wellen,
B <sub>1</sub>		vereinzelt Theta-Wellen
B <sub>2</sub>		
C <sub>0</sub>	Leichte Anästhesie	Zunehmende Theta-Aktivität
C <sub>1</sub>		
C <sub>2</sub>		
D <sub>0</sub>	Anästhesie	Zunehmend Delta-Aktivität
D <sub>1</sub>		
D <sub>2</sub>		
E <sub>0</sub>	Anästhesie mit tiefer Hypnose	Kontinuierliche hochamplitudige Delta-Wellen
E <sub>1</sub>		
F <sub>0</sub>	Sehr tiefe Anästhesie	Burst suppression
F <sub>1</sub>		Kontinuierliches 0-Linien-EEG

nach Kugler (54), mod. von Schultz (93)

**Abb. 1.2 EEG-Stadien nach Kugler (54)**

Mit Hilfe dieser Einteilung kann auch durch eine visuelle Analyse die Narkosetiefe eingeschätzt werden (112).

### 1.4.2. Arbeitsweise und Aufbau

Der Narcotrend erhält seine Rohdaten über eine frontale Ein-Kanal-Ableitung. Diese Technik der Ableitung ist gegenüber einer Mehrkanalableitung für valide Daten ausreichend (91).

Das Signal wird mit 128 Werten pro Sekunde aufgezeichnet. Anschließend erfolgt eine Vorverstärkung und die Frequenzen jenseits von 0,5 und 45 Hz werden herausgefiltert. Für die folgende Artefakt-Erkennung und Verarbeitung werden 20 Sekunden lange Epochen verarbeitet, die alle 5 Sekunden aktualisiert werden. Es werden dann mehrere verschiedene EEG-Parameter extrahiert und nach Überprüfung der Plausibilität des Ergebnisses wird ein Narcotrend-Stadium angegeben. Darüber hinaus bestehen noch spezielle Erkennungsmuster für ein burst-suppression-EEG und Wachartefakte, die das Wachstadium A kennzeichnen (50) (92). In den Stadien D und E liegt gemäß Hersteller-Angaben eine für operative Stimulation geeignete Narkosetiefe vor. Deshalb gelten Patienten mit D und E in dieser Studie als „bewußtlos“.

Daneben werden noch das Roh-EEG und die Elektroden-Impedanzen angezeigt. Wahlweise werden der Anteil der verschiedenen Frequenzbänder, ein Trend über den Zeitverlauf oder Spektralparameter wie MPF oder SEF 90 angegeben (s. Abb. 1.3).

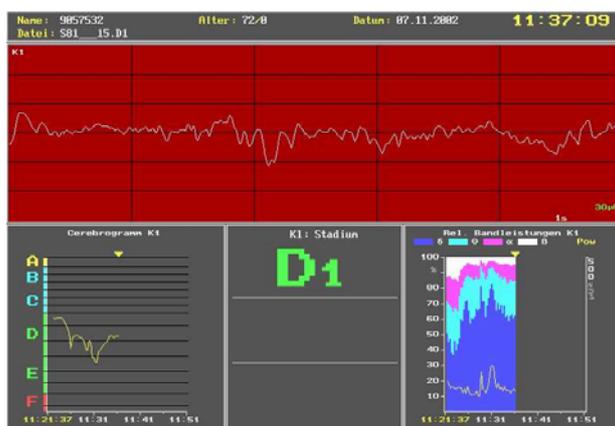


Abb. 1.3 Screenshot einer Narcotrend-Messung

## 1.5 Fragestellung

Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, ob es zwischen den vom Narcotrend-Monitor angezeigten Narkose-Stadien und denen, die aus der klinischen Einschätzung entstehen, eine Übereinstimmung gibt. Um eine mögliche Übereinstimmung bei verschiedenen Sedierungs- und Narkosetiefen untersuchen zu können, sollten beide Parameter bei verschiedenen Propofol-Konzentrationen bestimmt werden.

Es existieren zahlreiche Studien, die den Narcotrend in Beziehung zu anderen gemessenen Parametern des Herz-Kreislaufsystems wie Blutdruck und Herzfrequenz (84) oder vom EEG abgeleiteten Parametern wie BIS, SEF (83) (84) setzen oder mit dem Medikametespiegel (53) (84) vergleichen. Eine Überprüfung des Monitors gegen klinische Zeichen wie Reaktion auf Ansprechen oder taktile Stimulation, Muskeltonus bei unterschiedlichen Medikamenten-Spiegel hat jedoch noch nicht stattgefunden.

Dieser Vergleich erscheint jedoch dringend notwendig, da ein Monitor sich im Alltagsgebrauch gegen diese Standard-Verfahren zu behaupten hat. Dazu wurde die OAA/S, ein Sedierungsscore, der sich aus verschiedenen klinischen Einschätzungen ergibt (siehe Kap. 2.5), für diese Studie als Vergleichsstandard bestimmt, an dem alle anderen Parameter gemessen werden sollten.

Darüber hinaus sollten die üblichen Parameter zur Einschätzung der Allgemeinanästhesie wie Herzfrequenz und mittlerer arterieller Druck sowie die klassischen aus dem Roh-EEG extrahierten Parameter SEF 90 und MPF und der mittels Target Controlled Infusion angesteuerte Propofol-Plasma-Spiegel (siehe Kap. 2.7) in die weitere Auswertung mit eingehen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patienten und Operationen**

Die Untersuchung erfolgte mit Zustimmung der Ethik-Kommission der Universität Würzburg. An der prospektiv durchgeführten Studie nahmen 24 erwachsene Patienten teil, bei denen eine elektive Operation durchgeführt werden sollte und die der Teilnahme an der Untersuchung schriftlich zugestimmt hatten (s. Tab. 2.1 und 2.2).

Einschlußkriterien für die Untersuchung waren Volljährigkeit und eine elektive Operation in Allgemeinanästhesie. Eine Obergrenze für das Alters existierte nicht, da der Ausschluß sich am Vorhandensein von spezifischen Kriterien orientierte. Ebenso war die Operation selbst unerheblich für den Einschluß, da die Erhebung schon zuvor stattfand und die Narkose nach der Intubation frei an die jeweiligen Erfordernisse angepaßt werden konnte.

Ausschlußkriterien für die Studie waren Patienten der ASA-Kategorien III und IV (s. Tab 2.3) sowie bekannte zerebrovaskuläre oder zentralnervöse Vorerkrankungen aufgrund möglicher EEG-Veränderungen. Aus demselben Grund führte der Mißbrauch von zentral wirksamen Drogen zum Ausschluß. Um die Gefahr der Aspiration bei protrahiert verlaufender Narkoseeinleitung zu verringern, wurden adipöse Patienten (BMI >30) und Patienten mit einem anamnestisch bekannten gastro-ösophagealen Reflux ebenfalls ausgeschlossen. Durch den Ausschluß von Patienten mit bestehender Hörminderung sollte vermieden werden, daß eine fehlende Reaktion auf Ansprechen durch die Hörminderung bedingt sein könnte.

Von den teilnehmenden Patienten waren 5 aus der Urologischen Klinik und 19 aus der Augenklinik. Acht Patienten wurden von dem aufklärenden Anästhesisten als ASA I, weitere 16 als ASA II eingestuft (siehe Tab 2.3).

Die Patienten wurden am Tag vor der Operation durch einen Arzt der Klinik für Anaesthesiologie über den Studienverlauf und die geplante Narkose schriftlich und mündlich aufgeklärt.

Am Tag ihrer Operation erhielten die Patienten keine Prämedikation, um Summationseffekte verschiedener zentral wirkender Substanzen zu vermeiden.

## 2.2. Studienprotokoll

Die Messungen fanden in den Einleitungsräumen der jeweiligen Operationssäle unmittelbar vor dem geplanten Eingriff statt. Dazu wurden die Patienten ca. 60 min vor Beginn der eigentlichen Operation einbestellt.

Zunächst wurden sie an die standardisierten Überwachungssysteme angeschlossen: 1-Kanal-EKG-Ableitung, Pulsoxymeter, nicht invasive Blutdruckmessung, CO<sub>2</sub>-Messung via Nasensonde. Außerdem erhielt jeder Patient über einen peripheren venösen Zugang einer möglichst großen Vene des Unterarms (zur Reduktion möglicher Schmerzen durch die Propofol-Applikation) eine Vollelektrolyt-Lösung. So sollte eine schmerzbedingte Reaktion mit Verfälschung der im Interesse der Erhebung stehenden Parameter verhindert werden. Zur Verringerung möglicher Schmerzen durch die Propofol-Applikation wurde zudem zuvor am kurzzeitig gestauten Arm 1 ml Mepivacain 1% injiziert. Für die Meßreihe wurden die Patienten an einen Nervenstimulator und den Narcotrend-Monitor über die 1-Kanal-Ableitung angeschlossen (s. Kap. 2.3). Die Stimulation erfolgte über zwei Klebeelektroden auf der Vorderkante der Tibia.

Zunächst wurden die Ausgangswerte ohne Propofol-Applikation gemessen. Dazu wurde zuerst der Narcotrend-Meßwert von einem Untersucher abgelesen. Mit dieser Reihenfolge wurde sichergestellt, daß der Patient nicht durch Manipulation geweckt war und ein erst anschließend erhobener Narcotrend-Wert einem falsch wachernen Zustand entsprach. Dann folgten Blutdruck (systolisch, diastolisch, mittlerer arterieller Druck MAD), Herzfrequenz, expiratorische CO<sub>2</sub>-Messung und kapilläre O<sub>2</sub>-Sättigung (per Pulsoxymeter). Anschließend erfolgte die klinische Einschätzung des Patienten mit Hilfe des OAA/S durch einen zweiten Untersucher, der keine Kenntnis vom aktuellen Narcotrend hatte. Den Abschluß eines Zyklus bildete die Temperaturmessung im äußeren Gehörgang mit Hilfe eines Infrarot-Sensor (Instant Thermometer Thermo Scan IRT 1020, Braun GmbH, Kronberg, D). Mit dieser sollte eine Auskühlung des Patienten bemerkt und Temperatureinflüsse auf die Gehirntätigkeit ausgeschlossen werden (96). Die Mittelwerte der Messungen von Temperatur sowie CO<sub>2</sub> und O<sub>2</sub> sind Tab. 2.4 zu entnehmen.

Anschließend wurden die fünf Meßzyklen mit steigendem Propofol-Plasma-Spiegel durchgeführt (s. Abb. 2.1). Diese Spiegel wurden mittels Target Controlled Infusion

errechnet und können von den tatsächlich im Plasma vorhandenen abweichen (s. Kap. 2.7). Eine laborchemische Bestimmung der Plasmaspiegel wurde nicht durchgeführt. Die errechneten Plasma-Spiegel wurde im weiteren Verlauf wie gemessene betrachtet und etwaige Abweichungen in Kauf genommen. Nach der Erhöhung der Propofol-Zielkonzentration am Perfusor wurde immer eine Pause von 8 min eingehalten (s. hierfür auch Kap. 2.6).

Dauer	8 min	8 min	8 min	8 min	8 min	8 min	→
Messung	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	
Propofol-Spiegel	Ausgangswert 0 µg/ml	0,5 µg/ml	1,0 µg/ml	2,0 µg/ml	3,0 µg/ml	4,0 µg/ml	

**Abb. 2.1 Ablauf der Messungen**

Die Meßgrößen wurden immer in derselben Reihenfolge erhoben. Zeigte der Patient bei höheren Spiegeln keine Reaktion auf Schütteln oder Stoßen mehr (OAA/S 1), wurde mit dem Nervenstimulator (Healthcare NS 252, Fisher & Paykel; Auckland, New Zealand) ein definierter Schmerzreiz (50 mA, 50 Hz) bis zu einer gerichteten Abwehrbewegung des Patienten, aber maximal 10 Sekunden gesetzt (122).

Bei insuffizienter Spontanatmung bzw. nach Ermessen des Anästhesisten erhielten die Patienten 2-4l O<sub>2</sub> /min über eine Nasensonde. In 4 Fällen wurde die Atmung mit einer Maske unterstützt. Der Beginn für die jeweiligen Maßnahmen lag im subjektiven Ermessen des anwesenden Arztes.

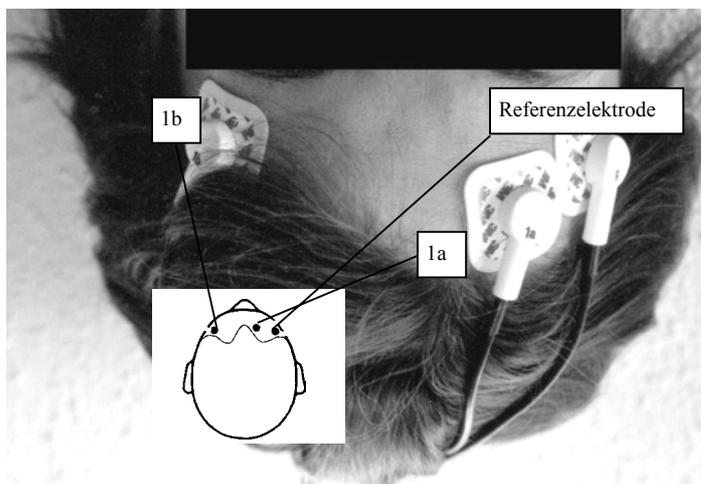
Nach Beenden der Meßwerterhebung wurden die für die Studie notwendigen Geräte entfernt und die Narkose an die geplante Operation angepaßt fortgesetzt.

### **2.3. Ableitung der EEG-Rohdaten**

Die Ableitung der EEG-Rohdaten erfolgte kontinuierlich mit einer Ein-Kanal-Ableitung über dem frontalen Kortex. Der verwendete Narcotrend®-Monitor (Herstellung MT MonitorTechnik GmbH & Co. KG, Bad Bramstadt, D) war mit der Software-Version 2.0 AF ausgestattet.

Die Kopfhaut wurde mit Alkohol (Cutasept F®, Bode Chemie, Hamburg, D) entfettet und mit Präparationspaste (Arbo-Prep®, Tyco Healthcare, Neustadt, D) nach

Herstellerangaben gereinigt. Anschließend wurden die drei selbstklebenden Elektroden blue sensor® (Medicotest, Olstykke, DK) auf der Stirn nahe der Haargrenze befestigt (s. Abb. 2.2), wobei ein vom Hersteller geforderter Mindestabstand von 8 cm zwischen den Elektrodenmitten von 1a und 1b eingehalten wurde.



**Abb. 2.2 Platzierung der Elektroden** nach (68)

Die Messungen wurden erst vorgenommen, wenn die Impedanzen aller Elektroden, wie vom Hersteller gefordert,  $\leq 6 \text{ k}\Omega$  und die Differenz zwischen den beiden Ableitungen  $< 3,5 \text{ k}\Omega$  waren. Die Elektrodenpotentiale lagen immer innerhalb eines Bereiches von  $\pm 20 \text{ mV}$ . Hoch- oder Tiefpaßfilter wurden nicht verwendet.

## **2.4. Observer's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S) Skala**

Als Vergleich zum Narcotrend dienten klinische Parameter, die mit der Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (OAA/S) (s. Tab. 2.5) nach Chernik et al. (10) bestimmt wurden und für diese Studie den Standard zur Sedierungseinschätzung darstellten.

Bei der OAA/S wird der Wachheits- bzw. Sedierungszustand anhand seiner motorischen und verbalen Reaktion, Gesichtszüge und Stellung der Lider beurteilt und der Patient einem Stadium zugeordnet.

Den Endwert des Scores erhält man, indem man beim Kombinieren der Parameter auf eine möglichst große Übereinstimmung achtet. Die größte Gewichtung sollten dabei „Reaktion“ und „Gesichtszüge“ haben.

Als „bewußtlos“ galten in dieser Studie Patienten, die nicht mehr auf Ansprache und Schütteln oder Stoßen reagierten ( $OAA/S \leq 1$ ) (122).

## **2.5. Propofol: Pharmakodynamik und Pharmakokinetik**

Die Erfassung des klinischen Narkosetiefe-Scores und der Narcotrend-Werte erfolgte unter zunehmender Sedierung mit Propofol (Disoprivan® 1%, Astra Zeneca, Wedel, D). Propofol (2,6-Di-isopropylphenol) wurde in den frühen 70er Jahren entwickelt. 1977 wurde die Potenz als Anästhetikum zur Narkoseeinleitung in einer ersten klinischen Studie bestätigt (64).

Bei 2,6-Di-isopropylphenol handelt es sich um eine wasserunlösliche Substanz, die galenisch in einer Öl-in-Wasser-Emulsion mit Sojabohnenöl aufbereitet wird.

### Metabolismus

Der Abbau von Propofol erfolgt in der Leber durch Glucuronidierung und Sulfatierung. Die dabei entstehenden wasserlöslichen Produkte sind selbst nicht mehr hypnotisch wirksam. Da eine konzentrationsabhängige Hemmung von Cytochrom P-450 besteht, kann die Pharmakokinetik anderer Medikamente, die auf diesem Weg abgebaut werden, beeinträchtigt werden.

Die endgültige Ausscheidung erfolgt über die Nieren, wobei  $< 1\%$  unverändert bleibt.

### Pharmakokinetik

Nach Injektion tritt die Wirkung von Propofol rasch ein, nimmt allerdings auch aufgrund schneller Umverteilung (1 - 8min in der schnellen Umverteilungsphase) (64) wieder schnell ab.

Propofol ist im Blut zu 98% an Plasmaproteine gebunden, was in einem hohen Verteilungsvolumen resultiert (s. Tab. 2.7).

Die in einer Studie von Schüttler et al. (94) gemessene Equilibrierungshalbwertszeit  $t_{1/2k_{E0}}$ , also die Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung zwischen Wirkort und Plasma

beträgt 2,9 min. Demgegenüber steht eine errechnete  $t_{1/2k_{E0}}$  von 8.2 min. Das läßt darauf schließen, daß auch an Proteine und zelluläre Bestandteile gebundene Moleküle an der Diffusion, evtl. sogar ohne dazwischenliegende Lösung im Plasma teilnehmen (20). In der vorliegenden Studie wurden daher 8 min zwischen einer Erhöhung der Propofol-Konzentration und der nächsten Messung gewartet, um sicher zu sein, daß sich ein Gleichgewicht des erhöhten Propofol-Spiegels zwischen Serum und Wirkort eingestellt hat.

Aufgrund des lipophilen Charakters besteht eine, wenn auch im Vergleich zu anderen Medikamenten geringe Kumulation. Diese spiegelt sich in den kontextsensitiven Halbwertszeiten wider. Unter dieser Größe versteht man die Zeit, nach der der Blutspiegel bei Infusionsstopp auf 50% abgefallen ist unter Berücksichtigung weiterer Umstände während der Infusion wie Dauer oder Co-Medikation (dreistündige Infusion: ca. 25 min, achtstündige Infusion ca. 40 min) (64) (89).

#### Erwünschte und unerwünschte Wirkung

Propofol wirkt einerseits unspezifisch über Membran-Interaktionen, andererseits werden auch spezielle Wechselwirkungen wie mit der  $\beta 1$ -Untereinheit des GABA-Rezeptors oder mit der NMDA-Untereinheit des Glutamatrezeptors vermutet.

Im Zentralen Nervensystem führt Propofol dosisabhängig (Dosierung s. Tab. 2.6) zu Sedierung und einem Bewußtseinsverlust und schon in geringerer Konzentration zu Amnesie. Eine analgetische oder relaxierende Komponente besteht nicht.

Darüber hinaus reduziert Propofol den intrazerebralen Druck und wirkt schon in subhypnotischer Dosierung antiemetisch. Es können auch Halluzinationen, Konvulsionen und angenehme Phantasien auftreten.

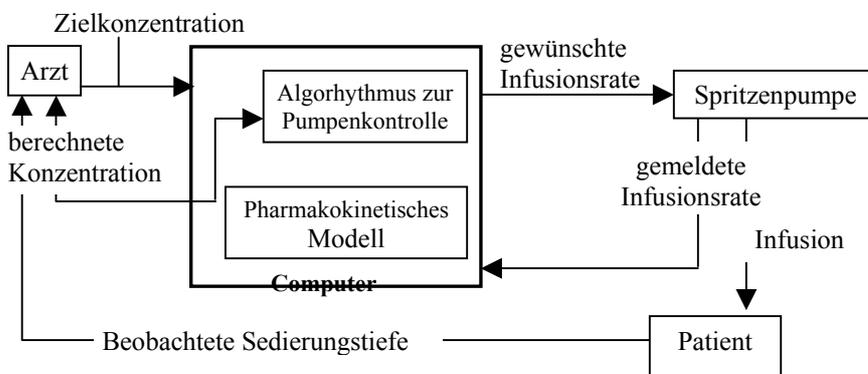
Propofol kann zu einem Blutdruckabfall bis 25-40% vom Ausgangsdruck führen. Dieser Abfall beruht auf Venenpooling und direkt negativ inotroper Wirkung am Herzen.

## **2.6. Target Controlled Infusion (TCI)**

Target Controlled Infusion (TCI) ist ein seit 1997 in Deutschland zugelassenes Verfahren zur Total Intravenösen Anästhesie (TIVA). Bei der TIVA werden alle zur Narkose erforderlichen Medikamente intravenös verabreicht. Um eine bestmögliche

Steuerbarkeit der Narkose zu erhalten, verwendet man Substanzen mit kurzer Halbwertszeit wie z.B. Propofol als Hypnotikum evtl. in Kombination mit weiteren kurzwirksamen Medikamenten wie Remifentanyl und Mivacurium.

Bei der TCI wird das Medikament mittels eines Pumpensystems nach einem Dosierungsmodell verabreicht, das sich an den pharmakokinetischen Daten des Medikaments und den biometrischen Daten des Patienten orientiert (s. Abb. 2.3). Ausgehend von der eingestellten Zielkonzentration wird das Medikament von der Pumpe nach einem bestimmten Algorithmus zugeführt, der der Konzentration des Medikaments angepaßt ist.



**Abb. 2.3 Funktion der TCI-Einheit**

Der Anästhesist gibt an der Konsole Alter und Gewicht des Patienten sowie die gewünschte Zielkonzentration ein. Anschließend berechnet der Computer mit Hilfe eines pharmakologischen Modelles die notwendige Infusionsrate. Über die gemessene Infusionsrate wird eine „tatsächliche“ Zielkonzentration berechnet, die dann in einen Regelkreis eingeht.

In der vorliegenden Studie wurde die TCI für die Gabe von Propofol eingesetzt, um bei allen Patienten vergleichbare Plasmaspiegel zu erzeugen und diese als Meßpunkte zu nutzen. Dabei fanden ein Perfusor (BD Pilot Anästhesie, Becton Dickinson, Heidelberg, D) mit einem Master-TCI-Aufsatz (Fresenius VIAL médical Brezins, F) Verwendung. Es wurden Zielkonzentrationen von 0-4,00µg/ml angestrebt. Dabei galten Konzentrationen von 4 µg/ml als hohe Spiegel, da diese für einen Hautschnitt als ausreichend betrachtet werden (s. Tab. 2.8), 2-3 µg/ml als Spiegel im mittleren Konzentrationsbereich und < 2 µg/ml als niedrige Spiegel.

Grundlage für die TCI ist ein von Marsh et al. (62) entwickeltes pharmakokinetisches Modell. Dieses hatte den geringsten Vorhersagefehler bezüglich der tatsächlichen

arteriellen Propofol-Konzentration und spiegelte die tatsächliche Kinetik von Propofol am besten wider (12).

Es besteht eine gute Korrelation zwischen klinischer Einschätzung der Sedierungstiefe und den berechneten Plasmakonzentrationen ( $p < 0,0001$ ) (9). Allerdings liegen auch Studien vor, in denen die berechnete Propofol-Konzentration sowohl über als auch unter der tatsächlich gemessenen arteriellen lag (12) (40) (114).

Ein Vorteil der TCI ist ein schnellerer Bewußtseinsverlust als bei intermittierender Bolusgabe (71), besonders beim Ansteuern der Wirkort-Konzentration (41) (109). Im Vergleich zur endexpiratorischen Konzentrationsmessung von Sevoflurane wurden mit TCI bei gleichbleibender Hämodynamik ein schnellerer Bewußtseinsverlust mit weniger Dosisanpassungen erzielt (117). Darüber hinaus scheinen mit der TCI gesteuerte Narkosen durch weniger Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize und seltenerem Vorkommen inadäquater Narkosetiefe stabiler zu sein (88). Weitere Vorteile können Tab. 2.9 entnommen werden.

Unter diesen Gesichtspunkten könnte die TCI in Verbindung mit einem Narkosetiefe-Monitor verabreicht für die Steuerung der Narkose geeignet sein und ggf. auch mit einer Kostenreduktion im Medikamentenverbrauch einhergehen (113).

## 2.7. Statistik

Die Anzahl der zu untersuchenden Patienten wurde nach Bortz und Lienert auf mindestens 22 Patienten festgelegt (6).

Die Zahl der Stichproben ergibt sich aus

- |  |   |
|--|---|
| 1. $\alpha$ -Fehlerrisiko<br>(Signifikanzniveau) | Risiko mit dem die als richtig angenommene Hypothese $H_1$ falsch ist                     |
| 2. Teststärke $\epsilon$                         | Wahrscheinlichkeit, mit der $H_1$ als richtig angenommen wird.                            |
| 3. Effektgröße $\Delta$                          | Genauere Formulierung der Alternativhypothese:<br>um wie viel größer soll der Effekt sein |

Die statistischen Auswertungen wurden mit SPSS® Version 10.0 (SPSS Incorporation, Chicago, IL, USA) und den beiden Makros  $P_K$  und  $P_K$  Vergleich für Microsoft Excel® 2000 durchgeführt. Diese wurden von Warren D. Smith (Professor für Biomedizinische Technik, California State University, Sacramento, CA, USA) entwickelt und von ihm bezogen.

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit oder prediction probability  $P_K$  ist ein von Smith und Dutton (105) entwickeltes Assoziationsmaß. Sie sagt aus, in wieviel Prozent der Fälle ein Parameter die genaue Sedierungstiefe anzeigen kann. Dies wird über eine dimensionslose Größe zwischen 0,5 und 1,0 ausgedrückt. Dabei ist 0,5 eine Wahrscheinlichkeit von 50% - was einer zufällig richtigen Vorhersage entspricht. Bei einer  $P_K$  von 1,0 sagt der gemessene Parameter die Sedierungstiefe in 100% der Fälle korrekt voraus. Darüber hinaus lassen sich auch Aussagen treffen, in wieviel Prozent der Fälle ein Parameter die Sedierungstiefe besser als der andere beschreibt. Dieser Unterschied kann weiterhin auf Signifikanz untersucht werden. Dazu berechnet das Makro einen z-Wert für die zu vergleichenden Parameter. Weitere Vorteile lassen sich aus der Tabelle 2.10 entnehmen

Als zusätzliches Korrelationsmaß diene Spearman-Rho. Als statistisches Maß ist es zum einen weiter verbreitet als die  $P_K$ , zum anderen ist es für Daten die keiner Normalverteilung unterliegen geeignet und sensitiv gegenüber Ausreißern (7).

Ordinale Daten wurden als Median und Perzentilen ermittelt und in den Grafiken aufgetragen. Die Enden der Box entsprechen dabei der 25. und 75. Perzentile. Die  $P_K$  wurde als Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes sowie minimaler und maximaler Wert angegeben.

Bei Gegenüberstellung zweier Variablen wurde, Smith et al. (105) entsprechend, auf der x-Achse (unabhängige Variable) der zu testende Parameter aufgetragen. Auf der y-Achse (abhängige Variable) stand der zugrunde liegende Parameter. Damit soll zum Ausdruck gebracht werden, daß der zu untersuchende Parameter gemessen wird und damit unabhängig ist. Dieser soll dann eine Aussage über die tatsächlich vorhandene Sedierungstiefe machen, die nach dem üblichen Standard bestimmt worden ist und somit die vom zu testenden Parameter abhängige Größe darstellt.

Zur Überprüfung, ob sich bei der Veränderung der Narcotrend-Werte auch die zugrundeliegende Sedierung (und damit der OAA/S) ändert, wurde der Mann-Whitney-Test für unabhängige ordinal skalierte Daten durchgeführt.

Unterschiede zwischen den ermittelten Meßwerten wurden als signifikant eingestuft, wenn  $p < 0,05$  war.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Narcotrend und OAA/S

Insgesamt wurden die Daten von 23 der 24 untersuchten Patienten der Analyse zugeführt. Ein Patient wurde ausgeschlossen, da ein vorbestehender Nystagmus unerwartet Muskelartefakte verursachte und deshalb durch den Narcotrend-Monitor keine verlässlichen Daten ermittelt werden konnten. Die Geschlechtsverteilung der Patienten war ausgeglichen. Zur Auswertung standen 129 von 138 möglichen Datenpaare (93,5%) zur Verfügung. Neun Datenpaare konnten nicht verwendet werden, weil der Narcotrend-Monitor aufgrund von Bewegungsartefakten zum Zeitpunkt des Ablesens keinen einheitlichen Meßwert lieferte.

In der Gegenüberstellung der 129 einzelnen Wertepaare für OAA/S und Narcotrend wurde ersichtlich, daß die klinischen Stadien mit denen des Narcotrends übereinstimmen: ein kleinerer OAA/S-Wert ging in der Regel mit einem niedrigen Narcotrend-Wert einher.

Tab. 3.1 Narcotrend und dazugehörige OAA/S-Werte aller Messungen

OAA/S	Narcotrend											Summe	
	A	B0	B1	B2	C0	C1	C2	D0	D1	D2	E0		E1
0					1 6,3%	1 6,3%	1 6,3%	5 31,3%	3 18,8%	0 0	3 18,8%	2 12,5%	16 100,0%
1				1 3,6%	1 3,6%	1 3,6%	1 3,6%	10 35,7%	5 17,9%	7 25,0%	2 7,1%		28 100,0%
2			1 11,1%	3 33,3%	3 33,3%	1 11,1%	1 11,1%						9 100,0%
3				3 37,5%	1 12,5%	1 12,5%	1 12,5%	2 25,0%					8 100,0%
4	2 12,5%	7 43,8%	4 25,0%	1 6,3%	1 6,3%	1 6,3%							16 100,0%
5	40 76,9%	7 13,5%	5 9,6%										52 100,0%
Summe	42 32,6%	14 10,9%	10 7,8%	8 6,2%	7 5,4%	5 3,9%	4 3,1%	17 13,2%	8 6,2%	7 5,4%	5 3,9%	2 1,6%	129 100,0%

Legende:

■ Übereinstimmung zwischen beiden Parametern in klinisch relevanten Bereichen

■ keine Übereinstimmung beider Parameter in klinisch relevanten Bereichen

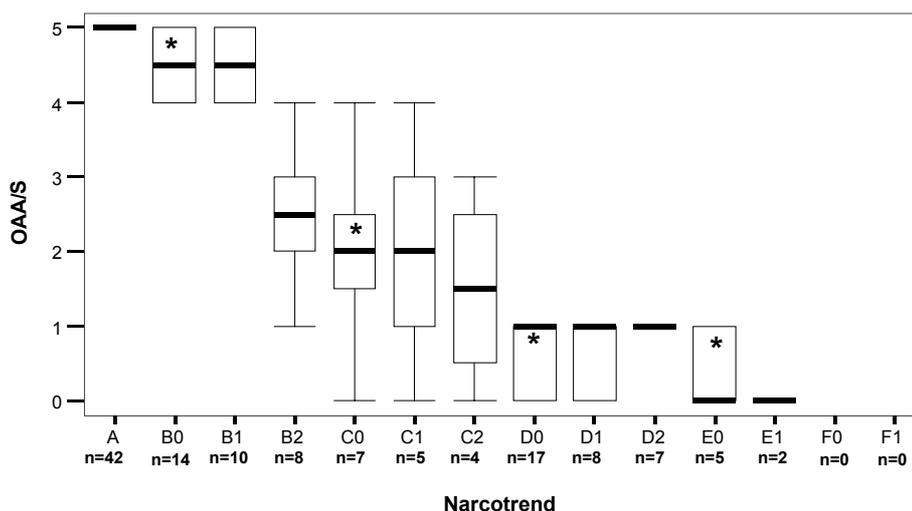
In der Phase der klinischen „Wachheit“ ( $OAA/S \geq 4$ ) wurden 68 Datenpaare erfaßt. Von diesen hatten 66 (97,5%) einen Narcotrend-Wert von A oder B. In der Phase der klinischen „Bewußtlosigkeit“ ( $OAA/S \leq 1$ ) zeigte der Narcotrend bei 37 von 44 Datenpaaren (84,1%) übereinstimmend die Stadien D oder E an (s. Tab. 3.1, graue Flächen).

In drei Fällen (2,3%) lagen diskordante Paare vor. In zwei Fällen stufte der Narcotrend den Wachheitsgrad mit D0 ein, während die klinische Einschätzung eine OAA/S von 3 ergab. In einem Fall zeigte der Monitor ein Stadium B2 bei einer OAA/S von 1 an (s. Tab. 3.1, dunkelgraue Flächen).

Bei den restlichen 23 (s. Tab. 3.1, weiße Flächen) handelte es sich um klinisch leicht sedierte Patienten, die wegen den häufigen und schnellen Veränderungen des Sedierungszustandes hier nicht weiter aufgearbeitet werden (siehe hierfür Kap. 3.6).

In Abb. 3.1 ist dieser Trend erkennbar. Während der Narcotrend von A nach E sank, veränderte sich auch der Mittelwert der OAA/S stetig von 5 nach 0. Das „burst-suppression“-Stadium F, das eine sehr tiefe Narkose kennzeichnet, wurde nie erreicht.

Des weiteren wurde nachgewiesen, daß eine Änderung des Narcotrends von einem Stadium zum nächst tieferen immer mit einer signifikanten Änderung ( $p < 0,05$ ) der OAA/S einherging (Abb. 3.1 und Tab. 3.2).



**Abb. 3.1 Narcotrend und OAA/S**

Minimum, 25%-, 50%-(Median), 75%- Perzentile und Maximum der OAA/S-Werte. N = Anzahl der Messungen. Die Stadien F0 und F1 wurden nicht erreicht.

\* signifikante Änderung zur höheren Übergruppe ( $p > 0,05$ )

Die prediction probability  $P_K$  der einzelnen Patienten lag zwischen  $0,86 \pm 0,05$  und  $1,0 \pm 0$  (s. Tab. 3.3).

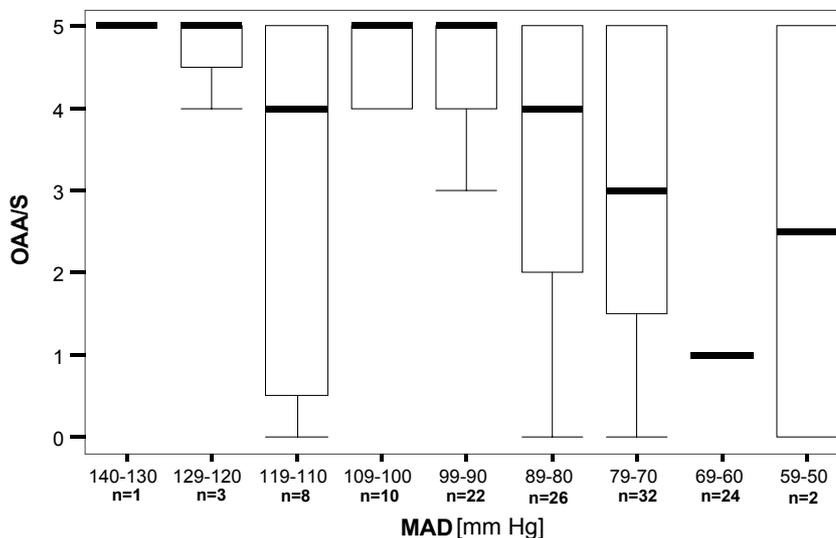
Die Gesamt- $P_K$  aller 23 Patienten bei den 129 verwendeten Meßpaaren war  $0,92 \pm 0,01$ . Spearman-Rho lag bei  $0,91$  ( $p < 0,001$ ).

## 3.2. Hämodynamische Parameter zur Narkose-Einschätzung

### 3.2.1. Mittlerer arterieller Druck (MAD)

Der MAD lag bei allen Messungen in einem Bereich zwischen 59 und 133 mm Hg. Die Korrelationen zwischen dem MAD und der OAA/S ergab für Spearman-Rho  $0,46$  ( $p < 0,01$ ).

Die  $P_K$  lag bei  $0,7 \pm 0,04$ . Die Werte der einzelnen Patienten lagen zwischen  $0,41 \pm 1,98$  und  $1,0 \pm 0$  (s. Tab. 3.3).



**Abb. 3.2 Mittlerer arterieller Druck (MAD) und OAA/S**

Der MAD ist in Gruppen zu 10 mm Hg eingeteilt.

Die Grafik (Abb. 3.2) zeigt, daß ein fallender MAD tendenziell mit einer tiefer werdender Sedierung einherging. Die Streuung der Meßwerte war größer als beim Narcotrend mit häufiger auftretenden Ausreißern.

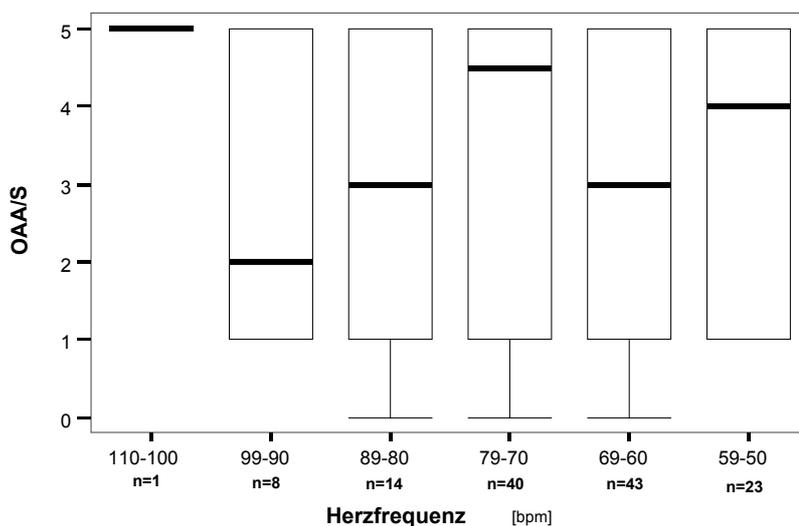
Darüber hinaus bestand bei einem MAD oberhalb 90 mm Hg ein breites Plateau mit klinisch gleich erscheinenden Patienten und daran anschließend ein rasch zunehmender Sedierungsgrad innerhalb eines Druckbereiches von 20 mm Hg.

### 3.2.2. Herzfrequenz

Bei der Betrachtung von Herzfrequenz und OAA/S ergaben sich bei 129 Datenpaaren Spearman-Rho 0,25 (nicht signifikant für  $p < 0,01$ ).

Die  $P_K$  lag bei  $0,51 \pm 0,03$  (0,21-1,0) (Tab. 3.3).

Diese niedrigen Korrelationswerte stimmen mit der Aussage der Grafik (s. Abb. 3.3) überein.



**Abb. 3.3 Herzfrequenz und OAA/S**

Die Herzfrequenz ist in Gruppen zu 10 Hz eingeteilt.

Die Mediane der Herzfrequenz verhielten sich unabhängig von der Höhe der Sedierungstiefe. Dies ging mit einer weiten Streuung einher: bei allen Frequenzen erstreckten sich 50% des OAA/S über 5 Stadien. Der Bereich der Herzfrequenzen lag insgesamt zwischen 101-51.

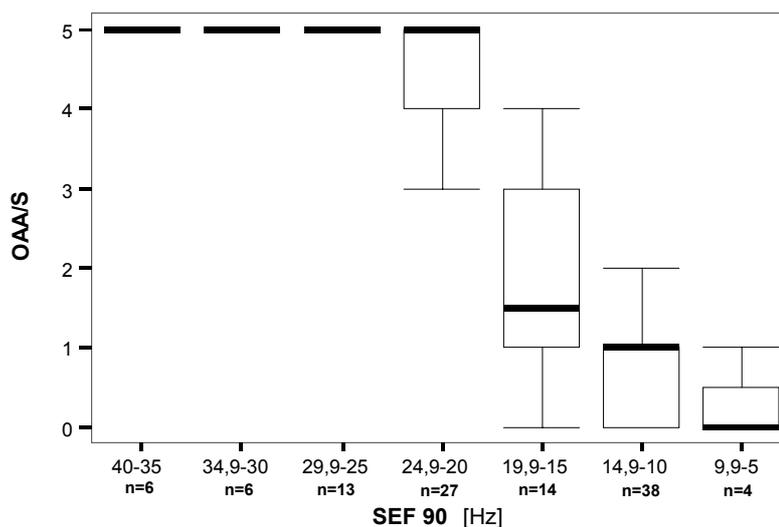
### 3.3. Andere EEG-Parameter zur Narkose-Einschätzung

Der Narcotrend-Monitor berechnet auch die Spektrale Eckfrequenz SEF 90 sowie die Mediane Power-Frequenz MPF. Diese sollten als häufig beschriebene elektrophysiologische Parameter ebenfalls mit dem Narcotrend verglichen werden. Da diese nachträglich aus den elektronisch gespeicherten Meßprotokollen extrahiert werden mußten, konnten nicht für alle 129 Narcotrend-Werte korrespondierende SEF 90 oder Mediane gefunden werden. Dies lag zum einen daran, daß diese Werte innerhalb weniger Sekunden zwischen den Meßzeitpunkten stark schwankten, zum anderen, daß die Narkoseprotokolle nicht elektronisch archiviert waren.

Aus diesem Grund standen für den direkten Vergleich der EEG-Parameter untereinander nur 108 Datenpaare zur Verfügung.

#### 3.3.1. Spektrale Eckfrequenz SEF 90

Die SEF 90 aller Patienten lag zwischen 36,1 und 5,0 Hz. Nahm sie ab, ging das mit einer Verminderung der OAA/S einher, was einer Vertiefung der Sedierung entspricht (s. Abb. 3.4).



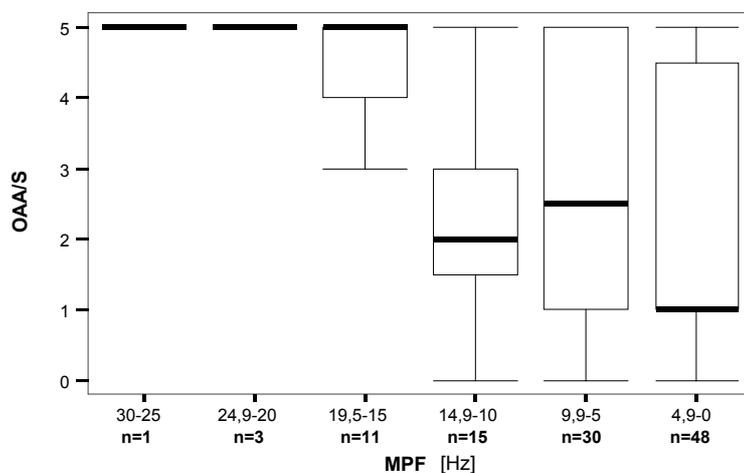
**Abb. 3.4 SEF 90 und OAA/S**  
Die SEF 90 ist in Gruppen zu 5 Hz eingeteilt.

Zu Beginn, im Bereich von 40-25 Hz, konnte eine Veränderung der Sedierungstiefe klinisch nicht nachgewiesen werden. Die OAA/S war hier konstant 5. Dann nahm sie weiter ab bis bei 14,9-10 Hz eine für chirurgische Stimulation ausreichende Sedierungstiefe (OAA/S 1) erreicht wurde, bei 9,9-5 Hz betrug die OAA/S 0. Bei einer SEF  $90 \leq 14$  Hz lag bei 95% aller Patienten eine ausreichende Sedierungstiefe mit  $OAA/S \leq 1$  vor. Die  $P_K$  für die SEF 90 war  $0,90 \pm 0,02$  (0,67-1,00) (s. Tab. 3.3). Dies ging mit Spearman-Rho von 0,87 ( $p < 0,001$ ) einher.

### 3.3.2. Mediane Power Frequenz MPF

Der  $P_K$  -Wert der MPF betrug beim Vergleich mit der OAA/S als Parameter zur Sedierungseinschätzung  $0,61 \pm 0,04$  (0,21-1,00) (s. Tab. 3.3). Spearman-Rho war 0,24 ( $p < 0,05$ ).

Die MPF erstreckte sich von 25,1 Hz bis 1,0 Hz (s. Abb. 3.5). Dabei entsprachen die MPF-Werte bis 15 Hz einer OAA/S von 5. Mit abnehmender MPF sanken auch die OAA/S-Werte, wobei bei der Gruppe zwischen 9,9 und 5 Hz ein zwischenzeitlicher Anstieg der korrespondierenden OAA/S-Werte eintrat. Der Median der OAA/S blieb immer größer 0; erst unter 3 Hz wurde der Bereich für chirurgische Stimulation erreicht. Hier wurden 19 Datenpaare als „bewußtlos“ ( $OAA/S \leq 1$ ) klassifiziert, 17 (47%) hatten eine  $OAA/S \geq 3$ . Erst bei 1 Hz in der Anzeige war ein Patient sicher klinisch bewußtlos (aufgrund der Gruppierung der MPF ist das in Abb. 3.5 nicht ersichtlich).



**Abb. 3.5 MPF und OAA/S**  
Die MPF ist in Gruppen zu 5 Hz eingeteilt.

### 3.4. Propofol, Narcotrend und OAA/S

Bei der Auswertung der Studie wurde hauptsächlich der klinisch erfaßte Wachheitsgrad der Patienten den Meßwerten des Narcotrend-Monitors gegenübergestellt. Von zusätzlichem Interesse war, wie sich der Narcotrend bzw. die als Grundlage der Einschätzung dienende OAA/S zu den unterschiedlichen Propofol-Spiegeln verhalten würden. Da mittels TCI-Pumpe immer eine bestimmte Zielkonzentration eingestellt wurde, ließen die einzelnen Parameter sich zu der jeweils angesteuerten Konzentration in Relation setzen.

Bei den Messungen wurden sinkende Narcotrend-Werte bei steigenden Propofol-Spiegeln beobachtet (s. Abb. 3.6). Das Stadium A lag rechnerisch bei  $0,37 \mu\text{g/ml} \pm 0,46$  vor. Eine zunehmende Sedierung der Patienten wurde dann mit höheren Propofol-Konzentrationen beobachtet. Der Bereich für chirurgische Stimulation (D und E) wurde bei rechnerisch  $3,54 \mu\text{g/ml} \pm 0,56$  gemessen. Sehr tiefe Narcotrend-Stadien (E0 und E1), die aber nur 7 mal erreicht wurden, lagen bei  $4,00 \mu\text{g/ml}$  vor.

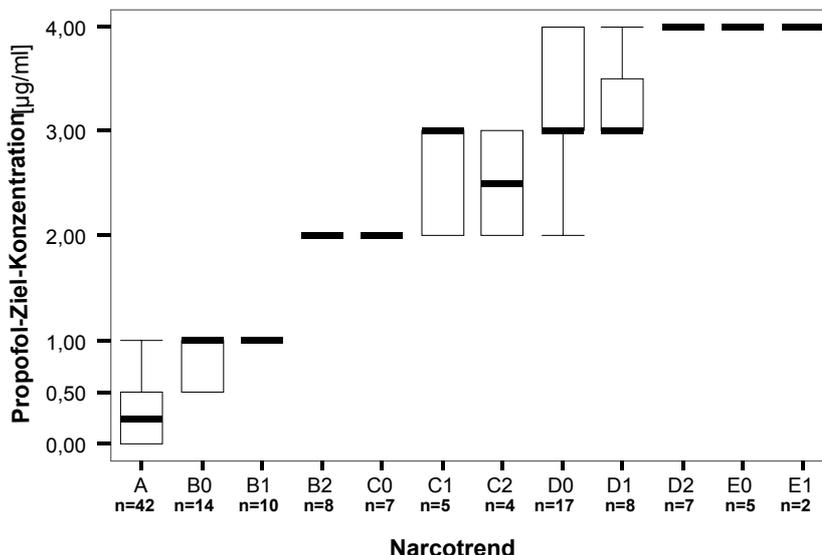


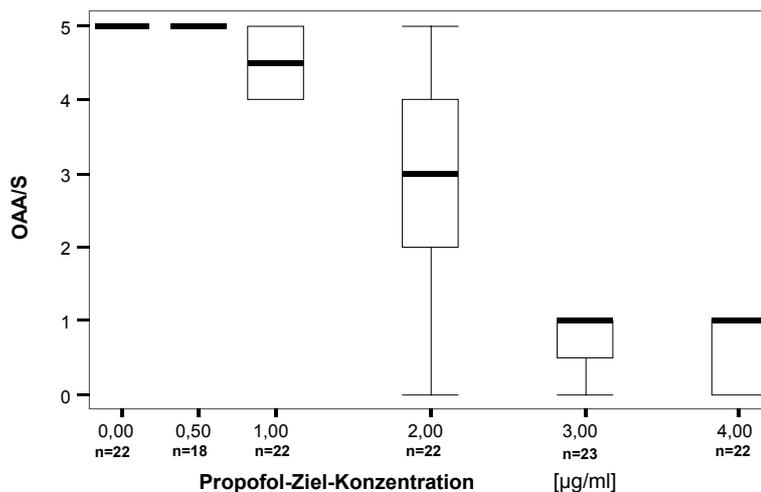
Abb. 3.6 Narcotrend und Propofol

Die  $P_K$  betrug  $0,92 \pm 0,01$ , Spearman-Rho  $0,92$  ( $p < 0,01$ ).

Ebenso wurde der Propofol-Spiegel wie einer der zur Sedierungseinschätzung dienenden Parameter ausgewertet und mit der OAA/S verglichen.

Bei wachen Patienten ohne Propofol-Gabe und nach der ersten Messung bei 0,5 µg/ml betrug die OAA/S 5. Unter ansteigenden Spiegel n sank er stetig ab bis er bei 4,0 µg/ml im Median bei 1 lag (siehe Abb. 3.7).

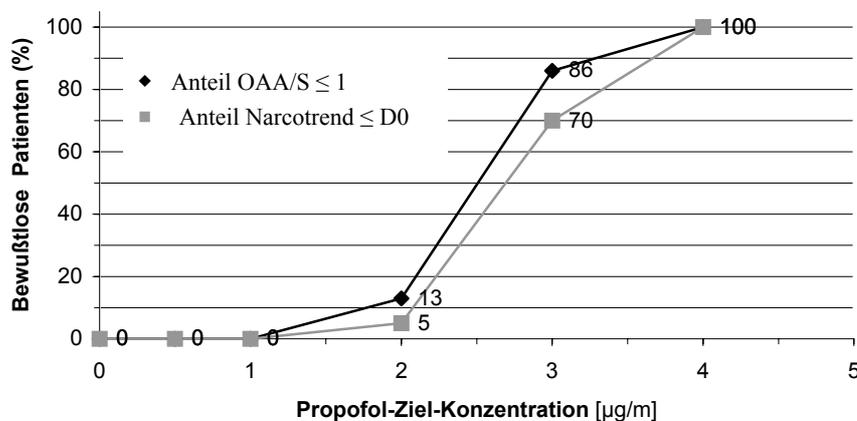
Der  $P_K$ -Wert betrug  $0,93 \pm 0,01$ , Spearman-Rho - 0,91 ( $p < 0,01$ ).



**Abb. 3.7 Propofol und OAA/S**

Da nicht jede Messung durchgeführt werden konnte, ist n nicht immer 23.

Der Anteil der Patienten, die bei den fünf verschiedenen angesteuerten Propofol-Spiegel klinisch oder per Narcotrend als bewußtlos eingestuft wurden, läßt sich Abb. 3.8 entnehmen.

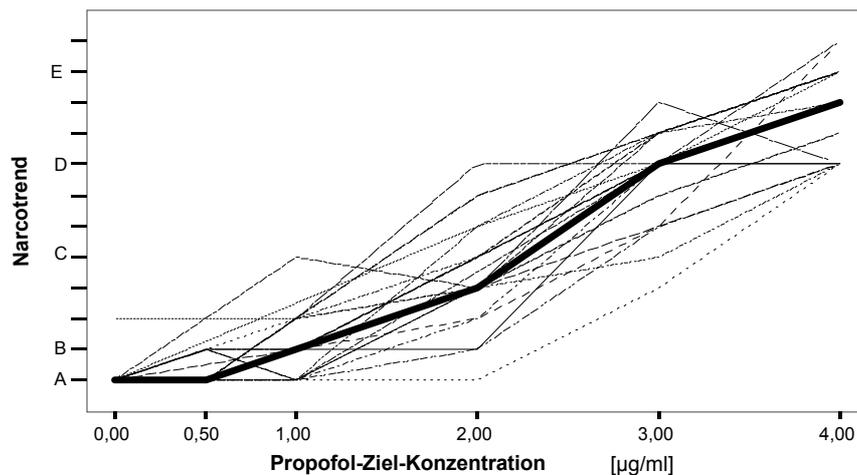


**Abb. 3.8 Propofol und Anteil bewußtloser Patienten**

Die ersten drei Meßwerte projizieren sich bei 0% übereinander

Bei den ersten drei Meßzeitpunkten mit 0-1,00 µg/ml wurde bei keinem Patienten, weder in der klinischen Einschätzung noch in der des Narcotrend-Monitors, eine Bewußtlosigkeit angezeigt. Im weiteren Verlauf nahmen bei beiden Parametern die Anteile der als bewußtlos eingeschätzten Patienten konstant zu. Bei 4,00 µg/ml zeigte dann sowohl der Narcotrend-Monitor als auch die klinische Einschätzung in 100% der Fälle eine Bewußtlosigkeit an. Bei 2,0 und 3,0 µg/ml zeigten jedoch der Narcotrend-Monitor und die per OAA/S erzielten Einschätzung mit unterschiedlicher Häufigkeit die untersuchten Patienten als bewußtlos an. Dabei lag der Anteil der als bewußtlos eingeschätzten Patienten bei der OAA/S mit einer Differenz von 8% bei 2,00 µg/ml und einer Differenz von 16% bei 3,0 µg/ml immer höher als beim Narcotrend.

Es bestand eine große Variabilität zwischen den Patienten, was das Ansprechen auf Propofol betrifft (s. Abb. 3.9).

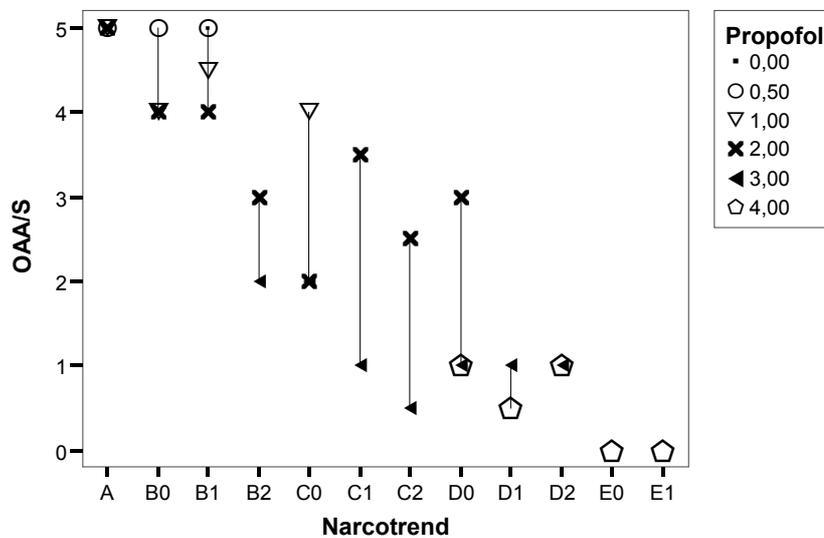


**Abb. 3.9 Individueller Verlauf der Narcotrend-Werte**

Dargestellt sind die 23 Patienten und der Median

Für mehr Erkenntnis über den Zusammenhang von Medikamentenspiegel, klinische Einschätzung und EEG-basierter Beurteilung wurden die drei Parameter gemeinsam betrachtet (s. Abb. 3.10)

Es ist zu erkennen, daß im Bereich mittlerer Narcotrend-Stadien (C und D) die korrespondierenden mittleren OAA/S-Werte mit über zwei Stadien Differenz weiter auseinanderliegen als in den übrigen, in denen die Differenz maximal ein Stadium ist.



**Abb. 3.10 Narcotrend, OAA/S und Propofol**  
 Verschiedene Propofol-Konzentrationen sind übereinanderprojiziert

Auffällig ist außerdem die horizontale Streuung bei 3,00 µg/ml. Während die OAA/S-Werte dicht zwischen 1 und 2 lagen, reichte die Spannweite beim Narcotrend von B2 bis D1. Bei 2,00 µg/ml wiesen beide Parameter eine große Streuung auf: Narcotrend-Werte lagen hier zwischen A und D0 vor, OAA/S-Werte zwischen 5 und 2, wobei die OAA/S bei sinkendem Narcotrend eine nur inkonstant sinkende Tendenz zeigte.

### 3.5. Vergleich der gemessenen Parameter Narcotrend, SEF 90, MPF, Herzfrequenz und MAD

Mit den errechneten  $P_K$ -Werten der einzelnen Sedierungsparameter lassen sich Aussagen darüber treffen, welcher am besten geeignet ist, die Sedierungstiefe vorauszusagen (s. Kap. 2.7).

In der vorliegenden Studie wurde der höchste  $P_K$ -Wert beim Narcotrend erreicht. Die  $P_K$  des MAD lag 0,23 darunter. Der Narcotrend konnte also bei 23% die Sedierungstiefe anzeigen bei denen der MAD dieses nicht konnte. Dieser Unterschied war mit  $p < 0,005$  signifikant.

Die Herzfrequenz spiegelte in 41,1% weniger der Fälle die Narkosetiefe wider als der Narcotrend ( $p < 0,005$ ).

Für den Vergleich von SEF 90 und MPF mußte eine andere  $P_K$  des Narcotrend berechnet werden, weil SEF 90 und MPF bei 21 Messungen nicht ermittelt wurden. Hierfür wurde für den Narcotrend eine adaptierte  $P_K$  von  $0,90 \pm 0,02$  zugrunde gelegt (s. Tab. 3.4). Für diese Berechnung wurden die Datenpaare gestrichen, bei denen SEF oder MPF nicht gemessen werden konnten.

Der Narcotrend konnte mit einer Differenz von 29,3% die Narkosetiefe besser wiedergeben ( $p < 0,005$ ) als die MPF.

Bei der SEF 90 war der gemessene Unterschied der  $P_K$  nicht signifikant ( $p < 0,05$ ). Der adaptierte  $P_K$  -Wert des Narcotrend war um 0,003 größer als die der SEF 90.

### 3.6. Narcotrend und OAA/S bei mittleren Propofol-Spiegel (2,0 – 3,0 µg/ml)

Über den Vergleich der Fallzahlen in Abb. 3.1 und Abb. 3.11 läßt sich feststellen, daß die im Narcotrend als leichte Sedierung eingestufteten Meßpunkte (Stadium B und C) fast alle bei 2 µg/ml und 3 µg/ml Propofol auftraten.

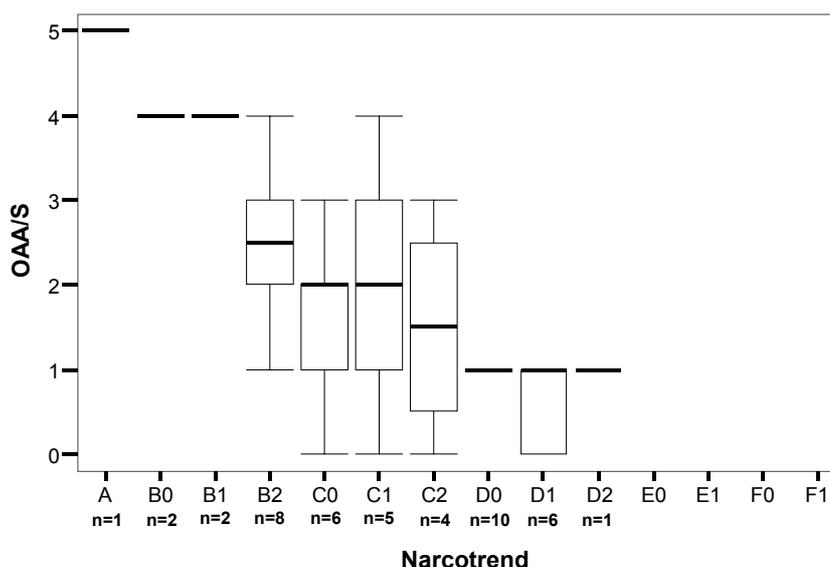


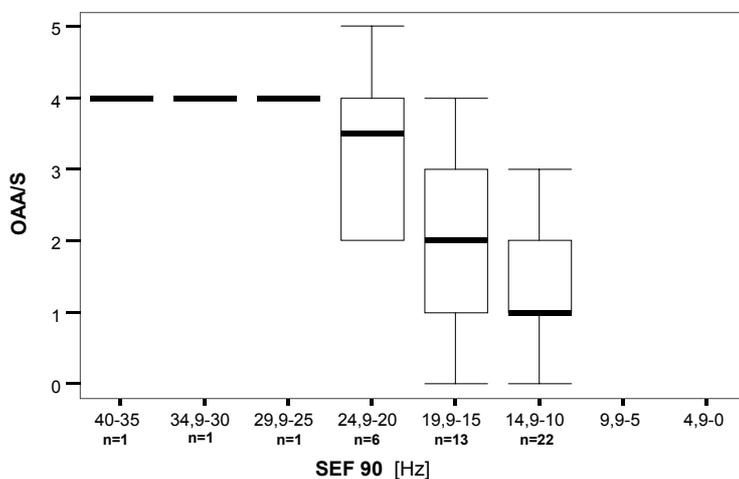
Abb. 3.11 Narcotrend und OAA/S bei 2-3 µg/ml Propofol

Diese Propofol-Spiegel liegen nah an denen, die zu einem Aufwachen des Patienten führen können (s. Tab. 2.8). In diesem Bereich wichen die klinischen Eindrücke und die Narcotrend-Werte auffällig voneinander ab (siehe auch Kap. 3.4), weshalb eine Subgruppen-Analyse durchgeführt wurde.

Der  $P_K$  -Wert des Narcotrend bei Propofol-Konzentrationen von 2,0 – 3,0  $\mu\text{g/ml}$  betrug  $0,79 \pm 0,05$  und lag damit tiefer als die  $P_K$  des Narcotrend für die gesamte Erhebung. Spearman-Rho lag ebenfalls tiefer bei 0,66.

Um zu überprüfen, ob diese Besonderheit nur auf den Narcotrend zutraf, wurden auch andere Parameter der Studie mit hohen  $P_K$  -Werten (also SEF 90 und der MAD) gesondert bei 2,00  $\mu\text{g/ml}$  und 3,00  $\mu\text{g/ml}$  betrachtet.

Die SEF-Werte lagen vornehmlich zwischen 9,9 und 25 Hz und wiesen ebenso eine große Streuung auf (s. Abb. 3.12). Zwischen 19,9 und 15 Hz gab es Patienten, die klinisch wach waren und solche, die nur auf starkes Schütteln reagierten.



**Abb. 3.12 SEF 90 und OAA/S bei 2-3  $\mu\text{g/ml}$**   
41 Meßwerte (93%) liegen zwischen 25 und 10 Hz

$P_K$  und Spearman-Rho waren mit  $0,84 \pm 0,04$  bzw.  $0,52$  ( $p < 0,001$ ) niedriger als für alle Spiegel.

Die  $P_K$  des MAD bei dieser Subgruppe lag bei  $0,61 \pm 0,08$ . Spearman-Rho betrug 0,22 (nicht signifikant für  $p < 0,05$ ). Der Verlauf der korrespondierenden OAA/S-Mediane (s. Abb. 3.13) ähnelte der Grafik des kompletten Studienverlaufs. Es traten aber Ausreißer mit OAA/S-Werte von 0-4 bei 120 und 90 mm Hg auf.

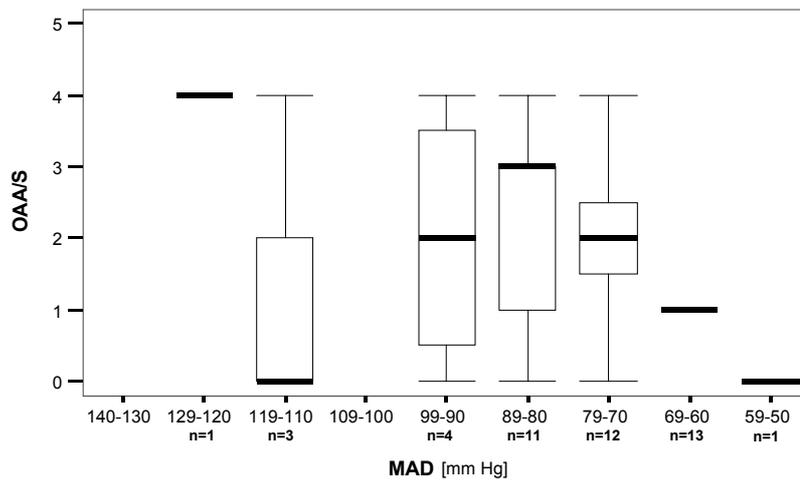


Abb. 3.13 MAD und OAA/S bei 2-3  $\mu\text{g/ml}$

## **4. Diskussion**

### **4.1. Beurteilung der Narkosetiefe**

#### **4.1.1. Der Narcotrend und die klinische Einschätzung**

In der vorliegenden Studie sollte das Verhalten des Narcotrend, eines kommerziell erhältlichen EEG-basierten Monitorsystems für die Sedierungstiefe, bei ansteigenden Propofol-Spiegeln untersucht werden. Dafür wurde die OAA/S-Skala, ein klinischer Score, der die Sedierung in 5 Stadien unterteilt, als Vergleichsparameter verwendet. Der Vergleich des jeweils angezeigten Narcotrend-Stadiums mit einer klinischen Einschätzung des Wachheits- bzw. Sedierungsgrades war Hauptziel der Studie.

In einer doppelblinden, Placebo kontrollierten Studie wurde die verwendete OAA/S als reliabel und valide befunden (10). Ihre Vorteile liegen darin, daß sie einfach zu erlernen, sowie leicht und schnell durchzuführen ist. Außerdem wurde diese Skala schon häufig zur klinischen Einschätzung der Sedierung (8) (29) oder zum Vergleich derer mit anderen Verfahren wie dem EEG verwendet und für den direkten Vergleich als geeignet empfunden (31) (29) (81) (108).

In dieser Studie konnte der Narcotrend in 92% der Fälle die Sedierungstiefe, die anhand der klinischen OAA/S-Skala gemessen wurde, wiedergeben. Im einzelnen lagen die  $P_K$ -Werte zwischen 0,85 und 1,0. Das bedeutet, daß auch im Verlauf der Sedierungszunahme bei den einzelnen Patienten eine gute Übereinstimmung zwischen der klinischen Einschätzung und den Narcotrend-Stadien herrschte.

Eine Veränderung der Narcotrend-Gruppen A, B, C, D und E ging mit einer signifikanten ( $p < 0,05$ ) Veränderung der OAA/S einher. Somit beinhalteten Veränderungen des Narcotrends auch eine klinische Relevanz: eine Veränderung des Narcotrends ging mit einer Änderung des Bewußtseinszustandes einher, die klinisch meßbar war.

In 92% der Fälle stimmten klinische Einschätzung und Narcotrend dergestalt überein, daß mit dem Narcotrend eine verlässliche Aussage über die beiden Zustände „wach“ oder „schlafend“ getroffen werden konnte. Allerdings wurde in der Gruppe der leicht

sedierten Patienten bei klinisch gleichem Sedierungsscore verschiedene Narcotrend-Stadien gemessen. Für die Unterscheidung „wach“ – „schlafend“ spielt diese Beobachtung jedoch keine Rolle.

Nur in 3 Fällen trat eine für die Klinik relevante Diskrepanz auf. Bei zwei falsch positiven Fällen zeigte der Narcotrend ein operationsfähiges Stadium bei wachem Patienten an, im dritten Fall war die Narcotrend-Anzeige falsch negativ und bewertete einen schlafenden Patient mit einem B-Stadium. Diese letztere Fehleinschätzung hätte jedoch weniger die Gefahr von Awareness als viel mehr die einer zu tiefen Sedierung zur Folge.

Die hämodynamischen Parameter MAD und Herzfrequenz, die weitverbreitet zur Einschätzung der Narkosetiefe benutzt werden, spiegelten in dieser Untersuchung die Narkosetiefe weniger gut wider. Eine Überlagerung durch zusätzliche Medikamente war ausgeschlossen.

Die Diskrepanz zwischen den hämodynamischen Parametern und dem Sedierungsgrad zeigte sich auch in den  $P_K$  -Werten: Die Herzfrequenz konnte nur zufällig (51%) die Sedierungstiefe abbilden, was auch an der gleichmäßigen Verteilung der Meßwerte im Verlauf ersichtlich war.

Der MAD bildete in 70% die Sedierung korrekt ab. Beim MAD nahm zwar mit steigender Sedierung der Druck tendenziell ab, aber bei Berücksichtigung der Streuung der OAA/S kann man erkennen, daß eine klinische Einschätzung auch vielen unterschiedlichen Blutdrücken entsprach. In einem Blutdruckbereich von 140 bis 70 mm Hg hatten mehrere Patienten einen OAA/S-Wert von 5 oder 4, waren also wach, dann folgte innerhalb von nur 10 mm Hg der Übergang zum bewußtlosen Patient.

Zur Zeit existieren keine Studien über einen Vergleich der Aussagekraft des Narcotrends mit der klinischen Einschätzung. Es konnte aber eine hohe Übereinstimmung der automatischen Narcotrend-Klassifikation mit einer visuellen Einstufung des EEG nach Kugler durch einen darin erfahrenen Mediziner nachgewiesen werden (91). Hierbei ergab sich eine  $P_K$  von 0,90 und eine Übereinstimmung beider Methoden mit einer Differenz innerhalb einer Subgruppe von 92 %.

Für den BIS konnte eine Übereinstimmung mit klinischen Parametern (46) – insbesondere auch mit der OAA/S (60) (81) – mehrfach nachgewiesen werden. Glass et al. (29) fanden heraus, daß der BIS ( $P_K$  0,98) die Sedierungstiefe gemessen mit der OAA/S signifikant besser abbilden konnte, als der Propofol-Spiegel ( $P_K$  0,94). Bei Narkosen mit Midazolam und Isofluran war die Vorhersagewahrscheinlichkeit des BIS ( $P_K$  0,89 bzw. 0,96) geringer.

Es läßt sich also konstatieren, daß die automatische, computerisierte Klassifikation und Beurteilung der Narkosetiefe eine zuverlässige Methode im Vergleich zur traditionell klinischen ist.

Die Ergebnisse dieser Erhebung decken sich mit denen diverser klinischer Studien, in denen den hämodynamischen Parametern MAD und Herzfrequenz ebenfalls die Fähigkeit abgesprochen wurde, die Sedierungstiefe vorherzusagen, vor allem bei Verwendung von kardiovaskulär wirkenden Substanzen (23) (39) (59) (72).

Auch mit dem Narcotrend-Monitor wurde bereits nachgewiesen, daß Veränderungen von Herzfrequenz und MAD eine Supprimierung des Kortex nicht widerspiegeln (76). Eine Veränderung der Herzfrequenz oder des MAD beruht eher auf der konzentrationsabhängigen kardiovaskulären Wirkung eines Hypnotikums und verläuft unabhängig von der Veränderung der Sedierung (83).

Ähnliche Beobachtungen mit dem Narcotrend machten Schmidt et al. (84) in einer anderen Erhebung. Sie schlossen allerdings aus der Veränderung von Herzfrequenz und MAD, daß der Narcotrend und der BIS nur die hypnotische, nicht aber die analgetische Komponente einer Narkose erfassen können. Vermutet wird, daß die Schmerzverarbeitung schon subkortikal (4) (32) (74) stattfindet und so vom EEG nicht erfaßt wird. Schmidt et al. zweifeln in ihrer Studie jedoch die Bedeutung dieser Theorie an und spekulieren, daß das Nichtansprechen des BIS und Narcotrend auch an dem Algorithmus liegen könnte, mit dem beide Parameter berechnet werden. Würde die Schmerzverarbeitung nur subkortikal ohne Auswirkung auf das von der Oberfläche abgeleitete EEG stattfinden, würde kein elektrophysiologischer Parameter die analgetische Komponente anzeigen. Es konnten jedoch für die einfachen abgeleiteten EEG-Größen wie die Leistung der Frequenzbänder, SEF oder MPF Veränderungen aufzeigen, die denen des Pulses/MAD entsprachen

Besonders die gleichzeitige Verwendung von Remifentanyl wirkt sowohl für den Narcotrend (84) als auch für den BIS (32) (39) (107) Probleme auf (s. Kap. 4.3). Dabei nimmt die notwendige Hypnotikumdosis für eine Narkose ab, was zu einem weniger supprimierten EEG führt. Dies reduziert in der Folge die Sensitivität des Monitors (102). Eventuell können diese Monitore also nur die hypnotische, nicht aber die analgetische Komponente der Narkose überwachen. Ähnliches trifft für den Einsatz von Lachgas zu (13). Bei der Co-Administration von Muskelrelaxantien wurde ebenso auf die Gefahr der Überdosierung aufgrund einer zu tief eingeschätzten Sedierung aufmerksam gemacht (116).

Eine mögliche Ursache ist, daß nicht alle verschiedenen Komponenten, aus denen sich die Allgemeinnarkose zusammensetzt, von einem einzigen Monitor erfaßt werden können (48) (107).

#### **4.1.2. Narcotrend und andere EEG-Parameter**

Für die vom Narcotrend-Monitor ebenfalls aufgezeichneten EEG-Parameter SEF 90 und MPF ergab sich ein unterschiedliches Bild. Sie werden beim Narcotrend-Monitor nur im Verlauf angezeigt, so daß nur eine retrospektive Auswertung möglich ist. Es lassen sich jedoch beide Parameter in einer Grafik anzeigen.

Bei der SEF 90 stellte sich heraus, daß sie in 90 % der Fälle die Narkosetiefe richtig anzeigte. Der Unterschied zum Narcotrend war mit 0,3% nicht signifikant. Die Grenze für eine sichere Sedierungstiefe lag bei 14 Hz. Allerdings war sie größeren Schwankungen unterworfen. Die alle 20 Sekunden aktualisierten Werte wichen zum Teil beträchtlich voneinander ab, was die Verwendbarkeit erschwerte. Eine mögliche Erklärung ist, daß die SEF direkt aus dem Leistungsspektrum des EEG berechnet wird und so kurzfristige Veränderungen direkt Eingang in den Wert finden. Ein weiterer Nachteil ist, daß Artefakte nicht wie beim Narcotrend eliminiert werden können und Burst-suppression-Muster unerkannt bleiben.

Die MPF erwies sich in dieser Untersuchung als wenig geeignet, die Narkosetiefe vorauszusagen. Sie konnte nur in 61% die Sedierungstiefe richtig aufzeigen und war damit um 29,3% schlechter als der Narcotrend.

Grafisch wurde ein biphasischer Verlauf der MPF deutlich, der auch schon von anderen Autoren (45) und für weitere Parameter wie der EEG-Amplitude (56) (57) beobachtet wurde. Dies würde heißen, daß derselbe mittlere Sedierungszustand bei zwei verschiedenen MPF vorkommen kann, was die klinische Verwendbarkeit eingeschränkt. Außerdem würde es bedeuten, daß Patienten bei denen 10-5 Hz gemessen wurde, weniger tief sediert wären als die von 15-10. Allerdings hat der biphasische Verlauf der MPF aufgrund der geringen Differenz der korrespondierenden OAA/S-Werte wahrscheinlich keine direkte klinische Bedeutung.

Würde man wie von Schwilden et al. (101) empfohlen eine MPF von 2-3 Hz für die Steuerung von Narkosen zugrunde legen, würden bei den Patienten dieser Erhebung mit dem Verfahren, das der Narcotrend-Monitor für die Bestimmung der MPF bietet, noch 47% der Patienten nicht bewußtlos ( $OAA/S > 1$ ) sein. Möglicherweise wegen einer immanenten Meßungenauigkeit bei der Bestimmung der MPF wird der Narcotrend auch vom Hersteller nicht zur Narkosetiefeinschätzung mit der MPF empfohlen.

In der Literatur werden SEF und MPF bezüglich ihrer Verwendbarkeit kontrovers diskutiert. Katoh et al. (45) konnten eine ähnlich hohe Korrelation wie in der vorliegenden Studie nachweisen: bei der SEF wurde eine  $P_K$  von 0,81 und Spearman-Rho mit 0,73 berechnet. Bei der MPF war die  $P_K$  0,62 und Spearman-Rho 0,30. Auch Drummond et al. (18) konnten eine zufriedenstellende Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 82% für SEF und MPF feststellen bevorstehendes Erwachen zu erkennen. Bei Doi et al. (16) korrelierte die SEF mit dem Propofol-Spiegel gut, die MPF schlecht. Dabei fiel auch auf, daß wie in dieser Studie bei niedrigen Propofol-Spiegeln die Variabilität der SEF am größten war.

Beiden Parameter wird aber die Fähigkeit abgesprochen, jeweils für sich alleine, die Narkosetiefe sicher und zuverlässig abzubilden (18) (65) (108).

Bei vier Studien wurden bisher BIS und Narcotrend simultan aufgezeichnet und ausgewertet.

Kreuer et al. (52) stellten fest, daß es bei 96% der wachen und 93% der bewußtlosen Patienten eine Übereinstimmung zwischen BIS und Narcotrend gab. Allerdings trat auch in jener Studie je ein Fall auf, bei dem entweder BIS oder Narcotrend eine Sedie-

rungstiefe darstellte, die einer unzureichend tiefen im anderen Monitor entsprach. Aussagen über die klinischen Sedierungszustände zu diesen Meßzeitpunkten werden jedoch nicht getroffen. Somit sind sowohl Diskrepanz als auch Übereinstimmung von Narcotrend und BIS vergleichbar mit den Resultaten von Narcotrend und OAA/S dieser Studie. In beiden Studien war darüber hinaus eine Veränderung des Narcotrends mit einer signifikanten ( $p < 0,05$ ) Veränderung des zugrundeliegenden Parameters verbunden.

BIS und Narcotrend erleichtern in gleichem Maße die Narkoseführung und können zu einer Kostenersparnis beitragen (50).

Die gemessenen Narkoseindices beider Monitore korrelieren ähnlich gut und hoch mit dem per TCI berechneten Propofol-Spiegel (84). Sowohl BIS als auch Narcotrend konnten die hypnotische Komponente des Propofol richtig wiedergeben, während eine analgetische Komponente der Narkose von keinem der beiden Parameter erkannt wurde. Dies wurde vom BIS schon früher berichtet (39) (s. a. 4.1.1) und könnte ein Hinweis sein, daß Narkosemonitore, wie schon von Kissin vermutet (48), die verschiedenen Komponenten einer Narkose nicht alle widerspiegeln können.

In einer zweiten Studie fanden Kreuzer et al. einen Vorteil des Narcotrend bei schnellen Konzentrationsänderungen in Ein- und Ausleitung (83). Der BIS gibt diese Veränderung nur verzögert wieder. Auch die klinischen Endpunkte „wach“, „steady-state“, „erste Reaktion“ und „Extubation“ konnte der Narcotrend besser voraussagen.

Nach diesen vorläufigen Ergebnissen scheint es, daß der Narcotrend-Monitor im direkten Vergleich mit dem derzeit verbreitetsten Narkosemonitor ebenso geeignet sein könnte wie der BIS, den Narkoseverlauf aufzuzeigen.

Im Vergleich multivariater Narkose-Indices (BIS, Narcotrend) mit monovariaten wie SEF oder MPF bzw. klinischer Parameter erscheinen die multivariaten (und damit neueren) Indices besser als die herkömmlichen Spektralparameter. In verschiedenen Studien wiesen sie eine höhere Übereinstimmung mit Medikamentenspiegel oder klinischen Landmarken wie Wachzustand, Bewußtseinsverlust, Intubation und erste Reaktion nach der Narkose auf (16) (83) (104). Ob das an der Möglichkeit liegt, daß diese Parameter mehr Komponenten einer Allgemeinnarkose erfassen können als andere, bleibt zunächst unbeantwortet.

### **4.1.3. Der Narcotrend im Zusammenhang mit dem Medikamenten-Spiegel**

Der Narcotrend korrelierte in dieser Untersuchung gut mit den jeweiligen Propofol-Plasma-Konzentrationen, die per TCI berechnet wurden. In 92 % der Fälle ließ sich das Narcotrend-Stadium einer Propofol-Ziel-Konzentration fest zuordnen.

Allerdings eignet sich der Propofol-Spiegel kaum für den interindividuellen Vergleich, da sowohl in der Pharmakokinetik als auch im Ansprechverhalten große interindividuelle Unterschiede bestehen (87). Der Verlauf des Narcotrends vom Wachzustand bis zur Narkose war sehr variabel. Es konnte so bei einzelnen Patienten entweder ein stetiges Abnehmen des Wachheitsgrades oder ein plötzlicher Abfall registriert werden. Die Anwendbarkeit dieser Resultate ist somit hauptsächlich von theoretischem Interesse.

In einer Studie während der Ausleitungsphase berechneten Schmidt et al. (84) eine  $P_K$  von nur 0,68 für Propofol und den Narcotrend. Diese Diskrepanz könnte an der gleichzeitigen Verwendung von Remifentanyl liegen, obwohl dieses zum Zeitpunkt der Messungen schon abgebaut sein sollte. Als weitere Erklärung mag die Berechnung des Spiegels durch die TCI-Einheit dienen. Es wurde schon häufig festgestellt (s. Kapitel 2.7), daß die berechneten Konzentrationen von den tatsächlichen abwichen – und das v.a. in der Ausleitungsphase (14).

Kreuer et al. konnten in der Ausleitungsphase von Remifentanyl-Desfluran-Narkosen eine Umverteilung des Narcotrends zu höheren Stadien hin und signifikant unterschiedliche Desfluran-Konzentrationen für jedes Stadium nachweisen (53).

Mit dem Narcotrend kann also möglicherweise, die verabreichte Menge des jeweils verwendeten Hypnotikums abgeschätzt werden.

Die TCI-Einstellungen lieferten in 93% der Fälle die den Zielkonzentrationen entsprechend angestrebten Sedierungszustände. Die Steuerung des Sedierungsgrades war demnach ebenso zuverlässig wie eine Steuerung mittels des Narcotrend es vermutlich gewesen wäre. Ein solches Ergebnis konnten auch Katoh et al. (45) für den BIS im Ver-

gleich mit Sevofluran nachweisen, während andere Autoren eine höhere Korrelation des Sedierungszustands mit dem BIS als mit dem Propofol-Spiegel (29) (46) entdeckten .

Auch in dieser Studie eignete sich der Propofol-Spiegel bedingt dazu, den Sedierungszustand des Patienten abzubilden. Da unter gleichzeitiger Analyse von Narcotrend, Propofol-Zielkonzentration und OAA/S sich die erwartete gleichsinnige Veränderung aller drei Größen mit zunehmender Sedierung bestätigte (s. Abb. 3.10), bietet sich so auch eine Kontrolle der als Referenz verwendeten OAA/S.

Die Konzentration, bei der 100 % der teilnehmenden Patienten bewußtlos waren, wurde erst zum Ende der Meßreihe (bei 4,00 µg/ml) erreicht. Hier war die Narkose sowohl klinisch mit OAA/S  $\leq 1$  als auch mit Narcotrend Stadien D und E suffizient. Mit dem Narcotrend wurden durchgehend weniger Patienten als bewußtlos eingeschätzt als mit dem klinischen Score. Dies könnte auf eine höhere Spezifität des Narcotrend hinweisen, allerdings erlauben die Daten keinen eindeutigen Rückschluß hierauf. Theoretisch ist beim Einsatz des Narcotrends aber die Gefahr einer zu flachen Sedierung/Narkose geringer als bei der Anwendung der OAA/S. Die gegensätzliche Befürchtung, daß Narkosen unter Narcotrend-Überwachung tiefer gesteuert werden und dadurch Medikamentenverbrauch und Verweildauer im anästhesiologischen Aufwachraum ansteigt, wurde von Wilhelm et al. (119) widerlegt.

#### **4.1.4. Neuromonitoring bei niedrigem Propofol-Spiegel**

Obwohl OAA/S, Narcotrend und Propofol-Spiegel eng zusammenhängen und über den gesamten Verlauf hoch korrelierten, bestand zwischen 2-3 µg/ml Propofol-Plasma-Konzentration, die auch schon Teil des Zielbereichs für chirurgische Stimulation (3-6 µg/ml) ist, eine starke Streuung des Narcotrends (s. Abb. 3.10). Es konnte gezeigt werden, daß diese Ungenauigkeit in geringerem Ausmaß auch auf alle anderen sonst geeigneten Parameter wie SEF und MAD zutrif. Anhand der  $P_K$  kann dies quantifiziert werden: der Narcotrend zeigte bei Propofol-Konzentrationen von 2 und 3 µg/ml in 12 % weniger genau die Narkosetiefe an als über den kompletten Konzentrationsbereich, während die Differenzen für die SEF 90 nur 6 % und für den MAD nur 9 % betragen.

Für den BIS ist ebenso kurz unterhalb der Sevofluran-Konzentration, die Reaktionen auf Stimuli unterdrücken würde, eine geringere Zuverlässigkeit beschrieben (45). In diesem Bereich bestand ein Plateau mit gleichbleibendem BIS bei steigender Gas-Konzentration. Dies heißt, es bestand ein gleicher Sedierungszustand unter einer Spannbreite verschiedener Sevofluran-Konzentrationen.

Auch bei der SEF 90 und MPF wurde von Doi et al. unter niedrigen Propofol-Spiegeln eine größere Streuung beobachtet (16).

Ein Erklärungsansatz hierfür ist das unterschiedliche Ansprechen der Patienten auf Propofol aufgrund unterschiedlicher Faktoren wie Alter, Gewicht, Körperfettmasse, Alkoholkonsum usw. Diese Annahme wird durch die Erkenntnis, daß auch andere Parameter wie SEF 90 und MAD von dieser Tendenz betroffen sind, unterstützt.

Flaishon et al. (23) weisen auf das Problem des interindividuell unterschiedlichen Ansprechens auch für die klinische Einschätzung des Patienten hin.

Für die OAA/S in dieser Studie traf diese Einschränkung nur bedingt zu (s. Abb. 3.10). Die OAA/S-Werte lagen insbesondere bei 3 µg/ml dichter zusammen als die Narcotrend-Werte und scheinen somit weniger störanfällig zu sein. Daneben war mit der OAA/S auch die Differenzierung verschiedener Sedierungsgrade unter geringen Propofol-Konzentrationen möglich und nicht nur die Unterscheidung „wach“ – „bewußtlos“.

Bei 20 Patienten wurde eine  $P_K$  von 1,0 errechnet. Der Narcotrend konnte also den Verlauf des einzelnen Patienten, den problematischen Konzentrationsbereich 2-3 µg/ml eingeschlossen, sehr gut voraussagen (s. Abb. 3.9 und Tab. 3.3). Der Narcotrend und andere vom EEG abgeleitete Parameter sind somit zwar gut geeignet, zwischen „wach“ und „bewußtlos“ zu unterscheiden, jedoch existieren für eine genaue Differenzierung der dazwischenliegenden Sedierungsgrade noch zu große Überlappungen.

Problematisch ist diese Erkenntnis im klinischen Alltag, wenn Propofol nicht mit einer Zielkonzentration von 4 µg/ml appliziert wird, sondern beispielsweise bei gleichzeitigem Opioid-Gebrauch auf 2-3 µg/ml gesenkt wird (s. Kapitel 2.7).

## **4.2. Probleme bei der Datenerhebung und Fehlerquellen bei der Anwendung des Narcotrend-Monitors**

An dieser Stelle sollen Probleme in der Anwendung des Narcotrend-Monitors erläutert sowie auf Grenzen der Studie eingegangen werden.

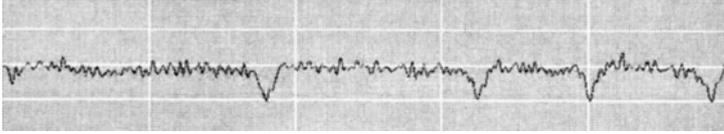
Die Messungen bei niedrigen Propofol-Konzentrationen erwiesen sich beispielsweise als schwierig, weil hierbei durch Agitation des Patienten oder verbale Äußerungen zahlreiche Artefakte im EEG auftraten. Der Narcotrend konnte dann oftmals keinen Indexwert berechnen. Diese Problematik war für den Beginn der Meßreihen spezifisch, während mit zunehmender Sedierung die Ableitung artefaktfrei möglich wurde. Eine mögliche Einwirkung einer Arousal-Reaktion (Zunahme der Vigilanz) auf Narcotrend oder OAA/S bei der Meßwerterhebung konnte durch die Reihenfolge der Meßwert-Erhebung verhindert werden. Diese hierfür störanfällige Parameter wurden immer als erste erhoben, so daß sie durch Stimulation durch Blutdruck-Messung oder Schmerzreiz nicht systematisch verfälscht werden konnten.

Allerdings traten wiederholt bei tiefer Sedierung sich sprunghaft verändernde Narcotrend-, SEF- und MPF-Werte auf, die eine Zuordnung eines Patienten zu einem Sedierungslevel erschwerten.

Bei Patienten mit tiefem Haaransatz oder kleinem Kopf ergab sich auch das Problem, die Elektroden im vorgeschriebenen Mindestabstand von 8 cm anzukleben. Des weiteren mußten häufiger Elektroden ausgetauscht werden, da der Impedanzgrenzwert überschritten wurde.

Logistische Schwierigkeiten ergaben sich aus der Verwendung eines Laptops für die Studienversion 2.0 AF/F. Mit der Einführung einer neuen Generation von Monitoren mit kleinem Touch-Screen ist der Narcotrend-Monitor mittlerweile auf eine handliche Größe verkleinert worden.

Eine weitere Problematik bestand bei der Messung des Patienten, der aufgrund seines Spontannystagmus später von der Studie ausgeschlossen wurde. Aufgrund der starken Augenbewegung konnten weder Roh-EEG noch Narcotrend richtig bestimmt werden. Diese werden aber auch vom Hersteller als potentieller Störfaktor angegeben (s. Abb. 4.1)



**Abb. 4.1 Anzeige des Roh-EEGs**  
überlagert mit Blinzel-Artefakten, aus (70)

Theoretisch besteht für alle Potentiale, die außerhalb des Gehirns entstehen, die Möglichkeit zur Überlagerung (70) (96). Dies können Wechselstromartefakte durch nicht abgeschirmte elektrische Geräte sein (erkennbar an einer 50 Hz-Schwingung) oder Einflüsse anderer elektromagnetischer Geräte. Die Vorgaben des Herstellers, diese zu entfernen, ist bei der Verwendung auf Intensivstationen und im Operationssaal nicht immer möglich.

Auch Muskelartefakte durch Gesichts- und Kaumuskulatur und Lidschlag sowie EKG- oder Schrittmacher-Einstreuungen und Interferenzen mit elektrischen Koagulatoren sind möglich. Die Muskelartefakte sollen eigentlich vom Monitor erkannt werden und dann als EMG angezeigt (70) oder zur Einstufung in das Stadium A verwendet werden (91). Jedoch wurde während der Studie vor allem bei angespannten oder agitierten Patienten oft kein Narcotrend-Stadium angezeigt, wobei dann eben jene Störungen als Ursache vermutet wurden. Diese Beobachtung ist aber wahrscheinlich spezifisch für die Studie, da im Klinikalltag eine ausreichend hohe Dosis des Hypnotikums zur Einleitung verwendet wird und die Patienten zudem eine anxiolytische Prämedikation erhalten.

Für den BIS wurde das Auftreten von EMG-Überlagerungen für Frequenzen unter 50 Hz ebenfalls beschrieben (42). Weiterhin sind aus dem alltäglichen Einsatz auch falsch erhöhte BIS-Werte durch elektrische Operationsinstrumente oder Warmluft-Geräte beschrieben (36)-(38).

Mechanische Irritationen der Elektroden und deren Kabel sind weitere Störquellen. Dies kann durch Bewegungen des Patienten, atemsynchrone Schwankungen, Berührung der Ableitungskabel oder der Plazierung der Elektroden über pulsierenden Gefäßen verursacht sein.

Zuletzt sollte darauf geachtet werden, daß sich keine Feuchtigkeitsbrücken z. B. durch Perspiration zwischen den Elektroden bilden, die zu einer Kurzschlußverbindung führen können.

Auch Hypothermie kann in hohem Maße zu neurophysiologischen Veränderungen führen (96). Um diesen Veränderungen entgegenwirken zu können, wurde nach jedem Meßzyklus stets die Temperatur des Patienten überprüft.

### **4.3. Schlußfolgerung: Kann die Narkosetiefe mit dem Narcotrend besser bestimmt werden?**

In der vorliegenden Untersuchung an 23 gesunden Probanden während der Einleitungsphase einer Propofol-Narkose zeigte der Narcotrend die Narkosetiefe gemessen mit der OAA/S in 92% der Messungen richtig an. Damit war der Narcotrend zuverlässiger als die anderen gemessenen Parameter Herzfrequenz, MAD, und MPF.

Obgleich die  $P_K$  der SEF 90 sich rechnerisch nicht signifikant von der des Narcotrend unterschied, ist die SEF 90, wie in dieser Studie gemessen, nicht geeignet zur Überwachung der Sedierungstiefe, da die alle 5 sec aktualisierten Werte der SEF (und auch der MPF) stark schwankten und so keine zuverlässige Aussage über die Sedierungstiefe gemacht werden konnte.

Rein numerisch hatte der Propofol-Spiegel die beste Vorhersagewahrscheinlichkeit mit  $P_K = 0,93$  und Spearman's  $\sigma -0,91$ . Der Unterschied zum Narcotrend war nicht signifikant. Die Abweichung bei den TCI-Geräten zu den tatsächlichen arteriellen Propofol-Plasma-Konzentrationen wurde in dieser Studie nicht ermittelt, so daß die Ergebnisse diesbezüglich nur eingeschränkt interpretierbar sind.

Sicher und signifikant besser ( $p < 0,05$ ) waren die Angaben des Narcotrend im Vergleich zu den Parametern MAD und MPF. Als völlig ungeeignet zur Bestimmung der Narkosetiefe erwies sich die Herzfrequenz, die nur zufällig ( $P_K = 0,51$ ) die Narkosetiefe widerspiegeln konnte.

Die bisher einzige Studie, die den Narcotrend mit den Parameter der vorliegenden Studie Propofol-Plasma-Konzentration, Herzfrequenz, MAD, SEF 90 und MPF verglichen hatte, ergab ein anderes Ergebnis (84). Dort war jedoch die Propofol-Zielkonzentration und nicht die klinische Sedierungstiefe der Referenzparameter, zu dem der Narcotrend in Beziehung gesetzt wurde. In dieser Erhebung war der MAD mit einer  $P_K$  von 0,72 am aussagekräftigsten. Damit bewegte er sich in einer ähnlichen Größenordnung wie in der vorliegenden Studie. Ähnliches traf auf die MPF zu. Die Herzfre-

quenz war mit  $P_K = 0,65$  deutlich besser, während die SEF um 22% schlechter gemessen wurde. Der Narcotrend selbst erreichte mit  $P_K = 0,68$  eine um 1% schlechtere prediction probability als der BIS und war um 24% schlechter als in der vorliegenden Studie. Gründe dieser Abweichung können zum einen das andere Studiendesign mit Messungen in der Ausleitungsphase der Narkose, zum anderen die Korrelation mit dem Medikamenten-Spiegel sein. Allerdings besteht in der vorliegenden Studie eine hohe Korrelation zwischen klinischem Score und Propofol-Spiegel, was diesen Einwand relativiert.

Eine suffiziente Anästhesie mit Bewußtseinsverlust nach klinischer Einschätzung und tiefen Narcotrend-Werten lag erst bei 4  $\mu\text{g/ml}$  vor.

Die starke Streuung und schlechtere prediction probability bei Propofol-Spiegeln von 2 und 3  $\mu\text{g/ml}$  erstreckte sich auf alle relevanten registrierten Parameter und ist sicher auch auf das unterschiedliche interindividuelle Ansprechen auf Propofol zurückzuführen. Dabei ist zu bemerken, daß die klinische Einschätzung die Sedierung feiner und zuverlässiger unterteilte. Es muß davon ausgegangen werden, daß der Narcotrend nur zwischen „wach“ und „bewußtlos“ sicher unterscheiden kann, während die Differenzierung der Stadien dazwischen nicht sicher möglich ist.

Die Frage, ob der Narcotrend die Narkosetiefe besser als herkömmliche Methoden bestimmen kann, läßt sich also noch nicht endgültig beantworten. Es fehlen noch Studien über die Verwendung unterschiedlicher Hypnotika sowie über die Co-Administration weiterer Medikamente wie Opioide oder Benzodiazepine. Des Weiteren stellt sich wie beim BIS (48) die Frage, ob die Bestimmung des Narcotrends wirklich eine tatsächliche Voraussagemöglichkeit der Narkose ist oder nur den momentanen Status repräsentiert.

Darüber hinaus bleibt abzuwarten, inwieweit sich der Narcotrend gegen den BIS durchsetzen kann. Weitere Erkenntnisse aus der Verwendung beider Monitorsysteme sind jedoch notwendig, um die jeweiligen Schwächen und Stärken aufzudecken. Fraglich bleibt auch, inwiefern sich Awareness tatsächlich mit Hilfe der Narkosemonitore erkennen und verhindern läßt.

Über die Wahrscheinlichkeit einer Reaktion auf chirurgische Stimuli oder Intubation konnte aufgrund des Studiendesigns keine Aussage getroffen werden.

Als Grundlage der klinischen Einschätzung wurde die OAA/S gewählt. Es kann aber keine definitive Aussage getroffen werden, ob der Narcotrend besser als eine rein klinische Einschätzung wäre; hierzu wäre die Berücksichtigung eines zweiten Scores und dessen Korrelation mit dem Narcotrend nötig gewesen.

#### **4.4. Ausblick für die Zukunft und Verwendungsmöglichkeiten von Neuromonitoring**

Ein erhoffter Nutzen des Narcotrends und anderer EEG-Monitore ist das Verhindern von impliziter oder expliziter Erinnerung an intraoperative Ereignisse. Durch das Erkennen insuffizienter Sedierung soll einem drohenden Erwachen auch bei muskelrelaxierten Patienten vorgebeugt werden oder die Narkose so tief gehalten werden, daß die zerebrale Aufnahme und unbewußte Verarbeitung von Reizen weitgehend verhindert wird.

Es konnte gezeigt werden, daß mit Hilfe eines EEG-Monitors manche Phasen drohender Awareness erkannt werden und eine Vertiefung der Sedierungstiefe ermöglicht wird (23) (47) (60) (69) (97) (108).

Auf der anderen Seite wurde auch berichtet, daß trotz der Narkosetiefeüberwachung z. B. mit Hilfe des BIS eine Erinnerung an intraoperative Ereignisse nicht immer verhindert wird (6) (61) (86). Um in einer klinisch kontrollierten Studie eine signifikante Reduktion dieses Problems durch den Einsatz von Narkose-Monitoren nachzuweisen, sind aufgrund der glücklicherweise geringen Inzidenz intraoperativer Wachheit enorm hohe Fallzahlen notwendig. Sandin et al. sprechen von einer nötigen Fallzahl von ca. 50.000 Patienten, um die Inzidenz von 0,2% auf 0,1% zu senken (80).

Auch ökonomische Erwägungen werden bei der weiteren Verbreitung von Überwachungs-Geräten für die Narkosetiefe eine wichtige Rolle spielen (79). Schon in zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, daß beispielsweise der BIS ein schnelleres Erwachen und Erholung von der Narkose (26) (81) sowie eine Einsparung an Medikamenten ermöglicht (81). Ähnliche Ergebnisse liegen mittlerweile auch für den

Narcotrend vor (50) (119). Es bleibt abzuwarten, ob diese Erkenntnisse auch tatsächlich zur Kostenreduktion führen oder ob die Einsparungen wie in einer Studie über den BIS von Sandler et al. (81) unterhalb Ampullen-Größe liegen oder Anschaffungs- und Betriebskosten der Monitore nicht amortisieren können und somit lediglich theoretisch sind.

Obgleich schon für verschiedene EEG-Parameter erfolgreich präsentiert (1) (67) (101) (110) (2), ist die „closed-loop“-Anwendung von Monitoren noch nicht in klinischer Anwendung, unter anderem weil erprobte pharmakodynamische Modelle noch unzureichend sind (57). Unter der closed-loop-Technik versteht man die direkte Kopplung eines Narkosemonitors mit einem Applikator, der dann in einem Regelkreis je nach Narkosetiefe die Dosierung des Hypnotikums direkt steuert. Vorstellbar wäre, daß sich diese Technik besonders gut für die Langzeitsedierung auf Intensivstationen eignen würde. Damit könnte eine konstante bedarfsgerechte Sedierungstiefe mit geringem Personalaufwand erreicht werden.

Mit Monitoren, die andere Ansätze verfolgen, existieren weitere Möglichkeiten, Narkosen elektrophysiologisch zu überwachen. Obgleich für akustische evozierte Potentiale (25) oder Entropie-Messungen des EEG (8) schon gute Ergebnisse mit Vorteilen gegenüber dem BIS beschrieben sind, bleibt abzuwarten, ob sie relevante Vorteile bringen werden. Es gibt Hinweise, daß die Überwachung der AEP die Inzidenz von Awareness oder der Übernahme von intraoperativen Ereignissen ins implizite oder explizite Gedächtnis reduzieren könnte (97). Möglicherweise bietet sich mit diesem Verfahren eine weitere gute Möglichkeit, Narkosen zuverlässiger zu steuern.

## 5. Zusammenfassung

Die Einschätzung der Sedierungs- bzw. Narkosetiefe durch den Anästhesisten erfolgt heute noch oft über sekundäre Parameter wie die Herzfrequenz oder den arteriellen Blutdruck. Sie reflektieren theoretisch sowohl zu flache als auch zu tiefe Narkosen, sind aber unspezifisch und im Zeitalter der Opioid-betonten balancierten Allgemeinanästhesie unzuverlässig. Deshalb besteht die Gefahr, daß Narkosen bei Anwendung dieser Methodik zu flach oder tief gesteuert werden und intraoperatives Erwachen oder ein Narkotika-Überhang droht. Mit verschiedenen Monitoren, die aus dem EEG einen Wert zur Einschätzung extrahieren, könnte künftig diesem Problem begegnet werden.

In der vorliegenden Studie wurde der Narcotrend® (MonitorTechnik, Bad Bramstedt, D), ein seit 2000 auf dem Markt erhältlicher Monitor, auf seine Fähigkeit untersucht, bei steigender Propofol-Dosierung die Sedierungstiefe zu bestimmen. Als Referenz diente eine standardisierte klinische Einschätzung der Sedierungstiefe mittels eines validierten Score-Systems (OAA/S). Daneben sollte der Narcotrend auch zu anderen gebräuchlichen Parameter der Narkosetiefe-Einschätzung wie der Herzfrequenz, dem mittleren arteriellen Blutdruck, der Medianen-Power-Frequenz sowie der Spektralen Eckfrequenz 90 des EEG und der Propofol-Plasma-Konzentration in Beziehung gesetzt werden.

Die Studie wurde an 24 Patienten durchgeführt, die sich einer elektiven Operation in den Kliniken für Urologie oder Augenheilkunde des Universitätsklinikums Würzburg unterzogen. Die Messungen fanden unmittelbar vor der Operation in den jeweiligen Einleitungsräumen der Operationssäle statt. Die Daten von 23 der 24 Patienten wurden der weiteren Analyse zugeführt.

Der Narcotrend konnte in 92% der Fälle eine mit der OAA/S korrespondierende Einordnung in „wach“ oder „bewußtlos“ vornehmen. In ebenso 92% ( $P_K$  0,92, Spearman-Rho 0,91) aller gemessenen Datenpaare konnte er die klinische Sedierungstiefe richtig abbilden. In 3 Fällen (2,3%) lag eine relevante Fehleinschätzung des Monitors vor. Veränderte sich der Narcotrend von einer übergeordneten Gruppe (A,

B, usw.) zur nächsten, ging das mit einer signifikanten Änderung ( $p < 0,05$ ) der klinischen Sedierungstiefe einher.

Der hämodynamische Parameter mittlerer arterieller Druck (MAD) konnte in 70% der Fälle ( $P_K$  0,70, Spearman-Rho 0,46) die Sedierungstiefe übereinstimmend widerspiegeln. Bei der Herzfrequenz wurde kein Zusammenhang mit der Sedierungstiefe festgestellt. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit von 51% ( $P_K$  0,51, Spearman-Rho 0,25, nicht signifikant bei  $p < 0,05$ ) entsprach einer zufällig korrekten Darstellung.

Die beiden anderen elektrophysiologischen Parameter Spektrale Eckfrequenz SEF 90 und Mediane Power-Frequenz MPF hatten eine Vorhersagewahrscheinlichkeit von 90% ( $P_K$  0,90, Spearman-Rho 0,87) bzw. 61% ( $P_K$  0,61, Spearman-Rho 0,24). Erst bei einer  $MPF < 1$  Hz lag bei allen Patienten eine für die chirurgische Stimulation adäquate Sedierungstiefe vor. Die Grenze für die SEF 90, bei der 95% aller Patienten bewußtlos waren, lag bei 14 Hz.

Im Vergleich dieser fünf Parameter untereinander war der Narcotrend besser in der Vorhersage der Sedierungstiefe (signifikant bei  $p < 0,05$ ) als MAD, MPF und Herzfrequenz, während sich zur SEF 90 kein signifikanter Unterschied zeigte.

Mit steigender Propofol-Zielkonzentration sank der Narcotrend-Wert ab. Die Eingruppierung in das Stadium A wurde bei einer Propofol-Ziel-Konzentration von durchschnittlich  $0,37 \mu\text{g/ml} \pm 0,46$  vorgenommen. Das Stadium D und E, das den Bereich für chirurgische Stimulation darstellt, wurde bei  $3,54 \mu\text{g/ml} \pm 0,56$  beobachtet. Die  $P_K$  betrug 0,92, Spearman-Rho 0,91.

Bis zu einer Zielkonzentration von  $1,00 \mu\text{g/ml}$  lag klinisch und im Narcotrend bei keinem der Patienten Bewußtlosigkeit vor. Im weiteren Verlauf lag der Anteil der als bewußtlos eingestuften Patienten beim Narcotrend immer unter dem der klinischen Einschätzung. Eine sichere Bewußtlosigkeit aller Patienten lag klinisch erst bei  $4,00 \mu\text{g/ml}$  vor und wurde vom Narcotrend in allen Fällen als solche angezeigt.

Der  $P_K$ -Wert der Propofol-Zielkonzentration betrug  $0,93 \pm 0,01$ , Spearman-Rho - 0,91. Sie konnte damit die klinische Narkosetiefe ebenso gut anzeigen wie der Narcotrend.

Im Vergleich der drei zentralen Parameter Narcotrend, OAA/S und Propofol war zu sehen, daß besonders bei  $2,00$  und  $3,00 \mu\text{g/ml}$  der Narcotrend und OAA/S eine größere Streuung aufwiesen als bei den übrigen Konzentrationen.

Aus diesem Grund wurde für MAD, SEF 90 und Narcotrend, welche die besten Parameter der Studie waren, eine Subgruppenanalyse für diesen Bereich durchgeführt. Hierbei ergab sich für den Narcotrend eine  $P_K$  von  $0,79 \pm 0,05$  (Spearman-Rho = 0,66). Auch die SEF 90 ( $P_K$   $0,84 \pm 0,04$  bzw. Spearman-Rho = 0,52) und der MAD ( $P_K$   $0,61 \pm 0,08$  bzw. Spearman-Rho = 0,22) konnten hier die Narkosetiefe schlechter als über den gesamten Konzentrationsbereich abbilden. Zusammenfassend lieferte das Narcotrend-Verfahren unter den untersuchten Methoden in dieser Studie die zuverlässigste Überwachung der Narkosetiefe.

Der Narcotrend-Monitor eignet sich gut für die Darstellung von Wachheit und Bewußtlosigkeit, auch wenn dazwischenliegende Stadien nicht immer mit der notwendigen Korrektheit erkannt werden. Dennoch war der Narcotrend in der Abbildung der Sedierungstiefe besser geeignet als die Herzfrequenz, der mittlere arterielle Blutdruck, die Mediane-Power-Frequenz sowie die Spektrale Eckfrequenz 90 des EEG und die Propofol-Plasma-Konzentration.

Von Interesse ist, ob das Narcotrend-Verfahren auch drohendes intraoperatives Erwachen erkennen läßt. Desweiteren sollte untersucht werden, welchen Einfluß die Opioide und andere bei balancierter Anästhesie eingesetzte Medikamente auf die Narcotrend-Stadien haben.

## 6. Tabellen und Diagramme

**Tab. 2.1 Demografische Daten der teilnehmenden Patienten**

Pat	Therapie/Diagnose	Geschlecht	Alter	ASA	Gewicht (kg)	Größe (cm)	BMI
1	Strabismus-Korrektur	w	44	II	53	156	21,78
2	Glaukom	w	43	I	53	157	21,50
3	Harnröhren-Anastomose	m	43	II	87	171	29,78
4	Strabismus-Korrektur	m	36	II	70	169	24,51
5	Re-PPV und VK-Spülung <sup>1</sup>	m	53	II	83	168	29,41
6	Strabismus-Korrektur	w	36	II	52	164	19,33
7	Offene Nierensteinsanierung	w	50	II	66	172	22,31
8	Pyeloplastik	w	35	I	73	172	24,68
9	Diagnost. Nierenfreilegung	m	64	II	84	178	26,51
10	Strabismus-Korrektur	w	36	II	63	169	22,06
11	Strabismus-Korrektur	m	34	II	89	188	25,18
12	Strabismus-Korrektur	w	64	II	78	164	29,00
13	PPX + LA <sup>2</sup>	m	49	I	76	180	23,46
14	Phakoemulsifikation	w	54	I	62	166	22,50
15	Strabismus-Korrektur	m	20	I	84	193	22,55
16	Strabismus-Korrektur	w	24	II	55	170	19,03
17	Strabismus-Korrektur	w	54	II	74	167	26,53
18	Strabismus-Korrektur	m	27	I	65	184	19,20
19	Strabismus-Korrektur	m	45	II	100	187	28,60
20	Kryo und limbusparallele Plombe	m	45	I	94	196	24,47
21	Strabismus-Korrektur	w	30	II	74	180	22,84
22	Strabismus-Korrektur	w	42	II	60	164	22,31
23	Strabismus-Korrektur	m	41	II	78	180	24,07
24 <sup>φ</sup>	Strabismus-Korrektur	m	28	I	84	174	27,74

<sup>1</sup> Re-Pars-Plana-Vitrektomie und Vorderkammerspülung    <sup>2</sup> Radikale Prostatektomie und Lymphadenektomie

<sup>φ</sup> Patient wegen Nystagmus von der weiteren Auswertung ausgeschlossen

**Tab. 2.2 Demografische Daten**

Alter	41,54 ± 11,62 (20-64) Jahre
Geschlecht	12 männlich, 12 weiblich
Gewicht	73,33 ± 13,69 (52-100 kg)
Größe	173 cm ± 11 (156-196 cm)
BMI	24,18 ± 3,27 (19,3-29,8)

24 Patienten MW ± SD (Minimum-Maximum)

**Tab. 2.3 Anästhesiefähigkeit nach der ASA-Klassifikation**

(American Association of Anesthesiologists)

Klasse	Kriterien und Beispiele	perioperative Mortalität*
ASA I	keine organische Erkrankung oder Störung des Allgemeinbefindens außer der chirurgischen Erkrankung gesunder Patient	0,1%
ASA II	leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung	0,5%
ASA III	schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung	4,4%
ASA IV	lebensbedrohliche Allgemeinerkrankung	23,5%
ASA V	moribunder Patient, der mit oder ohne Operation 24 Stunden voraussichtlich nicht überleben wird	50,8%

\*(bis d 7 postop.)  
nach (78)

**Tab. 2.4 O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, Temperatur**

Temperatur in °C	36,5 ± 0,5 (35,4-37,9)
CO <sub>2</sub> in mm Hg	39,45 ± 4,78 (20-50)
O <sub>2</sub> in mm Hg	97,46 ± 2,25 (86-100)

**Tab. 2.5 Mod. Observer's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S) Scale**

Stadium	Reaktion	Sprache	Gesichtszüge	Augen
5	auf normales Ansprechen (Name)	Normal	normal	Klar, keine Ptosis
4	verzögert	Stockende Sprache	entspannt	Ptosis < Hälfte der Augenöffnung
3	auf wiederholtes/lautes Ansprechen	Sehr langsame Sprache	Kiefer entspannt	Ptosis >= Hälfte der Augenöffnung
2	Auf leichtes Schütteln/Stoßen	Wenig erkennbare Worte	-	-
1	Keine auf Schütteln/Stoßen	-	-	-
0	keine auf Schmerz	-	-	-

**Tab. 2.6 Dosierungen für Propofol**

Einleitungsdosis <sup>1</sup>	1-2,5 mg/kg
Erhaltungsdosis <sup>2</sup>	2-6 mg/kg/h
Sedierung	1,5-4,5 mg/kg/h

<sup>1</sup> Die höchste Dosis benötigen Kinder unter 3 Jahren, dann mit Alter abnehmend

<sup>2</sup> Weniger mit Opiaten und Benzodiazepinen nach (78) und (89)

**Tab. 2.7 Pharmakologische Parameter von Propofol**

Verteilungshalbwertszeit	2-4 min
Verteilungsvolumen	2-10 l/kg
log Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient	4,33
Equilibrierungshalbwertszeit	2,9 min
Wirkungseintritt	15-45 sec
Zeit bis zu maximalem Effekt	92 sec
Dauer der hypnotischen Wirkung <sup>1</sup>	5-10 min
Clearance	20-30 ml/gk/min
Eliminationshalbwertszeit	ca 60 min

<sup>1</sup> nach Bolus mit 1,5-2,5 mg/kg nach (58) und (89)

**Tab. 2.8 Ziel-Plasma-Konzentration für Propofol**

Hautschnitt	große Eingriffe	kleine Eingriffe	Aufwachen	Sedierung/Analgesie
2-6 µg/ml	4-6 µg/ml	2-4 µg/ml	0,8-1,8 µg/ml	1,0-3,0 µg/ml

nach (89)

**Tab. 2.9 Weitere Vorteile der TIVA gegenüber Inhalationsanästhesie**

rasche Änderung der Anästhesietiefe  
 rasches, vorhersagbares Erwachen mit geringem Überhang  
 gut für Neurochirurgie geeignet, da die verwendeten Medikamente  
 Hirnstoffwechsel und -durchblutung reduzieren.  
 keine Triggerung maligner Hyperthermie durch Gas  
 Beatmung mit 100% O<sub>2</sub> möglich

---

nach (89)

**Tab. 2.10 Vorteile der prediction probability (auch gegenüber anderen Korrelationskoeffizienten)**

unabhängig von Annahmen über die Verteilung des zu untersuchen Merkmals<sup>1</sup>  
 nahezu unabhängig von der Stichprobengröße  
 intrinsische Bedeutung (P<sub>K</sub> entspricht der Wahrscheinlichkeit für richtige Vorhersage)<sup>2,3</sup>  
 unabhängig von Art/Einheiten der Variablen  
 unabhängig von Schwellenwerte (bei dem sich ein Parameter ändern würde) } Vergleiche unterschiedlicher  
 Parameter möglich  
 toleriert y-gebundene Veränderung des Monitors\*<sup>2,3</sup>

\* eine Veränderung des zu testenden Parameter bei unveränderter zugrunde liegender Sedierung sollte toleriert werden. Diese ist wichtig, wenn ein quantitativer Score, der durch Schwellenwerte in seiner Aussagemöglichkeit limitiert ist, zur Charakterisierung eines kontinuierlich verlaufenden Sedierungsspektrums verwendet wird.

- 1 bei Pearsons Korrelationskoeffizient
- 2 Spearman-Rho
- 3 Kendalls Tau - b

**Tab. 3.2 Übergänge der einzelnen Gruppen**

	Whitney-Mann	Z-Wert
A nach B	267	-5,375*
B nach C	64	-4,307*
C nach D	136	-2,856*
D nach E	58	-2,313*

\* signifikant p<0,05

**Tab. 3.3 P<sub>K</sub>-Werte der einzelnen Patienten**

Patient	NT		MAD		Puls		SEF		Median	
	P <sub>K</sub>	SE								
1	0,88	0,11	0,92	0,09	0,454	0,31	1	0	0,60	0,22
2	1,00	0	0,92	0,09	0,71	0,30	1	0	0,75	0,43
3	1,00	0	0,88	0,12	0,21	0,35	1	0	0,5	0,61
4	1,00	0	0,625	0,14	0	0	1	0	0,59	0,35
5	1,00	0	0,41	0,20	0,227	0,22	1	0	1	0
6	1,00	0	1,0	0	0,455	0,29	1	0	0,72	0,24
7	1,00	0	0,75	0,21	0,742	0,19	1	0	1	0
8	1,00	0	1,0	0	1	0	1	0	0,53	0,43
9	1,00	0	0,91	0,03	0,846	0,17	1	0	0,638	0,30
10	1,00	0	1,0	0	1	0	1	0	0,65	0,41
11	1,00	0	0,77	0,18	0,901	0,14	1	0	0,35	0,63
12	1,00	0	0,64	0,28	0,678	0,31	1	0	1	0
13	1,00	0	0,89	0,11	0,258	0,24	0,9	1,88	0,26	0,24
14	1,00	0	0,83	0,15	0,5	0,18	1	0	0,21	0,35
15	1,00	0	0,77	0,13	0,331	0,29	1	0	0,75	0,3
16	0,95	0,05	0,55	0,24	0,571	0,30	1	0	1	0
17	0,86	0,05	0,75	0,15	0	0	0,68	0,15	0,77	0,12
18	1,00	0	0,89	0,13	1	0	1	0	0,23	0,2
19	1,00	0	1,0	0	0,584	0,27	0,89	0,14	0,38	0,29
20	1,00	0	0,86	0,07	0,77	0,23	0,87	0,19	0,73	0,25
21	1,00	0	0,93	0,08	0,5	0,5	1	0	1	0
22	1,00	0	0,79	0,07	0,335	0,23	1	0	1	0
23	1,00	0	0,92	0,09	0,35	0,43	-	-	-	-

**Tab. 3.4 Vergleich der P<sub>K</sub>-Werte einzelner Meßparameter**

	NT	MAD	Puls	SEF 90	Median
P <sub>K</sub>	0,922 (0,899)	0,690	0,511	0,890	0,605
SE	0,012 (0,015)	0,037	0,037	0,016	0,041
Differenz	-	0,227	0,411	0,003	0,293
z	-	5,893*	10,538*	0,151	6,727*

\*Einseitig: P<sub>K</sub> Narcotrend ist signifikant größer (p<0,005)

in Klammern für SEF und Median adaptierte P<sub>K</sub>-Werte des Narcotrend

## 7. Literaturverzeichnis

- (1) Absalom AR, Kenny GN: Closed-loop control of propofol anaesthesia using bispectral index: performance assessment in patients receiving computer-controlled propofol and manually controlled remifentanyl infusions for minor surgery. *Br J Anaesth* 2003; 90: 737-41
- (2) Allen R, Smith D: Neuro-fuzzy closed-loop control of depth of Anaesthesia *Artif Inell Med* 2001; 21: 185-91
- (3) Aneja R, Heard AM, Fletcher JE: Heard CM. Sedation monitoring of children by the Bispectral Index in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 60-4
- (4) Antognini JF, Scharz K: Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993; 79: 1244-9
- (5) Berger H: Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatry* 1933; 101: 452
- (6) Bevacqua BK, Kazdan D: Is more information better? Intraoperative recall with a Bispectral Index monitor in place. *Anesthesiology* 2003; 99: 507-8
- (7) Bortz J, Lienert GA: *Kurzgefaßte Statistik für die klinische Forschung*. 1. Auflage 1998; Springer Verlag
- (8) Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Hoefl A, Bertaccini E, Shafer SL: Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of "anesthetic depth" during coadministration of propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 2003; 98: 621-7
- (9) Casati A, Fanelli G, Casaletti E, Colnaghi E, Cedrati V, Torri G: Clinical assessment of target-controlled infusion of propofol during monitored anesthesia care. *Can J Anaesth* 1999; 46: 235-9
- (10) Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver Jm, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL: Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous Midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 244-51
- (11) Clark DL, Rosner BS: Neurophysiologic effects of general anesthetics I. The electroencephalogram and sensory evoke responses in man. *Anesthesiology* 1973; 38: 564
- (12) Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L: Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. Assessment of three parameter sets. *Anesthesiology* 1995; 82: 1328-45
- (13) Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M: Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. *Anesth Analg* 2000; 91: 130-5
- (14) Davidson JA, Macleod AD, Howie JC: Effective concentration 50 for propofol with and without 67% nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 458-64

- (15) Doenicke A, Kugler J, Schellenberger A, Gurtner T: The use of electroencephalography to measure recovery time after intravenous Anaesthesia *Br J Anaesth* 1966; 38: 580-90
- (16) Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN: Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 1997; 78: 180-4
- (17) Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW: Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999; 90: 1053-61
- (18) Drummond JC, Brann CA, Perkins DE, Wolfe DE: A comparison of median frequency, spectral edge frequency, a frequency band power ratio, total power, and dominance shift in the determination of depth of anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 693-9
- (19) Drummond JC, Todd MM, Hoi Sang U: The effect of high dose sodium thiopental on brain stem auditory and median nerve somatosensory evoked responses in humans. *Anesthesiology* 1985; 63: 249-54
- (20) Dutta S, Matsumoto Y, Muramatsu A, Matsumoto M, Fukuoka M, Ebling WF: Steady-state propofol brain:plasma and brain:blood partition coefficients and the effect-site equilibration paradox. *Br J Anaesth* 1998; 81: 422-4
- (21) Evans IM, Davies WL: Monitoring anesthesia. *Clin Anaesthesiol* 1984; 2/1: 243-62
- (22) Faulcauner A Jr: Correlation of concentrations of ether in arterial blood with electroencephalographic patterns occurring during ether-oxygen and nitrous oxide, oxygen and ether anesthesia of human surgical patients. *Anesthesiology* 1953; 13: 361
- (23) Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS: Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiology* 1997; 86: 613-9
- (24) Frenzel D, Greim CA, Sommer C, Bauerle K, Roewer N: Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients? *Intensive Care Med* 2002; 28: 178-83
- (25) Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN: Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Br J Anaesth* 1998; 80: 46-52
- (26) Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P: Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997; 87: 808-15
- (27) Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG: Effect on the electro-encephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med* 1937; 60: 154

- (28) Gill M, Green SM, Krauss B: Can the bispectral index monitor quantify altered level of consciousness in emergency department patients? *Acad Emerg Med* 2003; 10: 175-9
- (29) Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-47
- (30) Guerit JM: Neuromonitoring in the operating room: why, when, and how to monitor? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106: 1-21
- (31) Gugino LD, Chabot RJ, Prichep LS, John ER, Formanek V, Aglio LS: Quantitative EEG changes associated with loss and return of consciousness in healthy adult volunteers anaesthetized with propofol or sevoflurane. *Br J Anaesth* 2001; 87: 421-8
- (32) Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M: The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90: 161-7
- (33) Hans P, Bonhomme V, Born JD, Maertens de Noordhoudt A, Brichant JF, Dewandre PY: Target-controlled infusion of propofol and remifentanil combined with bispectral index monitoring for awake craniotomy. *Anaesthesia* 2000; 55: 255-9
- (34) Heier T, Steen PA: Assessment of anaesthesia depth. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 1087-1100
- (35) Heier T, Steen PA: Awareness in Anaesthesia *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 1073-86
- (36) Hemmerling TM, Desrosiers M: Interference of electromagnetic operating systems in otorhinolaryngology surgery with bispectral index monitoring. *Anesth Analg* 2003; 96: 1698-9
- (37) Hemmerling TM, Fortier JD: Falsely increased bispectral index values in a series of patients undergoing cardiac surgery using forced-air-warming therapy of the head. *Anesth Analg* 2002; 95: 322-3
- (38) Hemmerling TM, Migneault B: Falsely increased bispectral index during endoscopic shoulder surgery attributed to interferences with the endoscopic shaver device. *Anesth Analg* 2002; 95: 1678-9
- (39) Hinder F, Wusten R, Booke M: Neuromonitoring--a must for the future? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36: 368-70
- (40) Høymork SC, Raeder J, Grimsø B, Steen PA: Bispectral index, predicted and measured drug levels of target-controlled infusions of remifentanil and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1138-44
- (41) Janzen PR, Hall WJ, Hopkins PM: Setting targets for sedation with a target-controlled propofol infusion. *Anaesthesia* 2000; 55: 666-9

- (42) Johansen JW, Sebel PS: Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336-44
- (43) Jones JG : Perception and memory during general Anaesthesia *Br J Anaesth* 1994; 73: 31-37
- (44) Kamp HD: Brauchen wir eine Objektivierung der „Narkosetiefe“? In Rügheimer E, Ahnefeld FW. *Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin* 1994; Springer Verlag
- (45) Katoh T, Suzuki A, Ikeda K: Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998; 88: 642-50
- (46) Kearse LA Jr, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W: Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 1998; 88: 25-34
- (47) Kerssens C, Klein J, Bonke B: Awareness: Monitoring versus remembering what happened. *Anesthesiology* 2003; 99: 570-5
- (48) Kissin I. Depth of anesthesia and bispectral index monitoring: *Anesth Analg* 2000; 90: 1114-7
- (49) Kochs E: Kann das EEG einen Beitrag zur Narkosesteuerung leisten? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1994; 29: 319-21
- (50) Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W: Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanal anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 99: 34-41
- (51) Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Altmann S, Wilhelm W: The Narcotrend - a new EEG monitor designed to measure the depth of Anaesthesia A comparison with bispectral index monitoring during propofol-remifentanal-Anaesthesia *Anaesthesist* 2001; 50: 921-5
- (52) Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Hoepstein M, Wilhelm W: Comparison of Alaris AEP index and bispectral index during propofol-remifentanal Anaesthesia *Br J Anaesth* 2003; 91: 336-40
- (53) Kreuer S, Molter G, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Wilhelm W: Narcotrend-Stadien und endexpiratorische Desfluran-Konzentrationen. Eine Untersuchung bei Ausleitung von Desfluran-Remifentanal-Anästhesien. *Anaesthesist* 2002; 51: 800-4
- (54) Kugler J: *Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis – Eine Einführung*. 3. Auflage 1981 Thieme Verlag
- (55) Kuizenga K, Proost JH, Wierda JM, Kalkman CJ: Predictability of processed electroencephalography effects on the basis of pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling during repeated propofol infusions in patients with extradural analgesia. *Anesthesiology* 2001; 95: 607-15

- (56) Kuizenga K, Wierda JM, Kalkman CJ: Biphasic EEG changes in relation to loss of consciousness during induction with thiopental, propofol, etomidate, midazolam or sevoflurane. *Br J Anaesth* 2001; 86: 354-60
- (57) Kuizenga K, Wierda JM, Kalkman CJ: Quantitative electroencephalographic analysis of the biphasic concentration-effect relationship of Propofol in surgical patients during extradural analgesia. *Br J Anaesth* 1998; 80: 725-32
- (58) Larsen R: *Anästhesie*. 6. Auflage 1999 Urban & Fischer
- (59) Lehmann A, Thaler E, Boldt J: Ist es sinnvoll, die Narkosetiefe zu messen? Ein Versuch der Marktübersicht über die kommerziell erhältlichen Geräte zur Messung der Narkosetiefe. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36: 683-92
- (60) Liu J, Singh H, White PF: Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg* 1997; 84: 185-9
- (61) Manberg PJ, Zraket D, Kovitch L, Christman L: Awareness during BIS monitoring. *Anesthesiology* 2001; 95: 546A
- (62) Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN: Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41-8
- (63) McDermott NB, VanSickle T, Motas D, Friesen RH: Validation of the bispectral index monitor during conscious and deep sedation in children. *Anesth Analg* 2003; 97: 39-43
- (64) Miller RD: *Anesthesia*. 5<sup>th</sup> edition. 2000 Churchill Livingstone
- (65) Mills AK, Ghouri A, Monk TG, White PF: Lack of correlation between electroencephalographic and hemodynamic changes during general anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 70: S268
- (66) Moerman N, Bonke B, Oosting J: Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings. *Anesthesiology* 1993; 79: 454-64
- (67) Mortier E, Struys M, De Smet T, Versichelen L, Rolly G: Closed-loop controlled administration of propofol using bispectral analysis. *Anaesthesia* 1998; 53: 749-54
- (68) Mourisse J, Gerrits W, Lerou J, van Egmond J, Zwarts MJ, Booij L: Electromyographic assessment of the blink and corneal reflex during Midazolam administration: useful methods for assessing depth of anesthesia? *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 593-600
- (69) Munte S, Munte TF, Grotkamp J, Haeseler G, Raymondos K, Piepenbrock S, Kraus G: Implicit memory varies as a function of hypnotic electroencephalogram stage in surgical patients. *Anesth Analg* 2003; 97: 132-8
- (70) Narcotrend Version 2.0 AF/F Betriebsanleitung
- (71) Newson C, Joshi GP, Victory R, White PF: Comparison of propofol administration techniques for sedation during monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 1995; 81: 486-91

- (72) Pichlmayr I: EEG-Monitoring zur Überwachung und Steuerung der Sedierung auf der Intensivstation. In Rügheimer E, Ahnefeld FW. Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin 1994 Springer Verlag.
- (73) Prys-Roberts C: Anaesthesia: a pragmatic construct? *Anaesth* 1987; 59: 1341
- (74) Rampil IJ, Mason P, Singh H: Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1993; 78: 707-12
- (75) Rampil IJ: A Primer for EEG Signal Processing in Anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002
- (76) Raymondos K, Munte S, Krauss T, Grouven U, Piepenbrock S: Cortical activity assessed by Narcotrend in relation to haemodynamic responses to tracheal intubation at different stages of cortical suppression and reflex control. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 44-51
- (77) Renna M, Venturi R: Bispectral index and anaesthesia in the elderly. *Minerva Anesthesiol* 2000; 66: 398-402
- (78) Roewer N, Thiel H: *Anästhesie compact*. 2. Auflage 2001 Thieme Verlag
- (79) Rosow C, Manberg PJ: Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America* 2001; 19: 947-66
- (80) Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C: Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000; 355: 707-11
- (81) Sandler NA, Hodges J, Sabino M: Assessment of recovery in patients undergoing intravenous conscious sedation using bispectral analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 603-11
- (82) Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Issleib M, Voigt M, Schulte Am Esch J: ARX-derived auditory evoked potential index and bispectral index during the induction of anesthesia with propofol and remifentanyl. *Anesth Analg* 2003; 97: 139-44
- (83) Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Jensen K, Voigt M, Schulte Am Esch J: Narcotrend and Bispectral Index Monitor Are Superior to Classic Electroencephalographic Parameters for the Assessment of Anesthetic States during Propofol-Remifentanyl Anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 99: 1072-7
- (84) Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Voigt M, Papavero L, Schulte am Esch J: Narcotrend, bispectral index, and classical electroencephalogram variables during emergence from propofol/remifentanyl anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 95: 1324-30
- (85) Schneider G, Sebel PS: Monitoring depth of Anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 15: 21-8
- (86) Schneider G, Wagner K, Reeker W, Hanel F, Werner C, Kochs E: Bispectral Index (BIS) may not predict awareness reaction to intubation in surgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2002; 14: 7-11

- (87) Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ: The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90: 1502-16
- (88) Schraag S, Flaschar J, Georgieff M: Target Controlled Infusion (TCI)-status and clinical perspectives *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000; 35: 12-20
- (89) Schulte am Esch J, Affeldt B: *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 1. Auflage 2002 Thieme Verlag
- (90) Schultz A, Grouven U, Zander I, Beger FA, Siedenberg M, Schultz B: Age related effects in the EEG during Propofol Anaesthesia *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 27-34
- (91) Schultz B, Grouven U, Schultz A: Automatic classification algorithms of the EEG monitor Narcotrend for routinely recorded EEG data from general anaesthesia: a validation study. *Biomed Tech* 2002; 47: 9-13
- (92) Schultz B, Kreuer S, Wilhelm W, Grouven U, Schultz A: Der Narcotrend-Monitor. *Anaesthesist* 2003; 52: 1143-48
- (93) Schultz B, Schultz A, Grouven U: Sleeping stage based systems (Narcotrend). In *New aspects of high technology in medicine*. Bruck HP (Hrsg) 2000 Monduzzi Editore
- (94) Schüttler J, Schwilden H, Stoeckl H: Pharmakokinetik-Dynamic modeling of Diprivan. *Anesthesiology* 1986; 65: A549
- (95) Schüttler J: EEG-Monitoring zur Quantifizierung der „Narkosetiefe“: Möglichkeiten und Grenzen. In Rügheimer E, Ahnefeld FW. *Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*. 1994 Springer Verlag
- (96) Schwarz G, Litscher G: *Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*. 1998 Abbott Wissenschaftliche Verlagsabteilung
- (97) Schwender D, Dauderer M, Klasing S, Mulzer S, Finsterer U, Peter K: Monitoring intraoperative awareness. Vegetative signs, isolated forearm technique, electroencephalogram, and acute evoked potentials *Anaesthesist* 1996; 45: 708-21
- (98) Schwender D, Klasing S, Dauderer M, Madler C, Pöppel E, Peter K: Wachzustände während Allgemeinanästhesie. Definition, Häufigkeit, klinische Relevanz, Ursachen, Vermeidung und medikolegale Aspekte. *Anästhesist* 1995; 44: 743-54
- (99) Schwender D, Klasing S, Faber-Zullig E, Pöppel E, Peter K: Conscious and unconscious acoustic perception during general anesthesia. *Anaesthesist* 1991; 40: 583-93
- (100) Schwender D, Madler C, Klasing S, Pöppel E, Peter K. Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz und intraoperative Wahrnehmung. In Rügheimer E, Ahnefeld FW. *Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*. 1994 Springer Verlag

- (101) Schwilden H, Stoeckel H, Schuttler J: Closed-loop feedback control of propofol anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Br J Anaesth* 1989; 62: 290-6
- (102) Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PS, Manberg P: A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997; 84: 891-9
- (103) Sessler DI, Stoen R, Olofsson CI, Chow F: Lower esophageal contractility predicts movement during skin incision in patients anesthetized with halothane, but not with nitrous oxide and alfentanil. *Anesthesiology* 1989; 70: 42-46
- (104) Sleigh JW, Donovan J: 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 *Br J Anaesth* 1999; 82: 666-71
- (105) Smith WD, Dutton RC, Smith NT: Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996; 84: 28-51
- (106) Soriano SG, McCann ME, Laussen PC: Neuroanesthesia. Innovative techniques and monitoring. *Anesthesiol Clin North America* 2002; 20: 137-51
- (107) Stanski RD: Monitoring Depth of Anesthesia. in Miller RD. *Anesthesia*. 5<sup>th</sup> edition. 2000 Churchill Livingstone
- (108) Struys M, Versichelen L, Byttebier G, Mortier E, Moerman A, Rolly G: Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. *Anaesthesia* 1998; 53: 4-12
- (109) Struys MM, De Smet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, Shafer SL, Rolly G: Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment--controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 2000; 92: 399-406
- (110) Struys MM, De Smet T, Versichelen LF, Van De Velde S, Van den Broecke R, Mortier EP: Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus "standard practice" controlled administration. *Anesthesiology* 2001; 95: 6-17
- (111) Struys MM, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJ, Mestach C, Mortier EP: Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 2002; 96: 803-16
- (112) Suttman H, Juhl G, Baur B, Morgenstern W, Doenicke A: Visuelle EEG-Analyse zur Steuerung intravenöser Narkosen mit Propofol. *Anaesthesist* 1989; 38: 180-8
- (113) Suttner S, Boldt J, Schmidt C, Piper S, Kumle B: Cost analysis of target-controlled infusion-based anesthesia compared with standard anesthesia regimens. *Anesth Analg* 1999; 88: 77-82

- (114) Swinhoe CD, Peacock JE, Glen JB, Reilly CD. Evaluation of predictive performance of a "Diprifusor" TCI System. *Anaesthesia* 1998; 53:61-7
- (115) Vierito-Oja H, Särkelä M, Tolvanen-Laakso H, Yli-Hankala A: Entropy of the EEG signal is a robust index for depth of hypnosis. *Anesthesiology* 2000; A1369
- (116) Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B: Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 2003; 99: 9-17
- (117) Watson KR, Shah MV: Clinical comparison of 'single agent' anaesthesia with sevoflurane versus target controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 2000; 85: 541-6
- (118) Weber F, Fussel U, Gruber M, Hobbhahn J: The use of remifentanyl for intubation in paediatric patients during sevoflurane anaesthesia guided by Bispectral Index (BIS) monitoring. *Anaesthesia* 2003; 58: 749-55
- (119) Wilhelm W, Kreuer S, Larsen R: Narcotrend-Studiengruppe. Narcotrend-EEG-Monitoring bei total intravenöser Anästhesie. *Anaesthesist* 2002; 51: 980-8
- (120) Woodbridge PD: Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology* 1957; 18: 536-50
- (121) Zbinden AM, Maggiorini M, Petersen-Felix S, Lauber R, Thomson DA, Minder CE: Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. I. Motor reactions. *Anesthesiology* 1994; 80: 253-60
- (122) Zhang XS, Roy RJ, Jensen EW: EEG complexity as a measure of depth of anesthesia for patients. *IEEE Trans Biomed Eng* 2001; 48: 1424-33

## Danksagung

Ich bedanke mich bei allen, die mich bei der Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

Hervorheben möchte ich Dr. Arndt Köbler, Dr. Matthias Geisselbrecht, Dr. Dirk Frenzel, Babak Faakor und Dr. Matthias Kilian für die Unterstützung und Betreuung bei der Datenerhebung und der Erstellung der Dissertation.

Weiterer Dank gebührt dem Pflegepersonal der beiden Operationsabteilungen der Kliniken für Augenheilkunde und Urologie sowie den beiden Direktoren der Kliniken Herr Prof. Dr. Dr h.c. F. Grehn und Herr Prof. Dr. H. Riedmiller für die Möglichkeit der Datenerhebung.

Besonderer Dank gebührt Frau Dr. Kerstin Bauerle, die mich bei der Erfassung und Auswertung der Daten sowie der Erstellung der Dissertation stets gern und kompetent betreut hat.

Bei Herrn Prof. Dr. C.-A. Greim bedanke ich mich für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referats.

Ebenso bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. W. Schäfer für sein persönliches Engagement, die Datenerhebungen durchführen zu können.

Herrn PD Dr. med. M Anetseder danke ich sehr für die Übernahme des Koreferats.

Außerdem danke ich meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglichten, Sandra, die mich durch das ganze Studium gestützt und begleitet hat und Gott für das, was ich bin und kann.

# Lebenslauf

Name: **Michael Alexander Schroth**  
Geburtsdatum: 06.07.1976  
Geburtsort: Schwäbisch Hall  
Konfession: evangelisch  
Familienstand: ledig  
Familie: Helmut, 56 J, Bankkaufmann  
Marianne, 54 J, Hausfrau  
Schwester: Stefanie, 25 J, Kinderkrankenschwester

## Werdegang

---

1983-1987: Grundschule, Kupferzell  
1887-1996: Gymnasium bei St. Michael, Schwäbisch Hall  
1996-1997 Zivildienst Ev. Diakoniekrankenhaus Schwäbisch Hall  
Anästhesie

### **ab 10/1997 Studium der Humanmedizin**

10/1997 – 3/2003 Julius-Maximilians-Universität, Würzburg  
24/9/1999 Physikum  
20/9/2000 1. Staatsexamen  
11/4/2003 2. Staatsexamen  
4/2003 – 3/2004 Praktisches Jahr; Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg  
Pädiatrie und Chirurgie: Akademisches Lehrkrankenhaus  
Am Gesundbrunnen Heilbronn  
15/6/2004 Innere Medizin: Universitätsspital Zürich  
3. Staatsexamen

### **Klinischer Werdegang**

1/7/2003 AiP in der Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
des Klinikums Ludwigsburg GmbH  
ab 1/10/2004 Assistenzarzt in der Klinik für Kinderheilkunde und  
Jugendmedizin des Klinikums Ludwigsburg GmbH

Ludwigsburg, den 23.02.2005

