

**Steuerung standardisierter Desfluran-Remifentanil-
Anästhesien mittels A-line ARX-Index und Bispektralindex**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

vorgelegt von
Arthur Paul Grzesiak
aus Tarnowitz

Bonn 2005

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Jörgen Bruhn
2. Gutachter: Professor Dr. med. C.E. Elger

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2005

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Direktor: Professor Dr. med. Andreas Hoeft

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert

Druck: Cighelio Sàrl, 2000 Neuchâtel, Schweiz

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
2	Methoden	10
2.1	Allgemeines	10
2.2	Patientenauswahl	10
2.3	Prämedikation	11
2.4	Monitoring	11
2.5	Narkoseeinleitung	13
2.6	Intraoperative Narkoseführung	13
2.7	Postoperative Phase	15
2.8	Datensammlung	15
2.9	Anästhesie und Operationsdauer	15
2.10	Statistik	16
3	Ergebnisse	17
3.1	Demographische Datenverteilung	17
3.2	Anteil der AAI- und BIS-Werte im Zielbereich	18
3.3	Korrelation zwischen AAI und BIS	23
3.4	Anästhetikaverbrauch	23
3.5	Hämodynamik	24
3.6	Aufwachverhalten	25
3.7	Postoperative Befragung	26
4	Diskussion	27
4.1	Elektroenzephalogramm	27
4.2	Bispektralindex (BIS)	29
4.3	Akustisch evozierte Potentiale	36
4.4	A-line™-ARX-Index (AAI)	41
4.5	Anteil der AAI- und BIS-Werte im Zielbereich	45

4.5.1	AAI-Gruppe	46
4.5.2	BIS-Gruppe	47
4.5.3	Kontrollgruppe	48
4.6	Korrelation zwischen AAI und BIS	50
4.7	Anästhetikaverbrauch	51
4.7.1	AAI-Gruppe	51
4.7.2	BIS-Gruppe	53
4.8	Hämodynamik	56
4.8.1	AAI-Gruppe	56
4.8.2	BIS-Gruppe	57
4.9	Aufwachverhalten	58
4.9.1	AAI-Gruppe	58
4.9.2	BIS-Gruppe	59
5	Zusammenfassung	62
6	Literaturverzeichnis	63
7	Abkürzungsverzeichnis	83
8	Danksagung	85
9	Lebenslauf	86

1 Einleitung

Seit Beginn der Durchführung von Allgemeinanästhesien versucht man, die Anästhesietiefe zu überwachen und zuverlässig zu steuern. Bei unzureichender Schmerzausschaltung, Stressabschirmung oder intraoperativer Wachheit spricht man von einer „zu oberflächlichen“ Anästhesie. Sie ist genauso unerwünscht wie die „zu tiefe“ Anästhesie mit entsprechender hämodynamischer Beeinträchtigung, verzögertem postoperativen Erwachen und unnötig hohem Anästhetikaverbrauch [217]. Daher wurde immer wieder nach Kriterien gesucht, die objektiv die Anästhesietiefe widerspiegeln.

Einer der ersten Ansätze war die Einführung des Guedel-Schemas für die Äthernarkose [64] und seine Weiterentwicklung von Evans zum PRST-Score (pressure, heart rate, sweating, tear production) [48]. Die bei diesen Verfahren klinisch beurteilten Parameter wie Hämodynamik und vegetative Veränderungen (Tränenfluß, Schwitzen, Pupillenspiel oder Spontanbewegungen des Patienten) bilden bis heute wichtige Anhaltspunkte zur Überwachung der Anästhesie. Mit der „isolierten Unterarmtechnik“ (IFT) stellte Tunstall bereits 1977 eine zuverlässige Methode der intraoperativen Bewusstseinsüberwachung vor, die sich jedoch wegen ihrer Nachteile, wie Druck- und Perfusionsschäden bei längeren Eingriffen, nicht als klinisches Routinemonitoring durchsetzen konnte [208, 209].

Es ist daher dringend erforderlich, eine objektive Methode für die zuverlässige Quantifizierung der Anästhesietiefe zu etablieren, die, im optimalen Fall, eine „maßgeschneiderte“ Anästhesie ermöglichen soll. Jeder Patient kann demnach zu jedem Operationszeitpunkt entsprechend seiner Konstitution eine ausreichend tiefe Anästhesie erhalten. Damit ließen sich intraoperative Wachheit und ihre Spätfolgen (posttraumatisches Stressyndrom), aber auch unnötig hohe Belastung mit Anästhetika verhindern [44, 115, 122]. Besonders Risikopatienten, wie beispielsweise hypovoläme Traumapatienten, geriatrische, multimorbide Patienten und solche mit eingeschränkter Herzfunktion, könnten insbesondere von einer exakten Anästhesiesteuerung profitieren. Letztendlich ist eine exakte Anästhesieführung auch unter ökonomischen Gesichtspunkten sinnvoll, um Substanzkosten zu vermindern, insbesondere aber, um Personalbindung, OP-Belegung und postoperative Pflege durch unnötig lange Ausleitungszeiten zu reduzieren.

Da Anästhetika charakteristisch und dosisabhängig die elektrische Aktivität des Gehirns beeinflussen, liegt es nahe, das Elektroenzephalogramm oder evozierte Potentiale als Überwachungsverfahren für die Narkosetiefe und auch zur Steuerung der Narkosetiefe zu nutzen. Doch eine präzise visuelle Interpretation der komplexen Elektroenzephalogramm (EEG)-Informationen ist selbst für Erfahrene schwierig und für den anästhesiologischen Alltag zu aufwändig. Wünschenswert ist deshalb eine sofortige Weiterverarbeitung des EEG-

Signals zu einem einfachen, schnell zu interpretierenden Parameter. Folgende Anforderungen werden an diesen Parameter gestellt [28, 38, 217]:

1. Verfügbarkeit am Narkosearbeitsplatz ohne großen Zusatzaufwand
2. einfache und verständliche Interpretierbarkeit
3. monophasischer Verlauf: kontinuierlicher Abfall / Anstieg im Verlauf von Wachzustand – Anästhesie - Nulllinien-EEG.
4. Substanzunabhängigkeit: Die Parameter sollen eher den objektiven Wachheitsgrad widerspiegeln als die substanzspezifische Wirkung des verwendeten Anästhetikums.

Mit dem Fortschritt der Mikrocomputertechnik konnten in den letzten Jahren verschiedene kommerzielle Monitorsysteme zur Routineüberwachung des Narkose-EEG entwickelt werden: wie z.B. BIS A-2000 XP™ (Apect Medical Systems, Newton, MA, USA), Narcotrend™ (MonitorTechnik, Bad Bramstedt, BRD), Patient State Analyzer PSA 4000™ (Physiometrix, Baxter Health Care Corporation, Round Lake, IL, USA), A-line™ AEP Monitor (Danmeter A/S, Odense, DK).

Der Bispektralindex (BIS) ist der zur Zeit am besten evaluierte Parameter. Zahlreiche Publikationen belegen, daß der Bispektralindex eine enge Korrelation mit verschiedenen Sedierungsscores [58, 82, 101] und dem Sedierungsgrad von Anästhetika aufweist [43, 62, 73, 81, 86, 101, 107, 188]. BIS-gesteuerte Anästhesien führten wiederholt zu signifikanten Anästhetikaeinsparungen [76, 93, 112, 195, 197, 222] und verkürzten Aufwach- und Überwachungszeiten im Vergleich zu Standardanästhesien [58, 76, 93, 195, 220, 222].

Die akustisch evozierten Potentiale (AEP) mittlerer Latenz wurden als Alternative zur Messung der Anästhesietiefe vorgeschlagen [17, 38]. Es ist nachgewiesen worden, daß sie von Hypnotika stärker beeinflußt werden als von Analgetika [110, 131, 172, 176, 206]. Sie sollen besser geeignet sein, zwischen Bewußtsein und Unbewußtsein zu unterscheiden als der Bispektralindex [55] und eher den Bewußtseinzustand als die Substanzwirkung quantifizieren [2, 38]. Der A-Line™ AEP Monitor ist der erste kommerziell erhältliche Monitor zur Messung der Anästhesietiefe mittels akustisch evozierter Potentiale. Er generiert einen Index (A-line™-ARX-Index, AAI), der ähnlich wie der Bispektralindex eine dimensionslose Zahl zwischen 100 (wach) und 0 (Null-Linien-Elektroenzephalogramm) darstellt. Erste Untersuchungen mit dem AAI führten zu widersprüchlichen Resultaten [8, 114, 141].

In der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie wurde die Steuerung standardisierter Remifantanyl-Desfluran-Anästhesien mittels Bispektralindex und akustisch evozierter

Potentiale analysiert. Insbesondere sollte geklärt werden, welche Auswirkungen eine Neuromonitoring-gestützte Narkoseführung auf den intraoperativen Anästhetikaverbrauch und das postoperative Aufwachverhalten hat. Der Anteil der beiden gemessenen Indices im Zielbereich wurde kontrolliert und ihre Korrelation untereinander untersucht. Außerdem wurden die hämodynamischen Patientendaten aus den Neuromonitoring-Anästhesien und der klassischen Narkoseführung gegenübergestellt.

2 Methoden

2.1 Allgemeines

Der vorliegenden Arbeit liegt eine klinische Studie zugrunde, die im Zeitraum von Oktober 2002 bis April 2003 in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Universität Bonn durchgeführt wurde. Studienprotokoll, Patienteninformation und Einverständniserklärung wurden der Ethikkommission der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn zur Prüfung vorgelegt. Nach der Zustimmung zur Durchführung wurde mit der Studie begonnen. Es liegt eine prospektive, blockrandomisierte klinische Studie vor.

2.2 Patientenauswahl

Nach ausführlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis wurden insgesamt 45 Patienten in die Studie eingeschlossen, die randomisiert in drei Gruppen zu je 15 Personen eingeteilt wurden.

AAI-Gruppe: Steuerung mittels AAI, Aufzeichnung des Bispektralindex

BIS-Gruppe: Steuerung mittels Bispektralindex, Aufzeichnung des AAI

Kontrollgruppe: Steuerung mittels klinischer Parameter, Aufzeichnung von AAI und Bispektralindex

In der präoperativen Risikoeinschätzung nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (=ASA) entsprachen alle der ASA-Klasse I oder II, d.h. es lagen keine schweren Leistungseinschränkungen oder Begleiterkrankungen vor [Tabelle 1].

Tabelle 1: ASA – Klassifikation

Klasse	Beschreibung
I	Normaler gesunder Patient
II	Patient mit leichter Systemerkrankung
III	Patient mit schwerer Systemerkrankung und Leistungseinschränkung
IV	Patient mit schwerster Systemerkrankung und konstanter Lebensbedrohung
V	Moribunder Patient, der voraussichtlich 24 Stunden (mit oder ohne Operation) nicht überlebt

Ausschlußkriterien waren:

- Kardiale, neurologische oder pulmonale Vorerkrankungen
- Einschränkungen der Leber- oder Nierenfunktion (Labornormalwerte mussten vorliegen)
- Klinisch relevante Schwerhörigkeit

Einschlußkriterien waren:

- Voraussichtliche OP-Dauer 1-2 Stunden
- Schmerzintensität des Eingriffs im niedrigen bis mittleren Bereich

2.3 Prämedikation

Zur Prämedikation erhielten alle Patienten 30 Minuten vor der Einleitung oral 7,5 mg Midazolam.

2.4 Monitoring

Zur Überwachung der Vitalfunktionen dienten das Elektrokardiogramm, die nicht-invasive Blutdruckmessung, die Pulsoxymetrie, die Relaxometrie (NMT) und das Atemgasmonitoring. Der BIS-Wert wurde mittels des BIS-Monitors A-2000 XP™ [Abbildung 16] der Firma Aspect Medical Systems, USA, bestimmt.

Die Ableitung erfolgt mit Hilfe eines speziellen BIS-Sensors mit integrierten Elektroden, der auf die Stirn des Patienten geklebt wird [Abbildung 1, Abbildung 17].

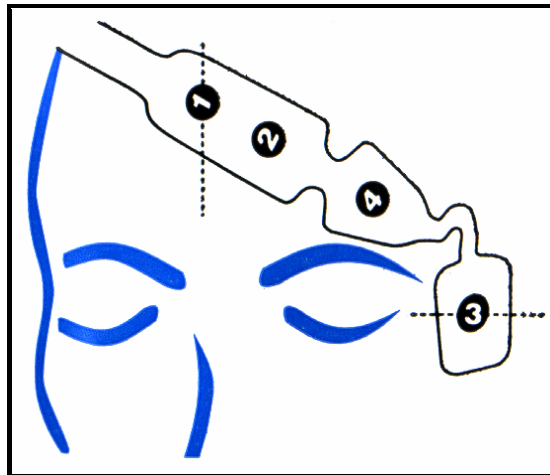


Abbildung 1: Position des BIS-Sensors

Vom Hersteller empfohlene Position des BIS-Sensors, um eine optimale Signalqualität und eine korrekte Ableitung zu gewährleisten. Die Elektrode Nr. 4 dient der Registrierung des Elektromyelogramm (EMG) und einer besseren Artefaktanalyse. Ausschnitt aus der Originalverpackung des BIS-Sensors.

Der AAI-Wert wurde mittels des A-line™ AEP Monitors [Abbildung 25] der Firma Danmeter, DK, bestimmt. Die bipolare A-line™-Ableitung besteht aus 3 Spezialelektroden, die mittlere dient als Referenzelektrode [Abbildung 2]. Zusätzlich müssen dem Patienten bilateral Kopfhörer aufgesetzt werden, die akustisch durch Klicklaute die Potentiale induzieren. Die Klicklaute haben eine Intensität von 70dB und eine Dauer von 2ms.

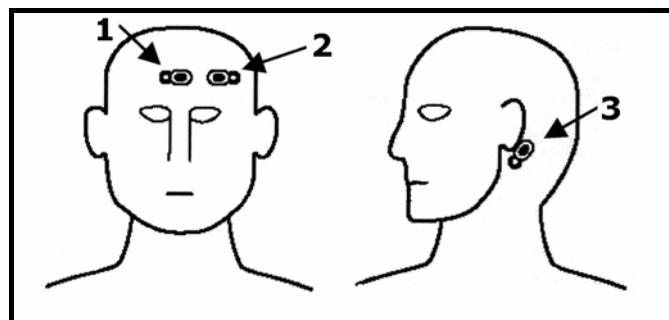


Abbildung 2: Ableitung des AAI.

Für eine korrekte Ableitung der AEP mit dem A-line™ empfiehlt der Hersteller folgende Anordnung: weiße positive Elektrode Nr. 1 in der Stirnmitte, grüne Referenzelektrode Nr. 2 linke Stirnseite, schwarze positive Elektrode Nr. 3 linker Mastoid [36].

2.5 Narkoseeinleitung

Nach Anlage eines venösen Zugangs wurden 5 ml/kg Vollelektrolytlösung intravenös infundiert und mit einem Frischgas-Flow von 10 l/min O₂ präoxygeniert. Die Einleitung der Narkose begann mit 0,4 µg/kg/min Remifentanyl über einen Perfusor. Nach 4 Minuten wurden 2mg/kg Propofol als Bolus intravenös appliziert. Bei Bedarf erlaubte das Studienprotokoll nach drei Minuten weitere Gaben von jeweils 10 mg Propofol alle 10 Sekunden bis zum Verlust des Lidreflexes. Diese zusätzlichen Propofol-Gaben waren jedoch bei keinem Patienten erforderlich. Nach Eintreten des Bewusstseinsverlusts erfolgte die Muskelrelaxation mit Cisatracurium in einer Dosis von 0,1 mg/kg. Unmittelbar nach der Intubation wurde Remifentanyl auf 0,2 µg/kg/min und die Frischgaszufuhr auf 1,5 l/min reduziert.

2.6 Intraoperative Narkoseführung

Die Fortführung der Narkose erfolgte als Allgemeinanästhesie mit Desfluran, beginnend mit Desfluran 3 Vol% in 1,5 l O₂/Luft und 0,2 µg/kg/min Remifentanyl. Die weitere Narkoseführung erfolgte folgendermaßen gemäß der Einteilung in die drei Gruppen:

Kontrollgruppe: Routine-Allgemeinanästhesie (Neuromonitoring verblindet)

- Remifentanyl: 0,2 µg/kg/min
- Desfluran-Dosierung anhand klinischer Kriterien (s.u.), beginnend mit Desfluran 3 Vol% in 1,5l O₂/Luft
- BIS- und AAI-Monitoring wird von einem Untersucher überwacht, ist aber für den narkoseführenden Anästhesisten verdeckt.

BIS-Gruppe: Allgemeinanästhesie mit BIS-Überwachung

- Remifentanyl: 0,2 µg/kg/min
- Desfluran-Dosierung in 1,5l O₂/Luft nach BIS-Zielwert: 50 (akzeptiert 40-60)
- 15 min vor OP-Ende BIS-Zielwert von 60 anstreben
- AEP-Monitor verdeckt

AAI-Gruppe: Allgemeinanästhesie mit AAI-Überwachung

- Remifentanyl: 0,2 µg/kg/min
- Desfluran-Dosierung in 1,5l O₂/Luft nach AEP-Index, Zielwert: 25 (akzeptiert 20-30)
- 15 min vor OP-Ende AAI von 40 anstreben
- BIS-Monitor verdeckt.

Folgende Interventionen waren im Studienprotokoll vorgesehen:

- bei unzureichender Anästhesietiefe, definiert als
- Hypertonie: Anstieg des systolischen Blutdrucks um mehr als 25% des Ausgangswertes vor Narkoseeinleitung
- Tachykardie: Anstieg der Herzfrequenz auf mehr als 90 Schläge/min
- Somatische Reaktionen: Bewegung, Grimassieren, Husten, Augenöffnen, Tränenfluss

Maßnahmen in der Kontrollgruppe:

- endtidale Desfluran-Dosierung um 0,5 Vol% erhöhen
- wenn unzureichend: Remifentanil um 0,05 µg/kg/min erhöhen
- wenn weiterhin unzureichend: Wieder Desfluran um 0,5 Vol% erhöhen, dann wieder Remifentanil usw.

Maßnahmen in der AAI- und BIS-Gruppe:

- AAI bzw. BIS-Zielwertkontrolle, evtl. Desfluran-Dosierung anpassen
- wenn AAI bzw. BIS-Wert im Zielbereich, dann Remifentanil erhöhen in Schritten von je 0,05 µg/kg/min

-bei zu „tiefer“ Anästhesietiefe, definiert als

- Hypotonie: Abfall des systolischen Blutdrucks um mehr als 25% des Ausgangswertes vor Narkoseeinleitung
- Bradykardie: Abfall der Herzfrequenz auf weniger als 45 Schläge/min

Maßnahmen bei Hypotonie

- Volumengabe (250 ml Vollelektrolytlösung)
- Akrinor 0,3 ml

Maßnahme bei Bradykardie

- Atropin 0,25 mg, wiederholen nach Bedarf

Jeweils zusätzlich:

In der Kontrollgruppe:

Desfluran reduzieren um 0,5 Vol%, falls unzureichend Remifentanil um 0,05 µg/kg/min reduzieren, dann wieder Desfluran usw.

Folgende Mindestdosierungen durften nicht unterschritten werden: Desfluran endtidal 2 Vol% und Remifentanil 0,1 µg/kg/min

In der AAI- und BIS-Gruppe:

BIS- und AAI-Kontrolle, ggf. Remifentanil reduzieren in Schritten von 0,05 µg/kg/min

2.7 Postoperative Phase

Zur Schmerztherapie bekamen alle Patienten ca. 20 Minuten vor Operationsende 25 mg/kg Metamizol (Novalgin®) als Kurzinfusion. Mit der letzten Hautnaht wurde die Desfluran- und Remifentanyl-Zufuhr unterbrochen, der Frischgasfluß auf 10 l/min erhöht, die maschinelle Beatmungseinstellung bis zum Aufwachen unverändert belassen. Die Aufwachzeiten wurden ohne Stimulation des Patienten ermittelt. Zur Überprüfung des wieder erlangten Wachzustands wurde der Patient aufgefordert, seinen Namen zu nennen.

Im Aufwachraum erhielten die Patienten Piritramid (Dipidolor®) nach Bedarf und wurden schmerzfrei bei stabiler Hämodynamik auf ihre Station verlegt.

Am 1. und 3. postoperativen Tag wurden alle Patienten bezüglich des postoperativen Befindens (Übelkeit, Erbrechen) und intraoperativer Wachheit befragt.

2.8 Datensammlung

Aufgezeichnet wurden alle Vitalparameter wie Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung des Blutes und endtidale CO₂-Konzentration, die AAI- und BIS-Werte, die endtidale Desfluran-Konzentration und die Remifentanyl-Dosis. Alle Parameter wurden in der Einleitungs- und Ausleitungsphase in 1-Minuten-Intervallen dokumentiert, zwischen Intubation und Operationsende in 5-Minuten-Intervallen.

Im Aufwachraum erfolgte die Datensammlung alle 10 Minuten. Sekundengenaue Protokolle über Aufwachzeit, Extubation, Namensnennung sowie minutengenaue Protokolle über Verlegung in den Aufwachraum und Entlassung wurden erstellt. Alle gegebenen Pharmaka wurden quantitativ protokolliert.

2.9 Anästhesie und Operationsdauer

Als Operationsdauer wurde die Zeit von Hautschnitt bis zur letzten Hautnaht definiert. Die tatsächliche Narkosedauer wird durch die Zeit verlängert, die für den Transport in den Operationssaal nach der Einleitung, die Desinfizierung, Lagerung und Vorbereitung des Patienten benötigt wird.

Für die Berechnung des Substanzverbrauchs wurden spezielle Grenzen definiert, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Der Verbrauch wurde jeweils „intraoperativ“ und „gesamt“ betrachtet. Die Definition für „intraoperativ“ lautet: Zeitraum zwischen

Hautschnitt und letzter Hautnaht. Mit „gesamt“ ist der Verbrauch von der Intubation bis zur Beendigung der Anästhetikazufuhr am Ende der Operation definiert.

2.10 Statistik

Alle in dieser Studie erhobenen Daten wurden mittels Microsoft Excel XP[®] dokumentiert und ausgewertet. Für die Varianzanalyse (ANOVA), die Korrelationsberechnung und die Chi-Quadrat-Tests kamen die serienmäßig verfügbaren Excel-Analysefunktionen zum Einsatz. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgesetzt und ist überall angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Datenverteilung

Von ursprünglich 45 Teilnehmern musste ein Patient in der BIS-Gruppe wegen technisch fehlerhafter Datenerfassung nachträglich ausgeschlossen werden.

Unter den 44 eingeschlossenen Patienten befanden sich 19 Frauen und 25 Männer (43,2% bzw. 56,8%). Das Alter der Patienten lag zwischen 21 und 79 Jahren ($52,4 \pm 13,9$; Mittelwert \pm Standardabweichung). Das Gewicht der Patienten lag zwischen 50 und 115 kg ($76,5 \pm 13,6$). Die Körpergröße der Patienten lag zwischen 158 und 193 cm ($173,1 \pm 8,8$). Die OP-Dauer betrug zwischen 12 und 285 min ($82,4 \pm 55,1$).

Entsprechend der Risikoklassifizierung der American Society of Anesthesiologists (ASA) wurden 19 Patienten der Klasse ASA I und 25 Patienten der Klasse ASA II zugeordnet. Eine detaillierte demographische Datenverteilung in den einzelnen Gruppen ist aus Tabelle 2 ersichtlich. Die operativen Eingriffe sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Die beschriebenen Merkmale unterschieden sich in den drei Gruppen nicht statistisch signifikant voneinander (alle $p > 0,05$ und beide $X^2 < 5,99$ bei 2 Freiheitsgraden).

Tabelle 2: Demographische Patientendaten

	AAI-G	BIS-G	KG	p	X ²	gesamt
Alter [Jahre]	53,3 \pm 12,5	51,4 \pm 15,6	52,3 \pm 13,4	0,94		52,4 \pm 13,9 (21-79)
Gewicht [kg]	76,3 \pm 12,3	72,9 \pm 14,7	80,2 \pm 12,8	0,37		76,5 \pm 13,6 (50-115)
Körpergröße [cm]	173,1 \pm 9,7	174,1 \pm 8,6	172,3 \pm 7,8	0,88		173,1 \pm 8,8 (158-193)
Op-Dauer [min.]	75,2 \pm 42,1	110,2 \pm 69,1	63,7 \pm 39,3	0,06		82,4 \pm 55,1 (12-285)
Anzahl [♀/♂]	6 / 9	6 / 8	7 / 8		0,14	19 / 25
ASA-Klasse [I/II]	7 / 8	6 / 8	6 / 9		0,14	19 / 25

Angaben: Mittelwert \pm Standardabweichung (Signifikanzniveau bei $p < 0,05$; verwendeter statistischer Test: ANOVA bzw. Chi-Quadrat-Test mit Signifikanzniveau bei $X^2 > 5,99$ bei 2 Freiheitsgraden); in Klammern (Minimum - Maximum); AAI-G = AAI-Gruppe; BIS-G = BIS-Gruppe, KG = Kontrollgruppe; ♀ = Frauen; ♂ = Männer.

Tabelle 3: Operative Eingriffe

Eingriff	Anzahl
Metallentfernung	7
Inguinale Hernienreparation	7
Wundrevision oder Sekundärnaht	7
Osteosynthese	6
Urologischer Eingriff	5
Hauttransplantation (mesh graft)	4
Lymphadenektomie	4
Cholecystektomie	3
Schilddrüsenresektion	1
Gesamt	44

3.2 Anteil der AAI- und BIS-Werte im Zielbereich

Die Tabelle 4 zeigt die durchschnittlich gemessenen AAI- und BIS-Werte in den drei Gruppen.

In der AAI-Gruppe, die nach dem AAI gesteuert wurde, betrug der durchschnittliche AAI-Wert $22,3 \pm 17,8$ (Mittelwert \pm Standardabweichung). Der durchschnittliche BIS-Wert betrug in dieser Gruppe $51,1 \pm 13,0$.

In der BIS-Gruppe, die nach dem BIS gesteuert wurde, betrug der durchschnittliche AAI-Wert $19,4 \pm 16,4$. Der durchschnittliche BIS-Wert betrug in dieser Gruppe $49,3 \pm 9,5$.

In der Kontrollgruppe, die nur nach klinischen Parametern gesteuert wurde, betrug der durchschnittliche AAI-Wert $19,0 \pm 16,4$. Der durchschnittliche BIS-Wert betrug in dieser Gruppe $43,1 \pm 12,9$.

Der durchschnittliche AAI-Wert lag nur in der AAI-Gruppe im Zielbereich von 20 bis 30. In den beiden anderen Gruppen lag der durchschnittliche AAI-Wert unterhalb des Zielbereichs. Im Gegensatz dazu lag der durchschnittliche BIS-Wert in allen Gruppen im Zielbereich von 40 bis 60. Die Verteilung der AAI-Werte unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die BIS-Werte in der AAI- und BIS-Gruppe waren signifikant höher gegenüber der Kontrollgruppe.

Tabelle 4: Durchschnittliche AAI- und BIS-Werte

	Zielbereich	AAI-Gruppe	BIS-Gruppe	Kontrollgruppe	p
AAI-Wert	20-30	22,3±17,8	19,4±16,2	19,0±16,4	0,058
BIS-Wert	40-60	51,1±13,0*	49,3±9,5*	43,1±12,9	<0,001 *

Angaben: Mittelwert±Standardabweichung (Signifikanzniveau bei $p < 0,05$; verwendeter statistischer Test: ANOVA); *signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Tabelle 5 zeigt, wie viel Prozent aller gemessenen AAI- bzw. BIS-Werte in den drei Gruppen im Zielbereich und wie viel außerhalb des Zielbereiches lagen. Die Abbildung 3 bis Abbildung 8 geben diese Verteilung graphisch für die einzelnen Gruppen und Indices wieder.

Insgesamt lagen deutlich mehr BIS-Werte im BIS-Zielbereich als AAI-Werte im AAI-Zielbereich. Dieses traf auch für die AAI-gesteuerte Gruppe zu.

In der AAI-Gruppe lagen 28,9% aller AAI-Werte im gewünschten AAI-Wertebereich. 58,6% der BIS-Werte lagen in dieser Gruppe im BIS-Zielbereich.

In der BIS-Gruppe lagen 21,1% aller AAI-Werte im gewünschten AAI-Wertebereich. 77,6% der BIS-Werte lagen in dieser Gruppe im BIS-Zielbereich.

In der Kontrollgruppe lagen 17,1% aller AAI im gewünschten AAI-Wertebereich. 50,3% der BIS-Werte lagen in dieser Gruppe im BIS-Zielbereich.

Tabelle 5: Anteile der AAI- und BIS-Werte

		AAI-Gruppe	BIS-Gruppe	Kontrollgruppe
AAI-Wert	größer 30	12,7	10,5	9,6
	20 bis 30	28,9	21,1	17,1
	kleiner 20	58,4	68,4	73,3
BIS-Wert	größer 60	23,5	10,3	10,2
	40 bis 60	58,6	77,6	50,3
	kleiner 40	17,8	12,1	39,5

Alle Angaben in Prozent [%]; Zielbereiche **fett** hervorgehoben.

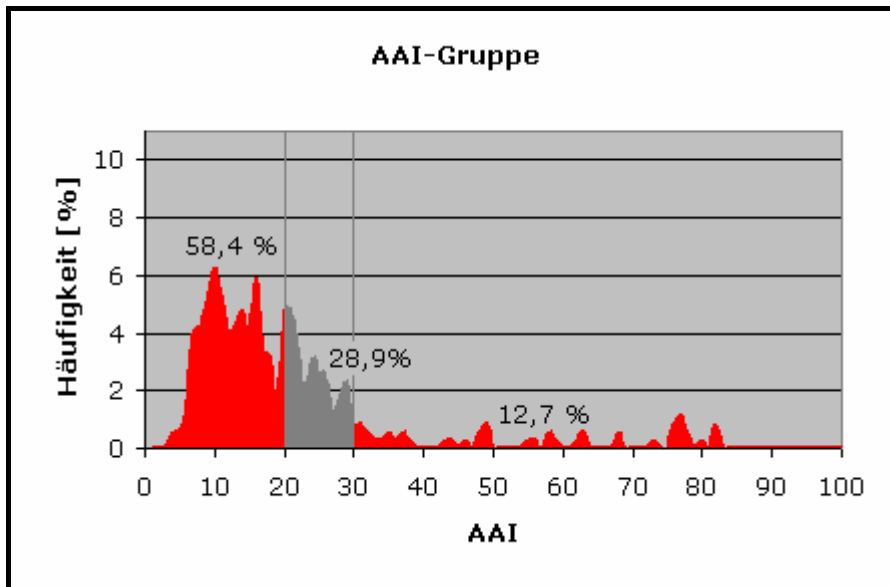


Abbildung 3: AAI-Werte in der AAI-Gruppe

Häufigkeitsverteilung aller intraoperativer AAI-Werte in der AAI-Gruppe. Der Anteil der AAI-Werte im Zielbereich 20 bis 30 ist grau hervorgehoben und bereits aufsummiert.

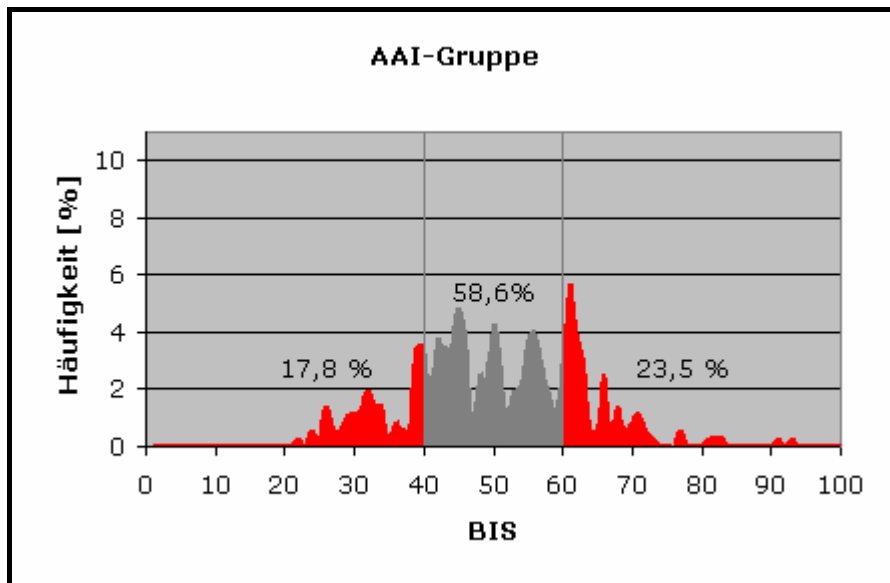


Abbildung 4: BIS-Werte in der AAI-Gruppe

Häufigkeitsverteilung aller intraoperativer BIS-Werte in der AAI-Gruppe. Der Anteil der BIS-Werte im Zielbereich 40 bis 60 ist grau hervorgehoben und bereits aufsummiert.

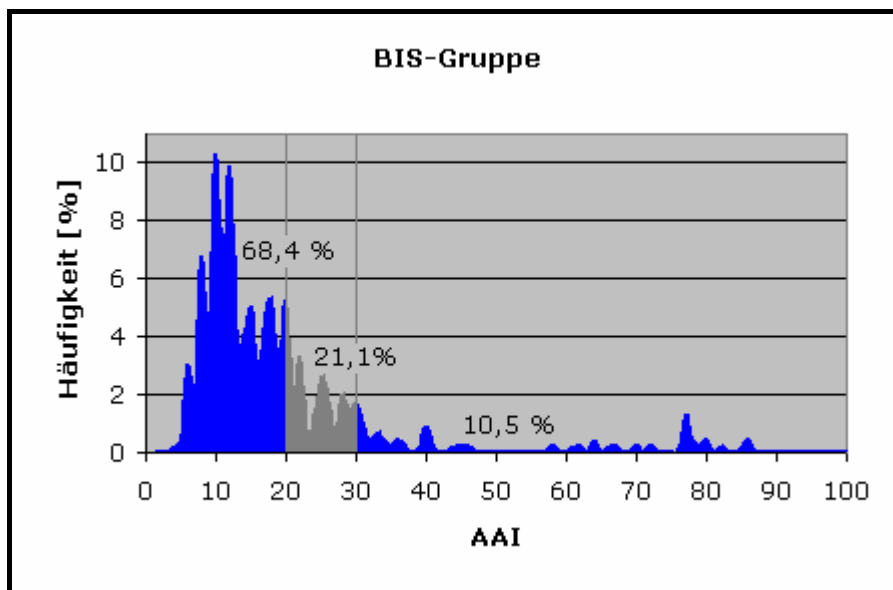


Abbildung 5: AAI-Werte in der BIS-Gruppe

Häufigkeitsverteilung aller intraoperativer AAI-Werte in der BIS-Gruppe. Der Anteil der AAI-Werte im Zielbereich 20 bis 30 ist grau hervorgehoben und bereits aufsummiert.

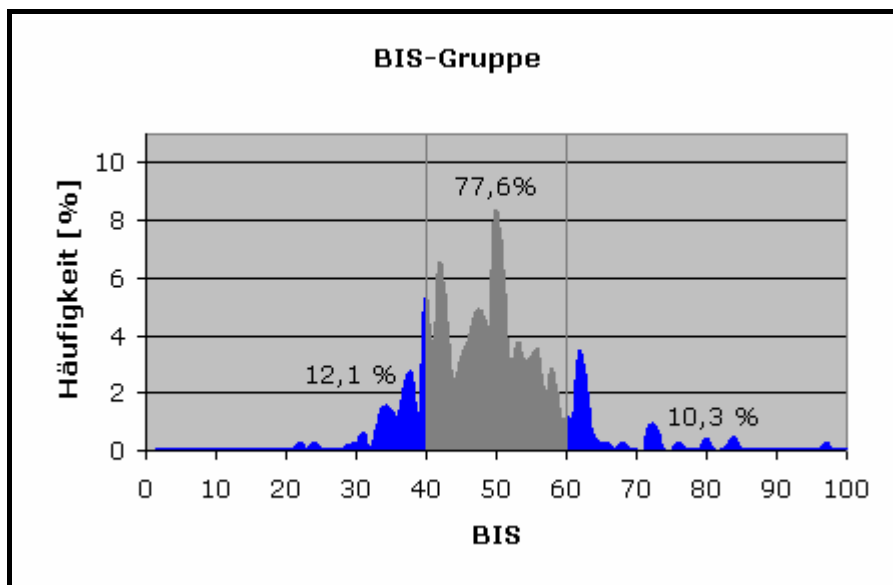


Abbildung 6: BIS-Werte in der BIS-Gruppe

Häufigkeitsverteilung aller intraoperativer BIS-Werte in der BIS-Gruppe. Der Anteil der BIS-Werte im Zielbereich 40 bis 60 ist grau hervorgehoben und bereits aufsummiert.

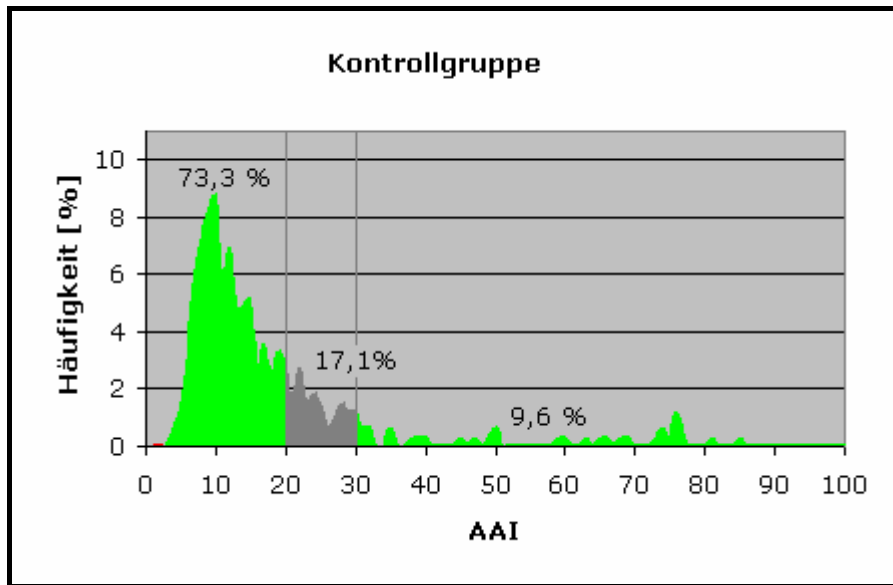


Abbildung 7: AAI-Werte in der Kontrollgruppe

Häufigkeitsverteilung aller intraoperativer AAI-Werte in der Kontrollgruppe. Der Anteil der AAI-Werte im Zielbereich 20 bis 30 ist grau hervorgehoben und bereits aufsummiert.

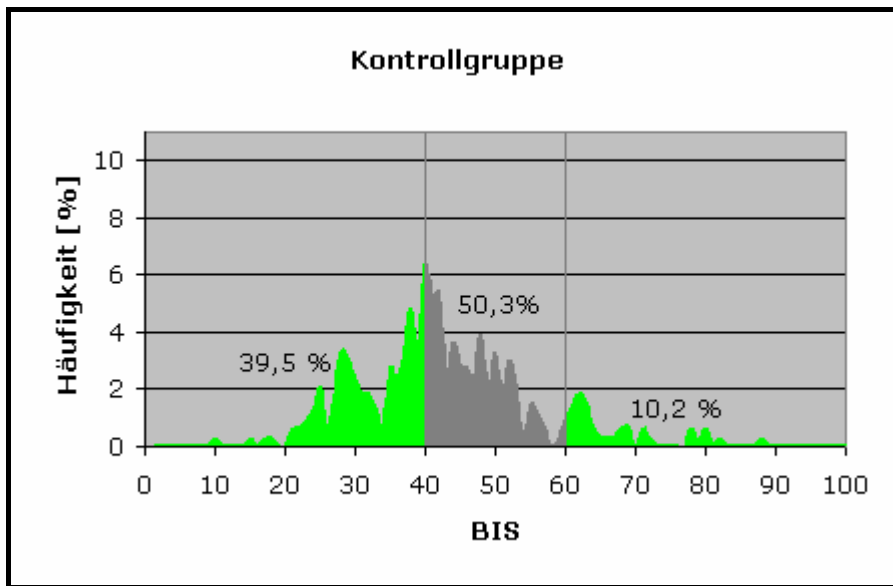


Abbildung 8: BIS-Werte in der Kontrollgruppe

Häufigkeitsverteilung aller intraoperativer BIS-Werte in der Kontrollgruppe. Der Anteil der BIS-Werte im Zielbereich 40 bis 60 ist grau hervorgehoben und bereits aufsummiert.

3.3 Korrelation zwischen AAI und BIS

Die Analyse der linearen Korrelation für jeweils einen Patienten ergab Korrelationskoeffizienten zwischen 0,275 und 0,931 mit einem Mittelwert (\pm Standardabweichung) von $0,664 \pm 0,157$. Die Abbildung 9 gibt eine graphische Übersicht dieser Verteilung wider.

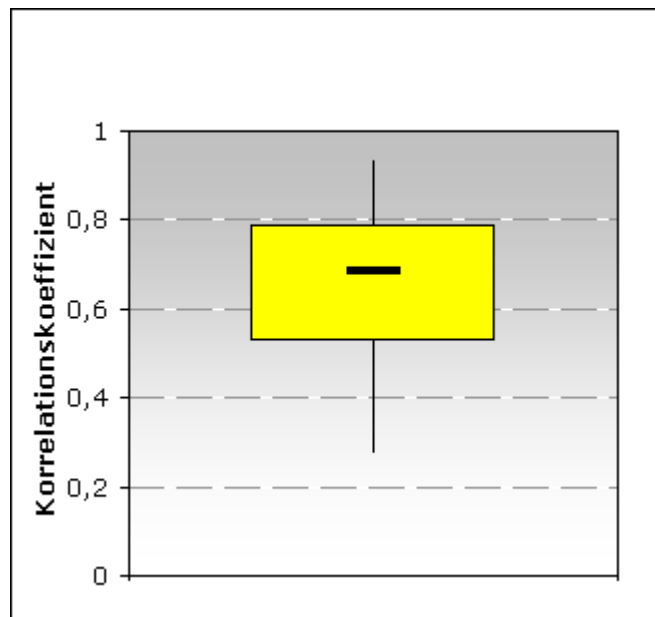


Abbildung 9: Verteilung der Korrelationskoeffizienten im Boxplot.

Dargestellt ist die Verteilung der linearen Korrelationskoeffizienten in unserer Studie, die für alle 44 Patienten einzeln berechnet wurden. Die untere und obere Begrenzung des gelben Blocks repräsentiert die beiden 25%- bzw. 75%-Quantile, der Querbalken den Median, die vertikale Linie tangiert das Minimum und das Maximum.

3.4 Anästhetikaverbrauch

In der Tabelle 6 ist der durchschnittliche Verbrauch an Remifentanyl und Piritramid sowie die durchschnittliche endtidale Desflurankonzentration in den drei Gruppen zusammengefasst.

Die AAI-Gruppe hatte im Durchschnitt mit $3,04 \pm 0,47$ Vol% die höchste gesamte endtidale Desflurankonzentration (Mittelwert \pm Standardabweichung). Die durchschnittliche intraoperative endtidale Desflurankonzentration betrug in dieser Gruppe $3,17 \pm 0,52$ Vol%.

Die BIS-Gruppe hatte im Durchschnitt mit $2,81 \pm 0,47$ Vol% die geringste gesamte endtidale Desflurankonzentration. In dieser Gruppe war auch die intraoperative endtidale Desflurankonzentration von $3,04 \pm 0,55$ Vol% am geringsten von allen drei Gruppen.

Die Kontrollgruppe hatte im Durchschnitt mit $3,33 \pm 0,53$ Vol% die höchsten intraoperativen endtidalen Desflurankonzentrationen. Die durchschnittliche gesamte endtidale Desflurankonzentration betrug $2,96 \pm 0,50$ Vol%. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Der Remifentanil-Verbrauch war in allen drei Gruppen nahezu gleich. Der intraoperative Remifentanil-Verbrauch betrug durchschnittlich $0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und der gesamte Remifentanil-Verbrauch durchschnittlich $0,13 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Die Tabelle 6 gibt darüber eine detaillierte Übersicht. Alle Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Die postoperative Schmerztherapie mit Piritramid (Dipidorol®) erforderte die höchsten Dosen in der AAI-Gruppe mit durchschnittlich $5,17 \pm 4,02$ mg, die niedrigsten Dosen in der Kontrollgruppe mit $3,47 \pm 3,95$ mg. In der BIS-Gruppe betrug der durchschnittliche Piritramid-Verbrauch $4,32 \pm 3,93$ mg. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 6: Anästhetika-Verbrauch

	AAI-Gruppe	BIS-Gruppe	Kontrollgruppe	p
Desfluran endtidal [vol%]				
intraoperativ	$3,17 \pm 0,52$	$3,04 \pm 0,55$	$3,33 \pm 0,53$	0,38
gesamt	$3,04 \pm 0,47$	$2,81 \pm 0,47$	$2,96 \pm 0,50$	0,47
Remifentanil [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]				
intraoperativ	$0,16 \pm 0,03$	$0,15 \pm 0,05$	$0,14 \pm 0,05$	0,71
gesamt	$0,13 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,04$	$0,12 \pm 0,05$	0,83
Piritramid [mg]	$5,17 \pm 4,02$	$4,32 \pm 3,93$	$3,47 \pm 3,95$	0,53

Angaben: Mittelwert \pm Standardabweichung (Signifikanzniveau bei $p < 0,05$; verwendeter statistischer Test: ANOVA).

3.5 Hämodynamik

Die Tabelle 7 gibt eine Übersicht der hämodynamischen Vitalparameter der drei Gruppen wieder. Die durchschnittliche Herzfrequenz in der AAI-Gruppe betrug $58,3 \pm 6,3 \text{ min}^{-1}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung). In der AAI-Gruppe waren der systolische Blutdruck mit

110,1±9,2 mmHg, der diastolische Blutdruck mit 69,8±8,0 mmHg und der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) mit 83,4±7,7 mmHg am höchsten in den drei Gruppen.

Die BIS-Gruppe zeigte die kleinste durchschnittliche Herzfrequenz in den drei Gruppen von 56,6±10,3 min⁻¹. In dieser Gruppe betrug der systolische Blutdruck 108,7±7,6 mmHg, der diastolische Blutdruck 67,3±5,8 mmHg und der durchschnittliche mittlere arterielle Blutdruck 82,6±8,9 mmHg.

Die Kontrollgruppe zeigte die größte durchschnittliche Herzfrequenz in den drei Gruppen von 62,6±10,3 min⁻¹. In dieser Gruppe waren der systolische Blutdruck mit 103,3±9,7 mmHg, der diastolische Blutdruck mit 65,3±7,3 mmHg und der mittlere arterielle Blutdruck mit 78,2±7,8 mmHg am kleinsten in den drei Gruppen.

Alle Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Tabelle 7: Hämodynamik

	AAI-Gruppe	BIS-Gruppe	Kontrollgruppe	p
Herzfrequenz [min ⁻¹]	58,3±6,3	56,6±6,4	62,6±10,3	0,142
systolischer Blutdruck [mmHg]	110,1±9,2	108,7±7,6	103,3±9,7	0,116
diastolischer Blutdruck [mmHg]	69,8±8,0	67,3±5,8	65,3±7,3	0,247
MAP [mmHg]	83,4±7,7	82,6±8,9	78,2±7,8	0,202

Alle Angaben: Mittelwert±Standardabweichung (Signifikanzniveau bei p<0,05; verwendeter statistischer Test: ANOVA); MAP = mittlerer arterieller Blutdruck.

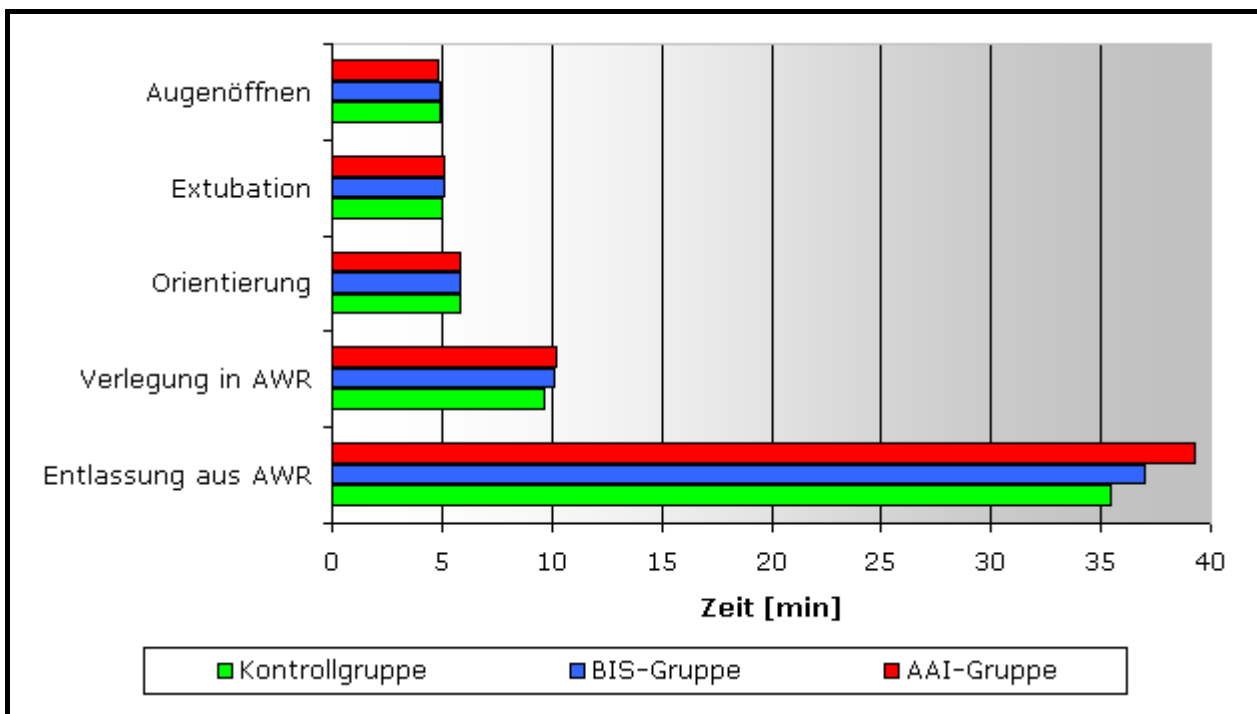
3.6 Aufwachverhalten

Die Aufwachzeiten nach Operationsende, also ab dem Zeitpunkt der letzten Hautnaht und Unterbrechung der Anästhetikazufuhr gemessen, sind in Tabelle 8 wiedergegeben. Zwischen den Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Insgesamt zeigte sich ein ausgesprochen schnelles Aufwachverhalten. So öffneten die Patienten durchschnittlich nach 4,9 Minuten die Augen. Die Extubation folgte durchschnittlich 20 Sekunden später. In allen Gruppen waren die Patienten nach durchschnittlich 5,8 Minuten in der Lage, ihren Vornamen zu nennen. Die Verlegungsfähigkeit vom Operationssaal in den Aufwachraum wurde nach durchschnittlich 10 Minuten, die Verlegungsfähigkeit vom Aufwachraum auf die Station nach durchschnittlich 37 Minuten erreicht.

Tabelle 8: Aufwachzeiten

	AAI-Gruppe	BIS-Gruppe	Kontrollgruppe	p
Augenöffnung	4,8±2,2	4,9±2,8	4,9±1,9	0,93
Extubation	5,1±1,9	5,1±2,8	5,0±1,9	0,90
Namennennung	5,8±1,9	5,8±3,1	5,8±1,9	0,89
Verlegung in AWR	10,2±2,9	10,1±2,9	9,7±2,2	0,78
Entlassung aus AWR	39,3±13,5	35,4±11,4	35,4±10,6	0,59

Alle Angaben: Mittelwert±Standardabweichung in Minuten [min] (Signifikanzniveau bei $p < 0,05$; verwendeter statistischer Test: ANOVA); Nachkommastellen sind dezimal d.h. 0,1 min = 6 Sekunden; AWR = Aufwachraum.

**Abbildung 10: Aufwachverhalten, graphische Gegenüberstellung**

3.7 Postoperative Befragung

Die Befragung am 1. und 3. postoperativen Tag brachte keinen sicheren Hinweis auf eine intraoperative Wachheit in einer der Gruppen. Kein Patient gab postoperative Übelkeit oder Erbrechen an.

4 Diskussion

Seit Beginn der Durchführung von Allgemeinanästhesien versucht man, die Anästhesietiefe zu überwachen und diese auch bedarfsorientiert zu steuern. Eine Narkose ist kein statischer, sondern ein dynamischer Zustand, mit wechselnder Schmerzstimulation, auf die der Körper durch viele Veränderungen, z.B. in der Hämodynamik oder mit Abwehrreflexen reagiert. Die Schwierigkeit einer nach klinischen Kriterien optimal gesteuerten Anästhesietiefe beruht auf der interindividuellen Variabilität des Anästhetikabedarfs, die nur schwer abzuschätzen ist [95].

Da Anästhetika dosisabhängig die elektrische Aktivität des Gehirns beeinflussen, liegt es nahe, diese Veränderungen zu messen. Die daraus erhaltenen Informationen hofft man, für die individuelle Bewertung der Narkosetiefe und damit für eine „massgeschneiderte“ Narkoseführung heranziehen zu können. Aber die Aufzeichnung und die Darstellung dieser elektrischen Aktivität, die sich unter anderem im Elektroenzephalogramm widerspiegelt, sind genauso schwierig wie ihre Interpretation. So stellt eine genaue Auswertung der EEG-Wellen selbst für Geübte einen zeitintensiven Aufwand dar. Dieser Aufwand ist an einem anästhesiologischen Arbeitsplatz nicht praktikabel. Der Fortschritt der Computertechnik erlaubt nicht nur eine einfache Aufzeichnung, sondern auch eine viel schnellere Auswertung des EEG-Signals und macht ihn dadurch direkt im Operationsaal verfügbar.

In der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie wurde die Steuerung standardisierter Allgemeinanästhesien mittels zwei verschiedener Verfahren untersucht, einer automatischen Analyse akustisch evozierter Potentiale und einer automatischen Analyse des spontanen Elektroenzephalogramms.

4.1 Elektroenzephalogramm

Caton konnte bereits um 1875 bei seinen Tierexperimenten am offenen Gehirn von Affen und Kaninchen zwei Phänomene gleichzeitig messen: eine spontane Grundaktivität ohne Stimulation und eine elektrische Aktivitätsänderung bei Unterbrechung von Lichteinfall in das Tierauge. Die Veröffentlichung seiner Ergebnisse [31] zeigte zunächst wenig Resonanz in der Wissenschaft, dabei hatte er sowohl das Ruhe-Enzephalogramm wie auch die evozierten Potentiale entdeckt. Der deutsche Psychiater Berger war der Erste, der um 1920 systematisch diese elektrischen Aktivitäten des Gehirns beim Menschen erforschte und dabei regelmäßige Wellenformen mit einer Frequenz von etwa 10 Hz identifizierte, die er Alpha-Wellen nannte [16]. Schon kurze Zeit später begann die quantitative Erfassung der

hypnotischen Effekte verschiedener Anästhetika auf das zentrale Nervensystem (ZNS), vor allem durch Berger [16], Gibbs et al. [61] und Martin et al. [119].

Die im Elektroenzephalogramm an der Schädeloberfläche gemessenen Signale sind die Summe aller erregenden und hemmenden Potentiale der aktiven Hirnstrukturen, besonders der kortikalen Pyramidenzellen. Durch die räumliche Anordnung und die große Anzahl dieser kortikalen Neurone werden die subkortikal generierten Potentiale überlagert und entziehen sich meistens der Registrierung im Standard-EEG. Um ein EEG ableiten zu können, müssen zwei Bedingungen erfüllt sein: zum einen muss eine gerichtete Aktivität der Ströme vorliegen, zum anderen muss der Generator eine messbare Menge davon erzeugen. In der Regel reicht dazu ein Modul von etwa 10000 Pyramidenzellen, die synchron aktiv werden. Diese spontane rhythmische Synchronisation wird durch subkortikale Schrittmacher generiert, die hauptsächlich im Thalamus liegen [140]. Die typischen Formen und Muster des EEG ergeben sich aus der Dipolstruktur der erzeugten Feldpotentiale und der Zytoarchitektur des Kortex.

Das Ergebnis des EEG besteht aus Wellenformen, die durch zwei Basisgrößen charakterisiert sind. Die Amplitude [in μV] ist ein Maß für die Höhe der Schwingung und die Frequenz [in Hz] ein Maß für die Anzahl der Schwingungen pro Sekunde. Die Frequenzen wurden teils geschichtlich begründet, teils willkürlich in vier festgelegte Bereiche eingeteilt und benannt [Abbildung 11]:

- Alpha (α) 8-13 Hz
- Beta (β) >13 Hz
- Delta (δ) 0,5-4 Hz
- Theta (θ) 4-8 Hz

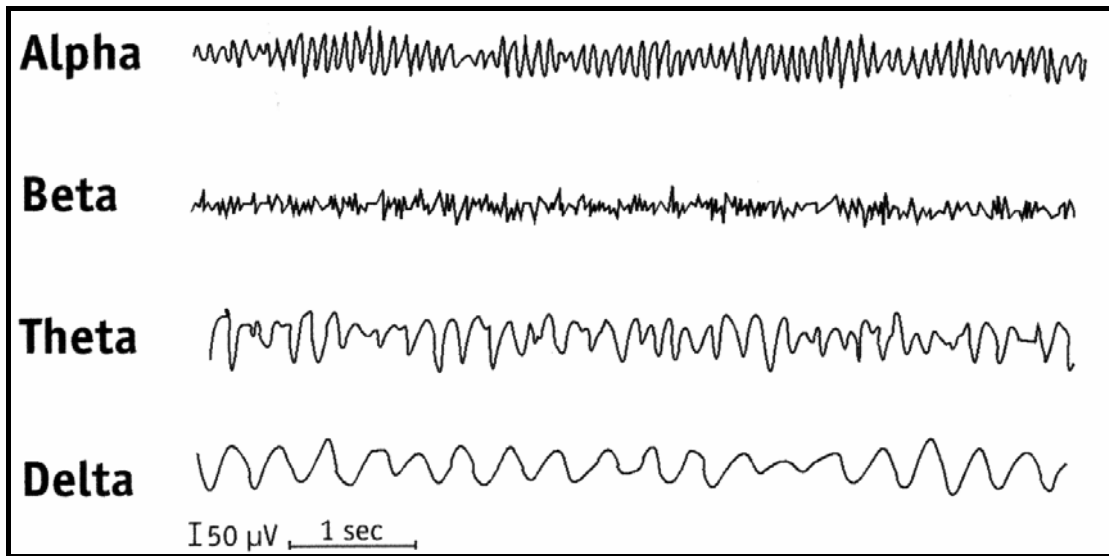


Abbildung 11: Die Wellen des EEG.

Eine vereinfachte Übersicht über die Einteilung der EEG-Wellen nach der Frequenz. Verändert nach [218].

Leitet man bei entspannten, wachen Personen ein EEG ab, so findet man vor allem ein altersabhängiges Mischbild aus hochfrequenter Alpha- und Beta-Aktivität mit niedriger Amplitude (Wach-EEG). Mentale Konzentration und Stress, aber auch geringe Anästhetikakonzentrationen bewirken eine Zunahme des Beta-Anteils und eine Desynchronisation (Exzitationsphase). Eine weitere Zunahme der Anästhetikakonzentrationen führt zu einer Resynchronisation mit einer Verlangsamung der Frequenz über den Theta- in den Delta-Bereich. Dabei steigen die Amplituden wieder (Phase der chirurgischen Narkosetiefe). Bei sehr hohen Dosen sieht man zunehmend isoelektrische Anteile mit kurzen, hochfrequenten Episoden (Burst-Suppression-Muster). Schließlich tritt eine komplette elektrische Inaktivität die sog. „cortical silence“ auf [28, 217]. Alle Stadien sind vollständig reversibel und können in umgekehrter Reihenfolge nach Beendigung der Anästhetikagabe im EEG beobachtet werden. Jedoch kommt es besonders bei der „cortical silence“ oft zu erheblicher Kreislaufinstabilität [217].

4.2 Bispektralindex (BIS)

Die Firma IBM[®] entwickelte eine statistische Methode der Multivarianzanalyse der Ultraschallwellen in der Seismologie und Ozeanographie. Dieses Verfahren wendet die Firma Aspect auf die EEG-Daten an. Dabei liegt dem Verfahren die Fourier-Analyse zugrunde, aus der ein Power- und Phasenspektrum gewonnen wird [145].

In den letzten Jahren unternahm man große Anstrengungen um einen objektiven EEG-Parameter zu erhalten, der eine schnelle und zuverlässige Interpretation der hypnotischen Komponente der Anästhesietiefe erlaubt [28, 162]. Eine der Methoden für die automatische Verarbeitung des EEG-Signals ist die Fast Fourier-Transformation (FFT). Nach Fourier kann jede periodische Funktion als Summe aus Sinusschwingungen dargestellt werden [Abbildung 12]. Das Roh-EEG-Signal wird als eine Schwingung angesehen, die aus regelmäßigen, als harmonisch bezeichneten Sinuskurven besteht, die sich untereinander in ihrer Frequenz, Amplitude und Phase unterscheiden. Die FFT trennt diese Einzelkurven voneinander und ordnet sie nach diesen Unterschieden. Das Ergebnis ist ein Powerspektrum und ein Phasenspektrum.

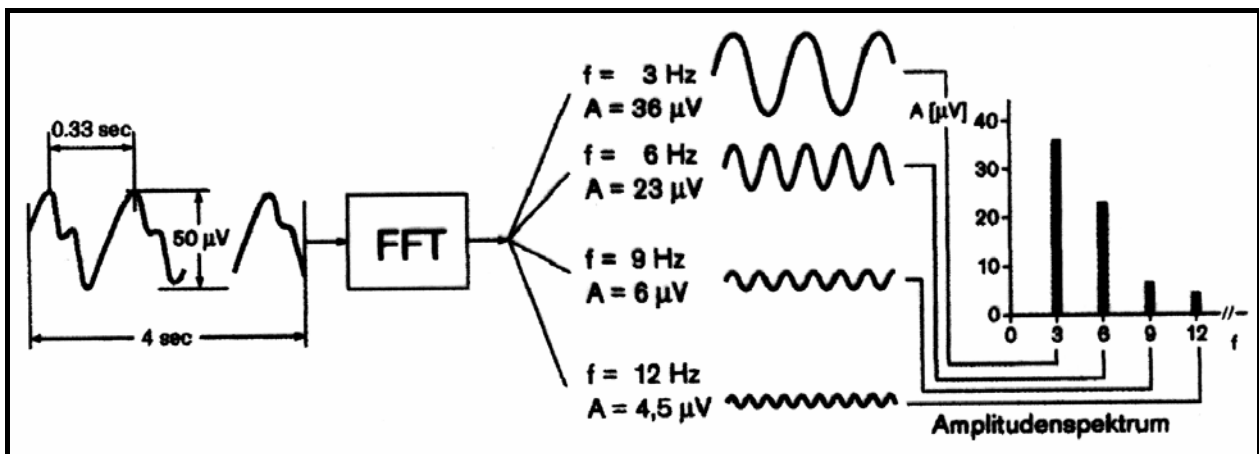


Abbildung 12: Fast Fourier Transformation (FFT).

Die Summenwelle wird in Sinuswellen zerlegt. Das Amplitudenspektrum trennt diese nach der Frequenz und stellt die jeweils dazugehörige Amplitudengröße dar. Entnommen aus [152].

Das Powerspektrum gibt den jeweiligen Energieanteil der einzelnen Frequenzbereiche am Gesamtenergieanteil des Rohsignals wider. Graphisch wird dabei das Amplitudenquadrat, welches bei allen linearen Systemen eines Signals (mechanische Welle, elektromagnetische Welle usw.) proportional zu dessen Energie ist, gegen die Frequenz aufgetragen [Abbildung 13]. Schwilden führte das Powerspektrum 1980 als Indikator des Narkosezustands ein [184].

Das Phasenspektrum ist eine Auftragung von Phasenwinkel versus Frequenz. Der Phasenwinkel ist ein Maß für den Gangunterschied zwischen Wellen und insofern wichtig, als

er Einfluss darauf nimmt, wie sich Wellen auslöschen oder verstärken. Es wurde jedoch lange Zeit als „uninteressant“ betrachtet [27].

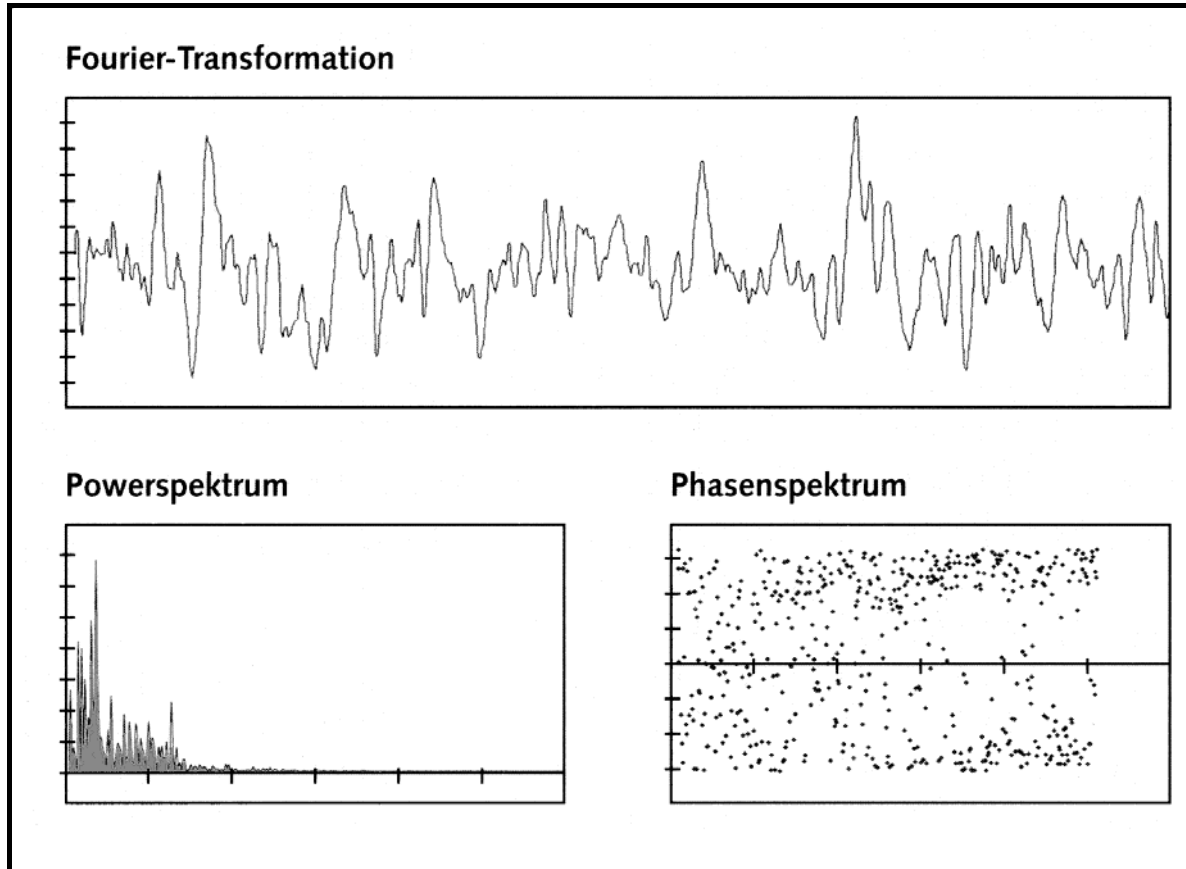


Abbildung 13: Power- und Phasenspektrum.

Die FFT berechnet aus dem Roh-EEG (oben) ein Powerspektrum (unten links: $\text{Power} = [\text{Amplitude}]^2$ versus Frequenz) und ein Phasenspektrum (unten rechts: Phasenwinkel versus Frequenz). Verändert nach [27].

Der Bispektralindex verwendet Informationen beider Spektren und damit auch die in anderen Verfahren vernachlässigte Beziehung der Phasenwinkel zueinander. Die Phasenunterschiede werden in einem getrennten Modul auf ihre Synchronisation hin untersucht [Abbildung 14]. Zusätzlich beinhaltet der Index eine Artefaktanalyse und verschiedene Module zur Erkennung von Beta-EEG-Mustern und der Anteile der Burst-Suppression-Aktivität (burst-suppression-ratio, BSR). Die genaue Zusammensetzung des Algorithmus und die Gewichtung, mit der die Ergebnisse der einzelnen Module in den endgültigen BIS hineinfließen, werden von der Firma Aspect unter Verschluss gehalten.

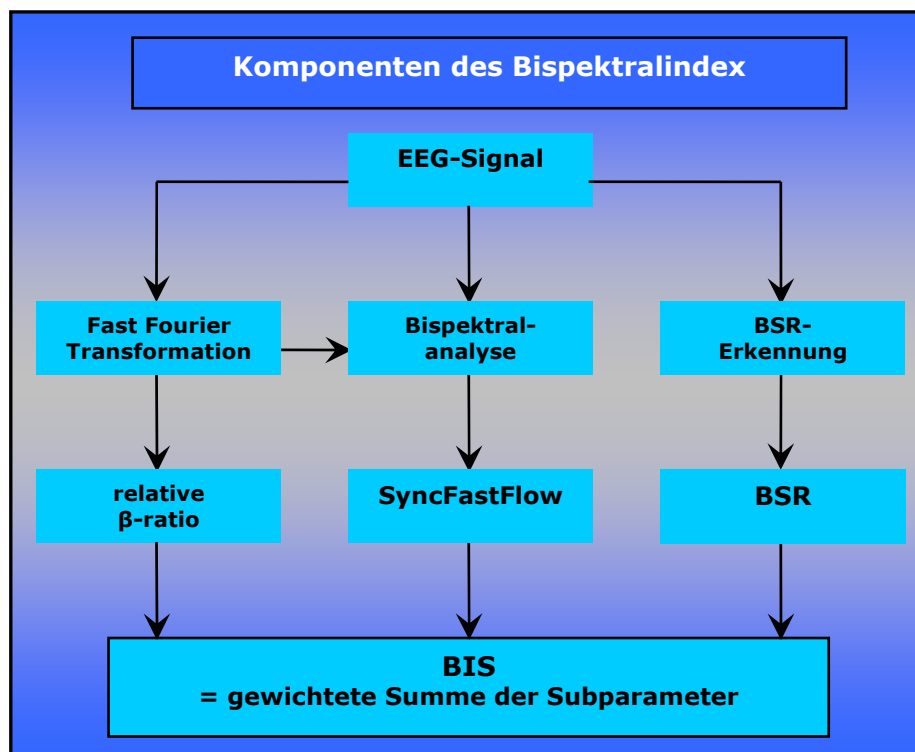


Abbildung 14: Komponenten des Bispektralindex.

Die vermutete Arbeitsweise des Algorithmus, der den Bispektralindex errechnet, schematisch dargestellt. Verändert nach [27].

Bisher konnte nur der Algorithmus für BIS-Werte zwischen 0 und 30 entschlüsselt werden [21]. Dabei stellte man fest, dass die Spektralanalyse, die in diesem Bereich relevante Ergebnisse zeigt [128], nicht in den BIS einfließt und die Berechnung nach der Formel $BIS = 50 - (\text{burst-suppression-ratio in } \%) / 2$ erfolgt.

Der BIS ist eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100, wobei 100 ein Zustand völliger Wachheit und 0 die cortical silence charakterisiert. Die genaue Verteilung der Bewusstseinszustände entnimmt man der Abbildung 15.



Abbildung 15: Einteilung der BIS-Skala

Die Unterteilung der BIS-Skala in die für Anästhesie wichtigen Bereiche. Erstellt nach Angaben des Herstellers [7].

Der BIS ist wohl der in letzter Zeit am besten evaluierte Parameter. Bei Patienten in Ruhe zeigt der BIS eine geringe intra- und interindividuelle Varianz [17], und in der Exzitationsphase gewährleistet der Beta-Filter einen kontinuierlichen Abfall des BIS-Wertes [27]. In der chirurgischen Narkosetiefe korreliert der BIS-Wert sehr gut mit den effektiven Desfluran-Kompartiment-Konzentrationen, fast so gut wie die Spektrale Eckfrequenz (SEF_{95}) und die approximale Entropie [24]. Deutliche Schwächen liegen beim Auftreten von Burst-Suppression-Anteilen vor. Bis zu einer BSR unter 40% reagiert der BIS nicht mit einer entsprechenden Abnahme, bei BSR oberhalb 40% korreliert der BIS linear ($r=-1$) mit der BSR ohne jegliche Varianz.

Zahlreiche Publikationen belegen eine enge Beziehung zwischen dem BIS und verschiedenen Sedierungsscores, intraoperativer Patientenbewegung und Verlust bzw. Wiedererlangung des Bewusstseins [58, 82, 101]. Der BIS korreliert gut mit dem Sedierungsgrad, der von den Inhalationsanästhetika Isofluran [62, 107, 188] und Sevofluran [81], sowie von Propofol [43, 62, 73, 86, 101] und Midazolam [62, 107] hervorgerufen wird.

Bisher konnte jedoch kein scharfer BIS-Schwellenwert gefunden werden, der klar zwischen Vorhandensein und Verlust des Bewusstseins diskriminiert, vielmehr gibt es einen Überlappungsbereich, der zu unterschiedlichen Empfehlungen führte. So empfahlen Kerssens et al. [87] für die intraoperative Phase den BIS-Bereich zwischen 40 und 60, in dem sie keine Hinweise auf zerebrale Informationsverarbeitung oder Erinnerungsbildung finden konnten. Lubke et al.[111] belegten aber auch in diesem Bereich eine Verarbeitung von akustischen Informationen.

Wie bereits beschrieben, verändern viele Grunderkrankungen die Hämodynamik und erschweren zusätzlich eine stabile Narkoseführung. Besonders bei Patienten mit linksventrikulärer Insuffizienz [100], Hypothyreose [88] und Karzinoidsyndrom [30] ermöglichten die zusätzlichen Informationen des BIS über den Anästhetikaeffekt eine sicherere Narkoseführung. Johannsen konnte den BIS-Wert in eine Matrix mit klinischen Messwerten integrieren und erreichte damit eine zuverlässige Entscheidungshilfe für die Narkoseführung [76]. Mavoungu et al. entwarfen eine ähnliche Matrix zum Management von intraoperativer Hypertension während laparoskopischer Operationen [121].

Trotz aller Module und Filter ist der BIS dennoch empfindlich gegen starke Artefakte, wie sie durch hohe EMG- oder Burst-Suppression-Aktivität [22] und Herzschrittmacher [57] erzeugt werden. Die hypnotischen Effekte von Ketamin [125, 149, 199] und Lachgas [12, 137] werden ebenfalls nicht richtig vom BIS erfasst.

Die Firma Aspect Medical Systems brachte 1996 mit dem A-1000™ den ersten BIS-Monitor für den kommerziellen Einsatz auf den Markt. Mittlerweile erlebte das Gerät mehrere Hardware- und Softwareupdates und ist seit dem Jahr 2000 als A-2000™ in der neuesten XP-Version verfügbar [Abbildung 16]. Das Kürzel „XP“ steht für „extended performance“, die sich durch verbesserten Berechnungsalgorithmus und einfachere Möglichkeiten der Ableitung auszeichnen soll. Die Ableitung erfolgt mit Hilfe eines speziellen Sensors mit integrierten Elektroden, der auf die Stirn des Patienten geklebt wird [Abbildung 1]. Es sind in der Zwischenzeit 4 verschiedene Modelle des Sensors verfügbar [Abbildung 17]. So wurde beispielsweise die „quatro“-Variante um eine EMG-Elektrode erweitert, die für die Registrierung von EMG-Signalen und anderen Artefakten zuständig ist. Der „extend“-Sensor besitzt neue, besser klebende Elektroden [7].



Abbildung 16: Der A-2000™ XP Monitor.

Ansicht des BIS-Monitors in der neuesten Version. Herstellerfoto aus der Homepage der Fa. Aspect [www.aspectms.com].



Abbildung 17: BIS-Sensoren.

Alle Versionen der BIS-Sensoren. Abbildung des Herstellers, Fa. Aspect Medical Systems [www.aspectms.com].

Das Gerät verfügt über ein Display [Abbildung 18], auf dem der BIS-Wert und andere gemessene oder berechnete Parameter erscheinen. Diese können zur besseren Übersicht ein- und ausgeblendet werden. Dazu gehören das Roh-EEG, die Signalqualität, ein EMG-Balkendiagramm, die burst suppression ratio sowie eine Trendübersicht der BIS-Werte über 1 Stunde. Sie kann auch wahlweise durch das Powerspektrum mit der Spektralen Eckfrequenz ersetzt werden.

Zusätzlich kann das Gerät verschiedene Systemtests durchführen und besitzt einen Datenspeicher für 11-12 Stunden und eine Schnittstelle für die PC-Verbindung.

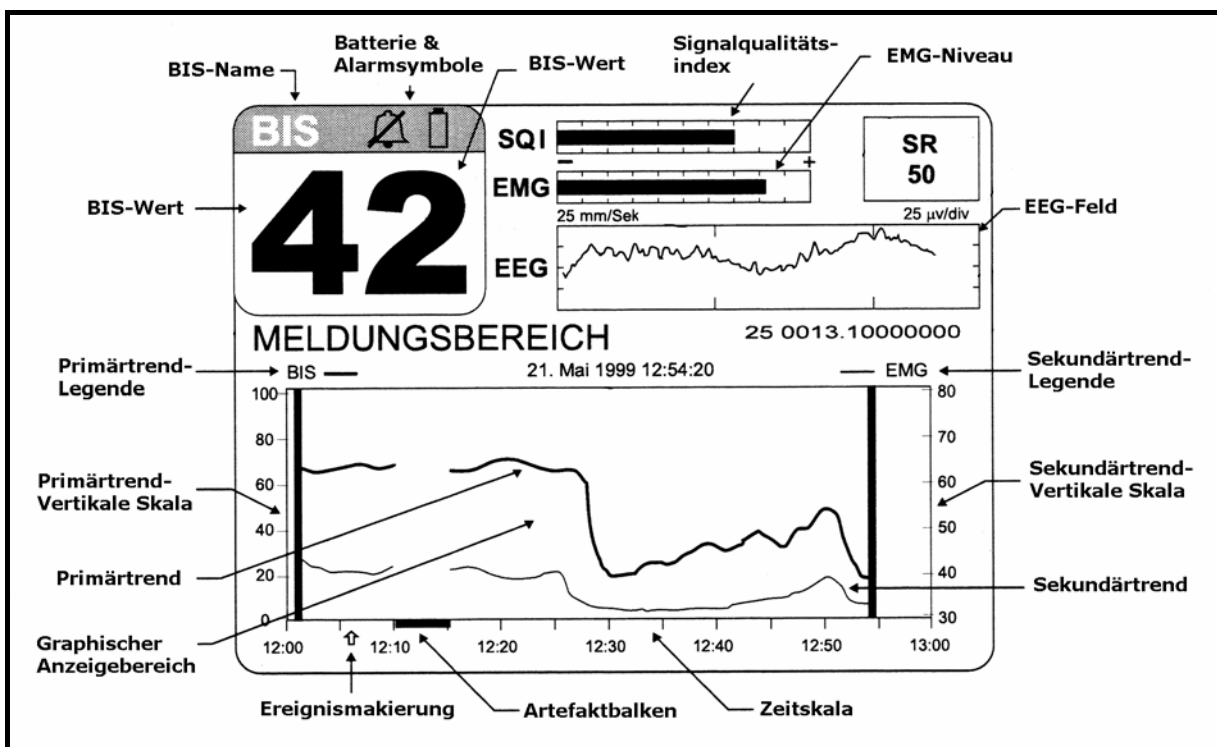


Abbildung 18: A-2000™ XP Anzeige

Ein Überblick zu der Anzeige des BIS-Monitors. Es handelt sich um eine mögliche Konfiguration, da verschiedene Werte verändert werden können. Verändert nach [7].

4.3 Akustisch evozierte Potentiale

Evozierte Potentiale sind auf sensorische Reize hin abgeleitete Veränderungen der elektrischen Hirnaktivität. Sie repräsentieren die Transmission und die Verarbeitung verschiedener sensorischer Reizmodalitäten durch die peripheren sensorischen Organe und die einzelnen beteiligten Hirnstrukturen. Nach der Modalität kann nach olfaktorisch,

somatosensibel, visuell und akustisch evozierten Potentialen unterschieden werden. Die Umschaltprozesse der Nervenzellen erzeugen im EEG eine Welle mit typischen positiven und negativen Potentialschwankungen, deren Peaks nach Latenzen und Amplituden charakterisiert werden. Welche Strukturen diese Peaks letztendlich generieren, wurde in vielen Experimenten erforscht [123, 155, 194] und von Picton et al. zusammengefasst [135]. Nach einer Übersicht von Dauser und Schwender [38] werden sie traditionell anhand des Zeitpunkts ihres Auftretens nach dem akustischen Stimulus in frühe (0-10 ms), mittellatente (10-50 ms) und späte (50->1000ms) akustisch evozierte Potentiale unterteilt. Die Abbildung 19 gibt eine Übersicht über die Form und Einteilung der akustisch evozierten Potentiale wieder.

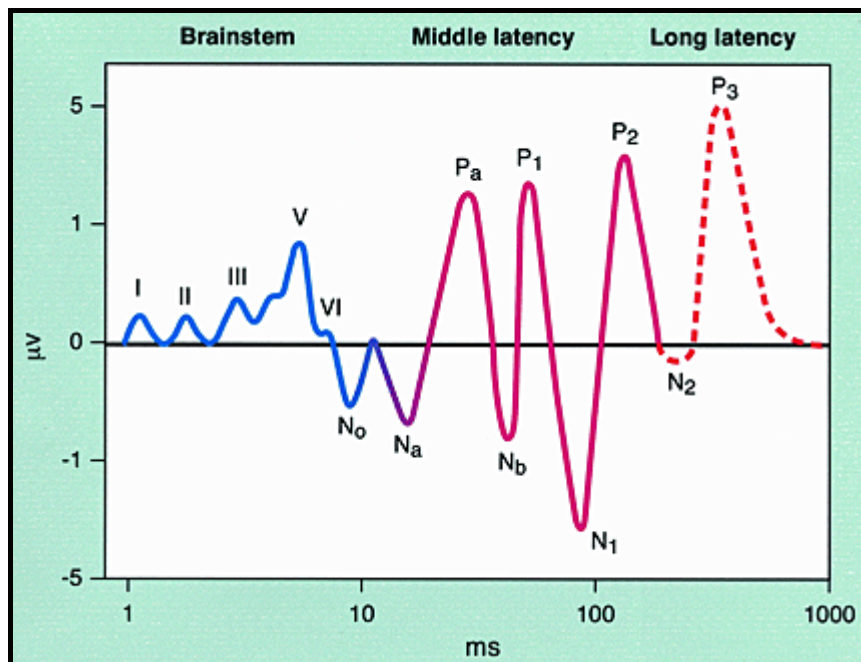


Abbildung 19: Klassische Einteilung der AEP.

Schematische Darstellung eines akustisch evozierten Potentials, das aus dem EEG herausgefiltert und „gereinigt“ wurde. Generatororte: Welle I: Spiralganglion, II: Austritt des N. cochlearis aus dem inneren Gehörgang, III: Ncl. Cochlearis, IV: Olivenkomplex etc. Geändert nach [136].

Die frühen akustisch evozierten Potentiale haben ihre Generatoren in der peripheren Hörbahn und im Hirnstamm, weshalb sie auch als „brainstem auditory evoked potentials“ (BAEP) bezeichnet werden. Sie beweisen die Reiztransduktion und die primäre Transmission auf Hirnstammebene.

Verschiedene, sich zeitlich zum Teil überlagernde Strukturen im Corpus geniculatum mediale und im primären auditiven Kortex des Temporallappens erzeugen die Potentiale

mittlerer Latenz (MLAEP = middle latency AEP). Sie reflektieren die primäre kortikale Reizverarbeitung.

Die späten akustisch evozierten Potentiale (LLAEP = late latency AEP) bilden die neuronale Aktivität der Projektions- und Assoziationsfelder des frontalen Kortex ab. Für die LLAEP konnte gezeigt werden, dass sie eine extreme interindividuelle Variabilität besitzen und bereits bei leichter Sedierung nicht mehr registriert werden können. Im Vergleich dazu sind die BAEP außerordentlich stabil gegenüber verschiedenen Anästhetika und selbst in tiefer Narkose noch ableitbar. Sie eignen sich deshalb besonders zur Verifizierung der korrekten Reizaufnahme [96, 136].

An der Signalerzeugung der MLAEP sind periphere, spinale subkortikale und kortikale Strukturen beteiligt, wodurch mehr Informationen entschlüsselt werden können als beim Spontan-EEG [17]. Aus der Signalkonfiguration können Schäden einzelnen Strukturen zugeordnet werden, wie es heute für die BAEP in der objektiven Audiometrie bereits Standard ist.

Die Amplituden der AEP sind durchschnittlich 1 – 30 μV klein und werden daher vom Spontan-EEG überlagert, was sich mit der strengen lokalen Begrenzung der Generatorstrukturen und der Seltenheit des Ereignisses erklären lässt. Die Überzahl der großflächig verteilten kortikalen Neurone erzeugt mit ihrer Spontanaktivität ein sog. Hintergrundrauschen, von dem die AEP getrennt werden müssen. Es gibt verschiedene Verfahren dieser Filterung.

Die meisten machen sich die Eigenschaft der Induzierbarkeit der AEP zunutze. Dabei werden das EEG synchron zu einem wiederholt angebotenen akustischen Reiz aufgezeichnet [Abbildung 20] und die einzelnen Summenpotentiale durch ein Mittelungsverfahren voneinander subtrahiert [Abbildung 21]. Diese Technik nennt man „moving time average“ (MTA). Je mehr Mittelungsschritte (sweeps) stattfinden, desto genauer wird die berechnete AEP-Welle und desto größer der Rechenaufwand sowie die Verzögerung der Ausgabe [126]. Aus der Abbildung 22 geht hervor, dass erst ab etwa 128 bis 256 sweeps das extrahierte Signal einigermaßen genau ist und weitere Mittelungsschritte keine wesentlichen Qualitätsverbesserungen erzeugen. Aber auch eine noch so sauber herausgefilterte AEP-Welle lässt sich selbst vom erfahrenen Fachmann nur mühsam und zeitintensiv nach ihren Latenzen und Amplituden interpretieren. Am anästhesiologischen Arbeitsplatz im Operationssaal, gerade wenn schnelle Reaktionen gefragt sind, ist es nicht praktikierbar.

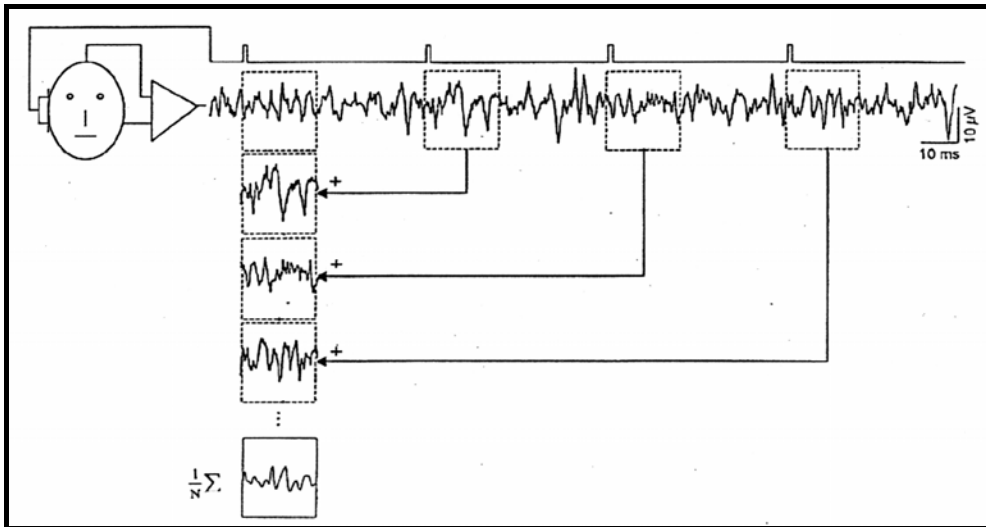


Abbildung 20: Registrierung von AEP.

Mit einem Klicklaut werden die Potentiale akustisch induziert, gehen aber auch im EEG-Gesamtssignal unter. Aus diesem aufgezeichneten Roh-EEG isoliert man diejenigen Signalabschnitte, die unmittelbar nach dem Klicklaut folgen (sog. Signal-getriggerte oder reizsynchrone Aufzeichnung). Aus ihnen kann man dann das eigentliche AEP-Signal herausfiltern. Entnommen und verändert aus [126].

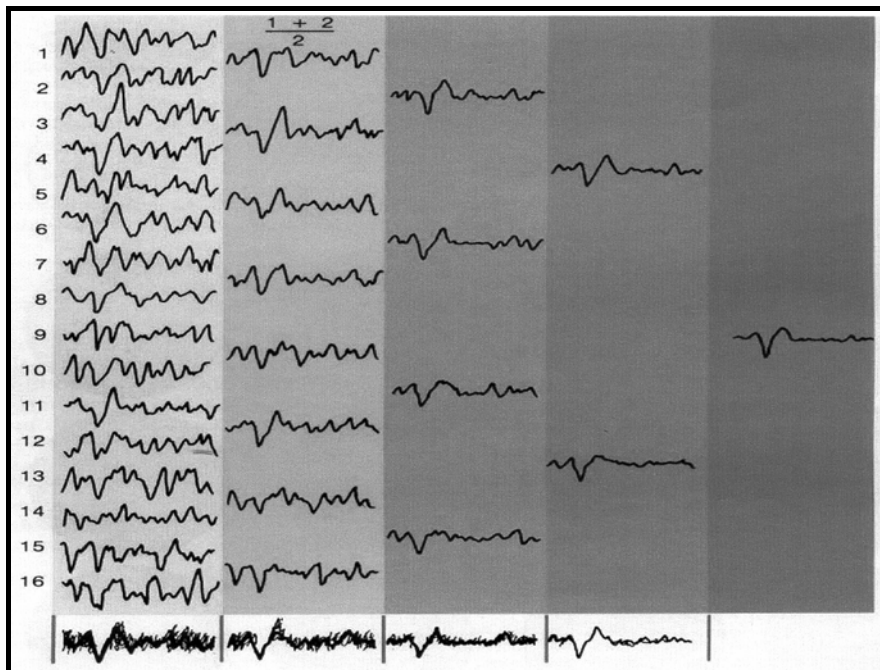


Abbildung 21: Moving Time Average (MTA).

Die getriggert aufgezeichneten EEG-Summenpotentiale werden miteinander verglichen. Aus zwei aufeinanderfolgenden Signalen wird ein Durchschnittssignal berechnet, aus zwei solchen Durchschnittssignalen auf gleiche Weise wieder der Durchschnitt gebildet und so weiter. Dadurch können wiederkehrende konstante Signalanteile aus dem Summen-EEG isoliert werden. Verändert nach [126].

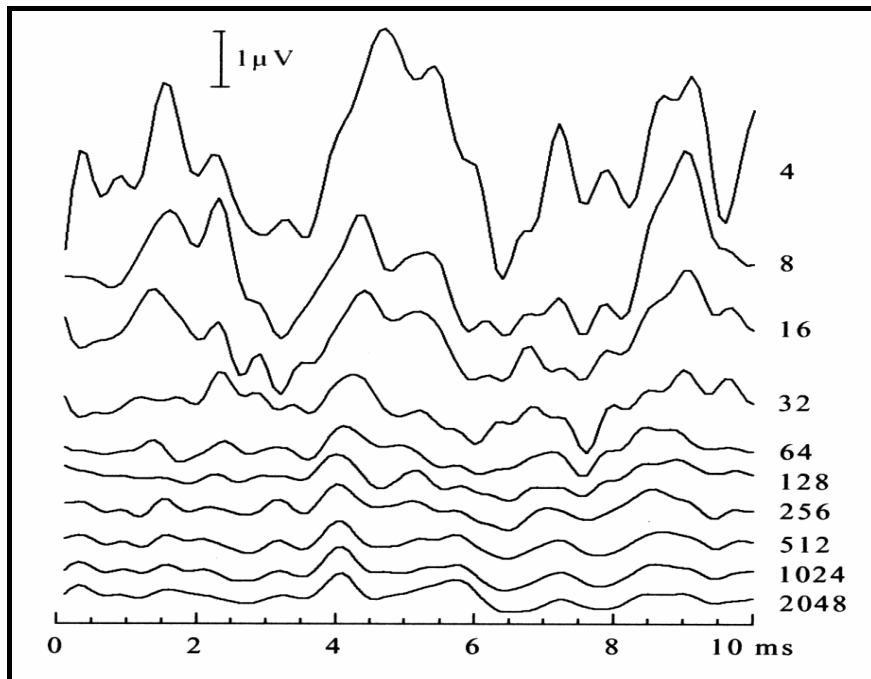


Abbildung 22: Signalqualität bei Moving Time Average (MTA).

Rechts ist die Anzahl der Mittelungsschritte (sweeps) angegeben. Je mehr sweeps stattfinden, desto exakter ist das gefilterte Signal. Entnommen aus [126].

Mantzaridis und Kenny [117] haben 1997 aus den AEP eine numerische Variable berechnet, den „AEP-Index“. Dieser Index reduzierte die Latenzveränderungen der MLAEP-Peaks auf eine Zahl. Als Berechnungsgrundlage diente die Quadratwurzel der absoluten Differenz zwischen zwei nacheinander folgenden AEP-Peaks einer Welle. Die analysierten Wellen hatten eine Länge von 144 ms, ihre Trennung vom EEG erfolgte nach der klassischen MTA mit 256 sweeps. Allein ihre Aufzeichnung dauerte deshalb 36,9 Sekunden (144 ms x 256) und machte diese Methode zur Erfassung schneller AEP-Wechsel, wie sie besonders bei der Ein- und Ausleitung stattfinden, zu träge. Verschiedene andere Verfahren sind entwickelt und wieder aufgegeben worden [13, 49, 68], lediglich das autoregressive Modell mit exogenem Input (ARX) von Jensen et al. [75] konnte sich gut behaupten und findet heute im A-line™ AEP-Monitor kommerzielle Anwendung.

Mehrere Studien bescheinigten den MLAEP eine hohe intra- und interindividuelle Stabilität beim wachen Patienten und ermutigten somit zu weiteren Untersuchungen [135, 204, 205, 206]. Bei den meisten volatilen Anästhetika zeigen die MLAEP eine deutliche Latenzzunahme und Amplitudenverminderung der Peaks in Abhängigkeit von der endtidalen Substanzkonzentration, was Studien mit Halothan und Enfluran [203], Isofluran [69, 116, 129, 158], Sevofluran [171, 200] und Desfluran [39, 172] belegen. Der gleiche Effekt

konnte für intravenöse Anästhetika wie Althesin [205], Thiopental [131], Etomidat [204] und Propofol [206] gefunden werden.

Ein völlig anderes Bild zeigte sich jedoch bei der Verwendung von Benzodiazepinen oder Opioiden, die eine starke analgetische und amnestische Wirkung besitzen. Selbst hohe Dosen von Diazepam [47, 110, 170], Flunitrazepam [170], Midazolam [89, 170, 165] sowie Morphin [176], Fentanyl [110, 176, 167], Alfentanil [176], Sulfentanil [177] und Ketamin [131, 166, 174] waren kaum in der Lage, die Latenzen und Amplituden der MLAEP zu verändern. Wie Thornton et al. zusätzlich herausfanden, modulieren auch die chirurgischen nozizeptiven Reize die MLAEP [203].

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die MLAEP nicht einen dosisabhängigen Substanzeffekt, sondern viel eher den intraoperativen Bewusstseinszustand quantifizieren [38].

Weitere Studien von Thornton [202] und Newton [130] prüften den Effekt von verzögerten Latenzen der MLAEP auf das explizite Erinnerungsvermögen und Reaktionen auf verbale Aufforderungen. Bei deutlich verlängerten Latenzen war eine explizite Erinnerung nicht nachweisbar und keine Reaktion auf Aufforderungen feststellbar. Dabei korrelierte der Wachheitsgrad stärker mit den MLAEP-Parametern als mit der endtidalen Narkosegaskonzentration. Es konnten sogar zuverlässige Schwellenwerte für die Latenzen des Peaks Nb gefunden werden, unterhalb deren Wachheit, Gedächtnis- und motorische Leistungen in bestimmtem Maße noch möglich waren [39, 130, 163].

4.4 A-line™-ARX-Index (AAI)

Die nach der Mittelungstechnik MTA erzeugte AEP-Welle lässt sich zu mühsam und zu zeitintensiv interpretieren, weshalb sie in dieser Form am anästhesiologischen Arbeitsplatz im Operationssaal nicht als Monitoringsystem benutzt werden kann. Jensen et al. [75] führten 1998 ein autoregressives Model mit exogenem Input ein, das eine schnellere Berechnung einer Variable aus dem AEP-Signal erlaubt. Dieses Verfahren wurde von der Firma Danmeter (Odense, DK) in den A-line™ AEP Monitor implementiert, der im Dezember 2000 für kommerzielle Zwecke offiziell eingeführt wurde.

Das Problem der zeitaufwändigen Mittelungstechnik wird durch eine statistische Vorhersage der Wellenform aus bereits aufgezeichneten Verläufen umgangen. Die Methode dazu nennt sich Autoregression. Kennt man die y-Werte einer Welle zum Zeitpunkt t und davor (t-1) sowie die Funktion (F) nach der sich diese Welle ändert, so kann man damit den y-Wert in der Zukunft zum Zeitpunkt t+1 vorhersagen: $y(t+1) \approx F [y(t); y(t-1)]$, entsprechend der Gleichung:

$$y(t) + a_1*y(t-1) + \dots + a_n*y(t-n) = b_1*u(t) + \dots + b_m*u(t-m+1) + e$$

$a_1 \dots a_n$	vorausgesagte Koeffizienten
$b_1 \dots b_m$	aufgezeichnete Koeffizienten
n	Reihenfolgen der vorausgesagten Koeffizienten
m	Reihenfolgen der aufgezeichneten Koeffizienten
y	output – nach 15 bis 25 sweeps mit MTA berechnetes AEP-Signal
u	exogenous input – nach 256 sweeps mit MTA berechnetes AEP-Signal
e	error – Fehler aus dem unvorhersehbaren Teil des inputs

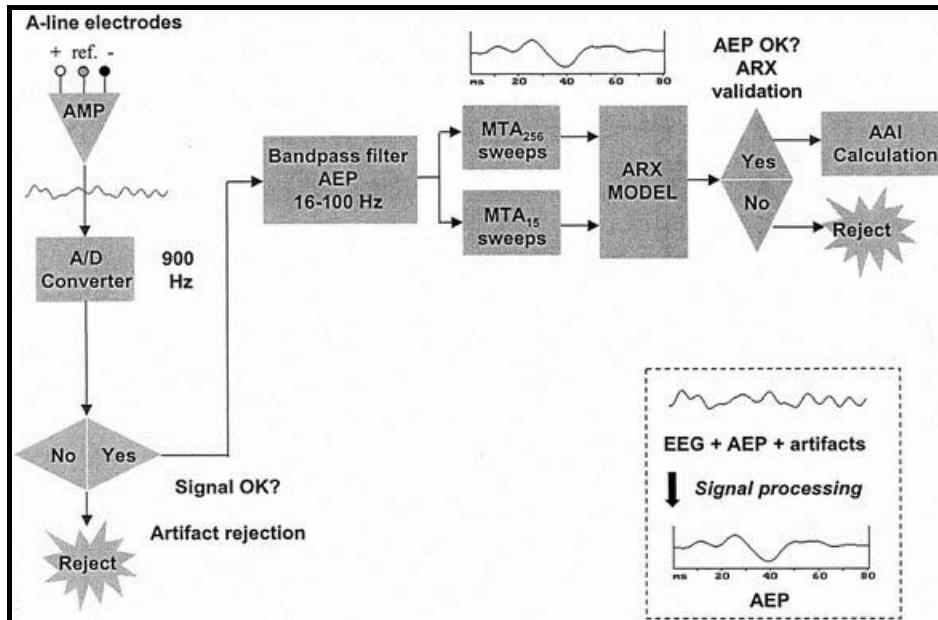


Abbildung 23: ARX-Modell.

Das Roh-EEG Signal durchläuft mehrere Filter bevor daraus nach der MTA-Technik die AEP extrahiert werden. Dabei braucht das ARX-Modul für die AAI-Berechnung nur 15 bis 25 sweeps. Die Qualität wird später mit dem nach 256 sweeps gefilterten Signal verglichen und gegebenenfalls korrigiert. Aus [198].

Die Berechnung des AEP-Signals erfolgt demnach nach 15 bis 25 sweeps; die Dauer des gemessenen Signals beträgt 110 ms, wodurch eine Aufzeichnung theoretisch nach nur 2,8 Sekunden beendet ist. Der Hersteller gibt an, dass die Ausgabe durch den Rechenaufwand nach maximal 6 Sekunden erfolgt [36]. Dabei handelt es sich um eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100, den so genannten A-line™-ARX-Index (AAI). Die Aussagen der ARX-Werte über den Bewusstseinzustand des Patienten sind in der Abbildung

24 wiedergegeben. Capitanio et al. bestätigten in ihren Studien, dass die ARX- gegenüber der MTA-Methode tatsächlich viel schneller ist und ihre Ergebnisse gut mit der klinischen Einschätzung des Sedierungsgrades korrelieren [29].

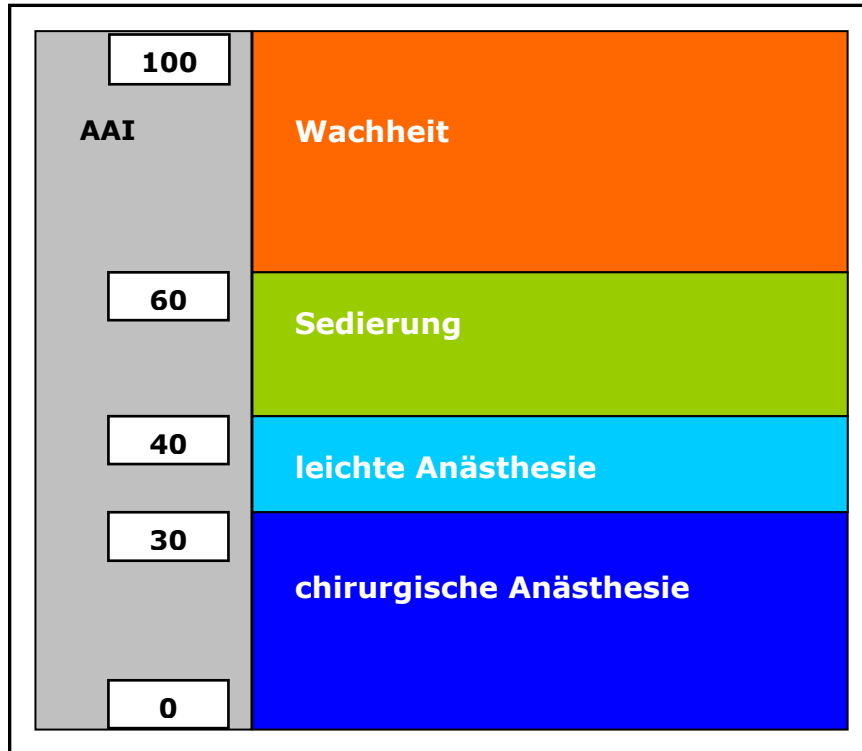


Abbildung 24: Einteilung der AAI-Skala.

Die Unterteilung der AAI-Skala in die für Anästhesie wichtigen Bereiche. Erstellt nach Angaben des Herstellers [36].

Für die Optimierung der Datenberechnung ist dieser AEP-Monitor mit zusätzlichen Modulen ausgestattet. Ein Elektromyogramm (EMG)-Indikator erkennt automatisch die interferierende Muskelaktivität, filtert sie heraus und gibt ihren Anteil auf dem Schirm aus [Abbildung 25]. Das Burst-Suppression-Modul zeigt den isoelektrischen EEG-Anteil der letzten 20 Sekunden auf. Ein Artefakt-Kontroller vergleicht die Ergebnisse der MTA mit der ARX-Analyse und warnt bei zu großen Abweichungen vor Artefakten. Ebenso ist er in der Lage, abnormale elektrische Aktivität vom eigenen Signalverstärker oder von Elektrokoagulatoren und Ähnlichem anzuzeigen. Schließlich kann der Benutzer mit dem eingebauten Impedanzmesser die Widerstände der Klebeelektroden überprüfen und eine korrekte Ableitung gewährleisten. Die genauen technischen Daten sind in den Spezifikationen des Herstellers wiedergegeben [36]. Damit sollte der AAI ein reliabler Index

für den Bewusstseinszustand sein, unabhängig von der Art des Eingriffs und der verwendeten Anästhetika [17, 38].

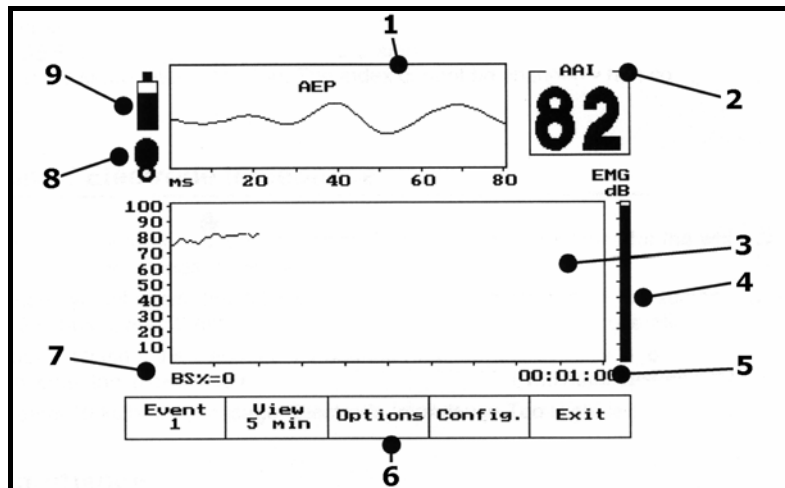


Abbildung 25: A-line™-Bildschirm.

Schematische Übersicht. 1 oberes Fenster mit AEP, 2 AAI Anzeige, 3 unteres Fenster für die Trendanzeige, 4 EMG Anzeige, 5 Uhrzeit, 6 Be-dienungstasten, 7 Anzeige der burst suppression ratio, 8 Impedanzkontrolle der Elektroden, 9 Batteriestatus. Verändert nach [36].

Klinische Studien mit diesem AEP-Monitor haben bereits gezeigt, dass der AAI bei Sevofluran und Propofol für eine zuverlässige Unterscheidung zwischen wachen und anästhesierten Patienten geeignet ist [2, 11, 105, 156, 198]. Alpiger et al. fanden heraus, dass die Veränderungen des AAI nicht proportional zu den Sevoflurankonzentrationen waren [2]. Auch wurde mehrmals auf die große interindividuelle Variation des AAI zu den untersuchten Zeitpunkten hingewiesen, auffällig besonders beim wachen Patienten in Ruhe [2, 11, 156]; [Abbildung 26]. Deshalb fordern viele Autoren eine Prüfung der Anwendbarkeit zur Bestimmung und Steuerung der „Anästhesietiefe“ in klinischen Studien.

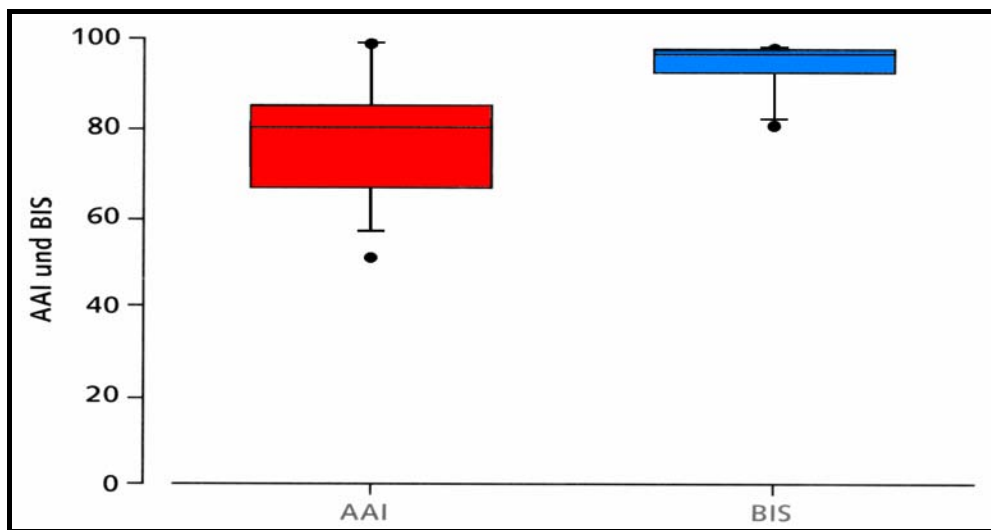


Abbildung 26: Variation von AAI und BIS

Bei wachen Patienten findet man eine stärkere inter- und intraindividuelle Variation der AAI-Werte gegenüber BIS. Gruppendaten von 20 Patienten mit Standardperzentilen (95%, 75%, 50%, 25%, 5%) verändert nach [64].

4.5 Anteil der AAI- und BIS-Werte im Zielbereich

Für die Steuerung von Allgemeinanästhesien mit Hilfe von Neuromonitoring ist es notwendig, einen Zielbereich zu definieren, in dem die Narkose geführt werden soll. Die obere Grenze ergibt sich aus der Notwendigkeit, intraoperative Wachheit zu vermeiden. Erinnerungsvermögen und Bewusstsein dürfen bei diesem Wert nicht mehr vorliegen [23]. Der untere Wert des empfohlenen Bereichs ergibt sich aus dem Bestreben, unnötig hohen Anästhetikaverbrauch, verzögertes postoperatives Erwachen und verlängerte Überwachungszeiten zu vermeiden.

Für die Steuerung der Allgemeinanästhesien empfiehlt der Hersteller einen BIS-Bereich von 40 bis 60 [7]. Allerdings gibt es für den BIS keinen zuverlässigen Schwellenwert, der zwischen Verlust und Vorhandensein von Bewusstsein trennt. Es handelt sich eher um einen Bereich der Überlappung [55, 56]. Für die obere Grenze von 60 sprechen insbesondere die Ergebnisse der Multicenter-Studie von Glass et al. [62], die für keinen Patienten ein Erinnerungsvermögen bei BIS-Werten unterhalb 60 nachweisen konnte. Die weltweite klinische Anwendung des BIS über Jahre ohne die Notwendigkeit, diesen Wert zu ändern spricht für die klinische Adäquatheit einer oberen Grenze von 60 [23]. Für die untere BIS-Grenze von 40 sprechen zwei Gründe. Der BIS berücksichtigt in seinem Algorithmus Burst-

Suppression-Muster. Aus einem Suppression-Anteil von mehr als 40% ergibt sich ein BIS-Wert kleiner 30 [21]. Auch zeigt der BIS ein pharmakodynamisches Plateau bei einem Wert etwas unterhalb von 40. Dadurch werden Erhöhungen von Anästhetika-Konzentrationen ab diesem Wert nur ungenügend durch den BIS angezeigt. So können mit einer unteren BIS-Grenze von 40 sowohl Burst-Suppression-Muster wie auch die unerwünschte Plateauphase während Allgemeinanästhesien vermieden werden.

Für die Steuerung der Allgemeinanästhesien empfiehlt der Hersteller einen AAI-Bereich von 0 bis 30 [36]. Es gibt allerdings keine fundierten Daten zur Wahl einer oberen AAI-Grenze für die Steuerung der Narkosetiefe während Allgemeinanästhesien, denn es wurden bisher keine Studien zur zerebralen Verarbeitung von Informationen oder Bildung von Erinnerung und dem AAI veröffentlicht [23]. Probleme gibt es auch bei der Wahl der unteren Grenze des AAI. Es besteht der allgemeine Konsens, dass das Auftreten von Burst-Suppression-Mustern im EEG ein Zeichen einer zu tiefen Narkose darstellt und daher gemieden werden sollte [23]. Der AAI-Algorithmus berücksichtigt das Auftreten von Burst-Suppression-Mustern nicht. Der Burst-Suppression-Indicator erkennt nur isoelektrische EEG-Anteile und gibt ihren Anteil separat auf dem Schirm aus, ohne dass diese in die ARX-Gleichung eingehen [36]. Studien zur Wirkung von Anästhetika auf den AAI zeigten ein pharmakodynamisches Plateau bereits ab einer sehr niedrigen mittleren alveolären Konzentration (MAC) von 0,5 MAC volatiler Anästhetika [2].

4.5.1 AAI-Gruppe

Für die Beurteilung der praktischen Durchführbarkeit einer Narkosesteuerung mit Hilfe eines Neuromonitoring-Verfahrens ist es von Interesse, inwieweit es möglich ist, den Index-Wert des Neuromonitoring-Verfahrens intraoperativ im Zielbereich zu halten. Zum einen ist das EEG- bzw. das AEP-Signal ein biologisches Signal, das gewisse spontane Schwankungen zeigt, zum anderen bedingt der wechselnde chirurgische Stimulus eine wechselnde neurophysiologische Antwort, die durch Anpassung der Anästhetika-Konzentrationen ausbalanciert werden muss.

Im Optimalfall erwartet man von Narkosen, die mit Hilfe eines Neuromonitoring-Verfahrens geführt werden, einen stabilen klinischen Verlauf und möglichst viele Index-Werte im Zielbereich. Der geringe Anteil der gemessenen AAI-Werte von nur 28,9% im Zielbereich in der Gruppe, die ausschliesslich nach diesem Parameter gesteuert wurde, ist enttäuschend. Allerdings fiel schon während der Studie auf, dass der AAI-Wert sehr ausgeprägte intraoperative Schwankungen zeigte, die es dem narkoseführenden

Anästhesisten erschwerte, den AAI-Wert konstant im Zielbereich zu halten. Der relativ hohe Anteil von 58,4% der AAI-Werte unterhalb der Zielvorgabe weist daraufhin, dass bei erschwerter Steuerung des AAI-Wertes im Zielbereich eher eine tendenziell etwas tiefere Narkose angesteuert wurde, um ungewünschte intraoperative Aufwachreaktionen zu vermeiden. Entsprechend lag in dieser Studie der Mittelwert aller intraoperativer AAI-Werte in der AAI-Gruppe bei 22,3 und damit im unteren Bereich des angestrebten Zielbereiches von 20 bis 30.

Recart et al. [141] untersuchten die Anästhetikaeinsparung bei AAI-gesteuerten Fentanyl/Desfluran-Narkosen bei laparoskopischen Operationen. In dieser Studie lag der durchschnittliche AAI-Wert mit 16 ebenfalls im unteren Bereich des angestrebten AAI-Zielbereich von 15 bis 20. Leider wird in der Publikation die Softwareversion des AAI-Algorithmus nicht angegeben, was die Vergleichbarkeit erschwert. Eine prozentuale Angabe der AAI-Werte im Zielbereich wurde nicht angegeben.

In zwei anderen publizierten Studien zur Anästhesiesteuerung mittels des AAI werden weder mittlere AAI-Werte noch prozentuale Angaben der AAI-Werte im Zielbereich angegeben [8, 114].

4.5.2 BIS-Gruppe

Der Anteil der BIS-Werte im angestrebten BIS-Zielbereich in der BIS-Gruppe war dagegen deutlich höher. In unserer BIS-Gruppe waren 77,6% aller BIS-Werte im angestrebten Zielbereich. Dieser Wert ist in guter Übereinstimmung mit den berichteten Ergebnissen anderer Studien.

Guignard et al. [65] untersuchten den Anästhetikaverbrauch während Isofluran-Narkosen. Sie fanden 75% der BIS-Werte im Zielbereich von 40 bis 60 in der BIS-Gruppe. Struys et al. [197] untersuchten den Anästhetikaverbrauch während Propofol-Narkosen bei Follikelpunktionen. Sie fanden 69% der BIS-Werte im Zielbereich von 40 bis 60 in der BIS-Gruppe.

Der durchschnittliche BIS-Wert in unserer BIS-Gruppe betrug 49,3 und befand sich somit in der Mitte des angestrebten Zielbereiches (40 bis 60). Zu vergleichbaren Resultaten kamen vorherige Studien, die ebenfalls mit Desfluran durchgeführt wurden. Luginbühl et al. [112] fanden in der BIS-Gruppe einen durchschnittlichen BIS-Wert von 45,8, während sie

einen Zielbereich von 45 bis 55 anstrebten. Sie untersuchten den Anästhetikaverbrauch bei elektiven gynäkologischen Eingriffen. Song et al. [195] fanden in der BIS-Gruppe einen durchschnittlichen BIS-Wert von 60. Ihre BIS-Zielvorgabe war aber mit 55 bis 65 höher. Sie untersuchten den Anästhetikaverbrauch bei laparoskopischen Tubenligaturen.

Eine Übersicht der aufgezeichneten BIS-Werte in BIS-Gruppen gibt die Tabelle 9 wieder.

Tabelle 9: BIS-Werte in BIS-Gruppen

Autor	Hypnotikum	BIS-Zielbereich	BIS-Gruppe
			Anteil der BIS-Werte im Zielbereich (40-60) in Prozent
Guignard [65]	Isofluran	40-60	75%
Struys [197]	Propofol	40-60	69%
			Mittlere BIS-Werte ⁽¹⁾
Bannister [10]	Sevofluran	45-60	47,2±10,1
Luginbühl [112]	Desfluran	45-55	45,8±4,9
	Propofol	45-55	41,9±4,4
Song [195]	Desfluran	55-65	60±4
	Sevofluran	55-65	62±3
Wong [220]	Isofluran	50-60	51±5

⁽¹⁾Angaben: Mittelwert±Standardabweichung (Signifikanzniveau bei p<0,05).

4.5.3 Kontrollgruppe

Für die Narkosesteuerung in der Kontrollgruppe sind zwei gegensätzlich wirkende Einflussmöglichkeiten beschrieben worden. Zum einen der „investigator bias“, der zu tendenziell tieferen Narkosen in der Kontrollgruppe führt, zum anderen der „learning contamination bias“. Dieses Phänomen wurde von Roizen et al. [143] beschrieben. Demnach kann nach Einführung zusätzlicher Monitoring-Verfahren auch in den Kontrollgruppen durch einen Lerneffekt unbeabsichtigt eine signifikante Verbesserung der Anästhesieführung nachgewiesen werden. Daher ist es sinnvoll, die gemessenen Parameter-Werte der Neuromonitoring-Verfahren in der Kontrollgruppe mit den Parameter-Werten in den Neuromonitoring-gesteuerten Gruppen zu vergleichen.

Der durchschnittliche AAI-Wert in der Kontrollgruppe in unserer Studie betrug 19,0 und lag damit tiefer als in der AAI-Gruppe, in der der durchschnittliche AAI-Wert 22,3 betrug. In der Kontrollgruppe waren nur 17,1% der AAI-Werte im AAI-Zielbereich von 20 bis 30, verglichen mit 28,9% in der AAI-Gruppe.

Recart et al. [141] fanden ebenso einen durchschnittlichen AAI-Wert von 11 in ihrer Kontrollgruppe, verglichen mit einem durchschnittlichen AAI-Wert von 16 in ihrer AAI-Gruppe. Der prozentuale Anteil der AAI-Werte im AAI-Zielbereich in der Kontrollgruppe wurde nicht angegeben.

Der durchschnittliche BIS-Wert in unserer Kontrollgruppe betrug 43,1 und war signifikant tiefer als der durchschnittliche BIS-Wert der BIS-Gruppe. Dieses Ergebnis stimmt gut mit bisher veröffentlichten Resultaten mit dem Hypnotikum Desfluran überein. Luginbühl et al. [112] fanden in ihrer Kontrollgruppe einen durchschnittlichen BIS-Wert von 44,8. Dieser war signifikant tiefer als der BIS-Wert in der BIS-Gruppe [Tabelle 9] und knapp ausserhalb ihres Zielbereichs von 45 bis 55. Song et al. [195] fanden in ihrer Kontrollgruppe einen durchschnittlichen BIS-Wert von 44. Dieses Ergebnis war signifikant tiefer als der BIS-Wert in der BIS-Gruppe und lag klar ausserhalb ihrer Zielvorgabe von 55 bis 65.

Der BIS-Anteil beträgt in unserer Kontrollgruppe 50,3% und ist damit signifikant niedriger als in der BIS-Gruppe. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit vorherigen Untersuchungen:

Guignard et al. [65] untersuchten den Anästhetikaverbrauch während Isofluran-Narkosen. Sie fanden etwa 50% der BIS-Werte in der Kontrollgruppe im Zielbereich von 40 bis 60, signifikant weniger als in der BIS-Gruppe (75%). Struys et al. [197] untersuchten den Anästhetikaverbrauch während Propofol-Narkosen bei Follikelpunktionen. Sie fanden ebenfalls 50% der BIS-Werte in der Kontrollgruppe im Zielbereich von 40 bis 60, signifikant weniger als in der BIS-Gruppe (69%). Eine Übersicht der BIS-Werte in Kontrollgruppen gibt die Tabelle 10 wieder.

Tabelle 10: BIS-Werte in Kontrollgruppen

Autor	Anästhetikum	BIS-Zielbereich	Kontrollgruppe
			Anteil der BIS-Werte im Zielbereich
Guignard [65]	Isofluran	40-60	50%
Struys [197]	Propofol	40-60	50%
			Mittlere BIS-Werte ⁽¹⁾
Bannister [10]	Sevofluran	45-60	39,6±11,5
Luginbühl [112]	Desfluran	45-55	44,8±9,1*
	Propofol	45-55	39,1±6,3*
Song [195]	Desfluran	55-65	44±11*
	Sevofluran	55-65	42±8*
Wong [220]	Isofluran	50-60	44±9

⁽¹⁾Angaben: Mittelwert±Standardabweichung; *Signifikant unterschiedlich im Vergleich zur BIS-Gruppe (Signifikanzniveau bei p<0,05; nach Angaben in der Originalpublikation).

4.6 Korrelation zwischen AAI und BIS

Beide untersuchten Neuromonitoring-Verfahren verfolgen mit unterschiedlichen technischen und mathematischen Methoden das gleiche Ziel, nämlich die Sedierungs- bzw. Narkosetiefe zu quantifizieren. Im gedachten Optimalfall stimmen beide Indices mit dem gemessenen Zustand zu 100% überein und liefern auch bei wiederholter Messung darüber die gleiche Aussage. Dabei wäre es möglich, von einem Index auf den anderen zu schließen.

Wir fanden in unserer Studie eine mäßige positive lineare Korrelation zwischen den beiden Indices ($r=0,664\pm 0,157$). Dieses Ergebnis stimmt mit den Resultaten von Barr et al. [11] und Kreuer et al. [94] überein.

Barr et al. [11] untersuchten die Korrelation zwischen AAI- und BIS-Index bei Freiwilligen, die mit Propofol in Narkosen ohne chirurgische Stimulation versetzt wurden. Sie fanden dabei eine mäßige lineare Abhängigkeit zwischen den beiden Indices mit einem Korrelationskoeffizienten $r=0,71$.

Kreuer et al. [94] untersuchten die Korrelation zwischen AAI- und BIS-Index bei Propofol/Remifentanil-Narkosen bei Frauen. Sie fanden dabei ebenfalls eine mäßige lineare Korrelation zwischen AAI und BIS mit der Regressionsgleichung $AAI=0,82 \times BIS - 11,1$ ($r=0,63$).

Im Widerspruch dazu stehen die Ergebnisse der Studien von Anderson et al. Sie untersuchten die Korrelation zwischen AAI- und BIS-Index bei Patienten bei Propofol-Anästhesien ohne chirurgische Stimulation [4]. Anderson et al. fanden zunächst eine gute lineare Abhängigkeit zwischen den beiden Indices mit einem Korrelationskoeffizienten $r=0,91$. In einer späteren Studie [3] prüfte diese Arbeitsgruppe die Korrelation zwischen AAI- und BIS-Index während Einleitung und Ausleitung von Sevofluran-Narkosen. Dabei fanden sie keine lineare Korrelation zwischen den beiden Indices. Sowohl Anderson et al. [4] auch als Kreuer et al. [94] legen nahe, daß der Zusammenhang eher sigmoidal als linear ist. Kreuer et al. haben gezeigt, daß eine sigmoidale Funktion die Beziehung zwischen AAI und BIS besser beschreibt als eine lineare Funktion ($r=0,92$ versus $r=0,63$).

Da unsere Studie nicht primär auf die Beantwortung dieser Frage ausgerichtet war, liegen nicht genügend Datenpunkte außerhalb des Bereiches der chirurgischen Narkosetiefe vor, um dieses anhand unserer Daten klären zu können. Letztendlich bleibt unklar, ob mögliche unterschiedliche Dosiswirkungskurven für AAI und BIS Folgen des unterschiedlichen elektrophysiologischen Prozesses (EEG versus AEP), oder Folgen ihrer unterschiedlichen Auswertungsalgorithmen sind.

4.7 Anästhetikaverbrauch

Einsparung im Anästhetikaverbrauch ist einer der wichtigsten Nutzen der Neuromonitoring gestützten Narkoseführung. Die Möglichkeit, die Narkosetiefe objektiv besser zu quantifizieren erlaubt eine exakte Narkoseführung. Unnötig tiefe Phasen, die mit vermehrter Gabe von Hypnotika einhergehen, könnten vermieden und somit teure Substanzen eingespart werden.

4.7.1 AAI-Gruppe

Unsere Studie konnte weder eine signifikante Reduktion vom Remifentanyl- noch vom Desfluran-Verbrauch in der AAI-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen. Dieses Ergebnis stimmt mit den Ergebnissen von Assareh et al. [8] überein. Sie untersuchten den Anästhetikaverbrauch während Sevofluran-Narkosen bei Kniearthroskopien. Als Zielwert wurde ein AAI-Wert von 25 bis 35 verwendet. Sie konnten dabei keine Reduktion des Desfluran-Verbrauchs in der AAI-Gruppe im Vergleich mit der

Kontrollgruppe feststellen. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse der Arbeitsgruppen von Määttänen et al. und Recart et al.

Määttänen et al. [114] untersuchten den Anästhetikaverbrauch während Desfluran-Narkosen bei offenen Wirbelsäulen-Eingriffen. Als Zielwert wurde ein AAI-Wert von 15 bis 25 verwendet. Sie beobachteten dabei eine Reduktion des Desfluran-Verbrauchs um 29% in der AAI-Gruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe.

Recart et al. [141] untersuchten den Anästhetikaverbrauch während Fentanyl/Desfluran-Narkosen bei laparoskopischen Operationen. Als Zielwert wurde ein AAI-Wert von 15 bis 20 verwendet. Sie beobachteten dabei eine Reduktion des Fentanyl-Verbrauchs um 30,8% und gleichzeitig eine Reduktion des Desfluran-Verbrauchs um 26% in der AAI-Gruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Eine Übersicht darüber findet sich in der Tabelle 11.

Tabelle 11: Anästhetikaverbrauch, AAI-gesteuerte Narkosen

Autor [Quelle]	Anästhetikum	Verbrauch [%]
Assareh [8]	Sevofluran	+8,7
Määttänen [114]	Desfluran	-29*
Recart [141]	Desfluran	-26*
	Fentanyl	-30,8*

Angegeben ist der Verbrauch in der AAI-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Verbrauch in der Kontrollgruppe wurde als 100% angenommen. *Signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe (Signifikanzniveau bei $p < 0,05$; nach Angaben in der Originalpublikation).

Eine signifikante Einsparung der Anästhetika kann nur dann stattfinden, falls die Anästhesien in der Kontrollgruppe auch tatsächlich tiefer geführt wurden als in der Gruppe, die mit einem Neuromonitor gesteuert wird. In diesem Zusammenhang überrascht das Ergebnis von Recart et al. [141] nicht. In ihrer Studie waren die durchschnittlichen AAI-Werte in der AAI- und Kontrollgruppe signifikant unterschiedlich (16 versus 11).

In unserer Studie waren die durchschnittlichen AAI-Werte und die Verteilung der AAI-Werte in der AAI- und Kontrollgruppe näher beieinander (AAI-Gruppe 22,3 ; Kontrollgruppe 19,0) und die Unterschiede erreichten im Gegensatz zu der Studie von Recart et al. keine statistische Signifikanz, so dass die mittlere Desfluran-Konzentration in der AAI-Gruppe auch nur tendenziell niedriger (3,17 Vol% versus 3,33 Vol%) lag, ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Alpiger et al. [2] machten darauf aufmerksam, dass der AAI mit steigenden Hypnotikum-Konzentrationen ein Plateau erreicht. Sie untersuchten die Korrelation zwischen AAI und Sevofluran-Konzentrationen bei Einleitungen für elektive Hysterektomien mit epiduralem Block. Dabei zeigte der AAI keine signifikanten Veränderungen bei endtidalen Gaskonzentrationen von 1 bis 2 Vol%, also gerade im intraoperativ relevanten Dosierungsbereich. Ob der fehlende Spareffekt für Sevofluran bei Assareh et al. [8] mit diesem Phänomen im AAI-Verhalten oder mit den unterschiedlichen AAI-Werten innerhalb der untersuchten Gruppen zusammenhängt, lässt sich wegen fehlender Angaben in ihrer Publikation nicht klären.

4.7.2 BIS-Gruppe

Unsere Studie konnte weder eine signifikante Reduktion vom Remifentanil- noch vom Desfluran-Verbrauch in der BIS-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen. Auf den ersten Blick ist dieses Ergebnis überraschend und enttäuschend verglichen mit anderen Studien, die eine Reduktion des Anästhetikaverbrauchs bei BIS-gesteuerten Narkosen nachweisen konnten. Die Tabelle 12 gibt eine Übersicht darüber.

Rechnerisch besteht ein nicht signifikanter Unterschied im Desfluran-Verbrauch zwischen der BIS- und Kontrollgruppe von ungefähr 5% [Tabelle 6]. Ein so kleiner Unterschied ist mit unserer Fallzahl schwer mit statistischer Signifikanz nachzuweisen. Bei der Betrachtung der durchschnittlichen BIS-Werte innerhalb der Gruppen kann wegen der geringen Differenz der durchschnittlichen BIS-Werte zwischen der BIS- und Kontrollgruppe kein besonders grosser Spareffekt erwartet werden. In unserer Studie beträgt die BIS-Differenz zwischen der BIS- und Kontrollgruppe nur etwa 6 (BIS-Gruppe 49,3; Kontrollgruppe 43,1).

Luginbühl et al. [112] untersuchten den Anästhetikaverbrauch während Desfluran-Narkosen in Kombination mit Remifentanil und Fentanyl bei elektiven gynäkologischen Operationen. Sie fanden eine BIS-Differenz von nur 1 und konnten ebenfalls weder eine Reduktion des Desfluran-, noch des Fentanyl- oder Remifentanil-Verbrauchs nachweisen.

Im Gegensatz dazu fanden Song et al. [195] eine Reduktion des Desfluran-Verbrauchs um 30,8% in der BIS-Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Sie untersuchten den Anästhetikaverbrauch während Desfluran-Narkosen bei laparoskopischen Tubenligaturen. Die BIS-Differenz zwischen der BIS- und Kontrollgruppe in dieser Studie war deutlich größer

und betrug 16. Der Zielbereich für die BIS-Steuerung in dieser Studie erreichte die Obergrenze der Herstellerangaben für eine ausreichend tiefe chirurgische Narkose [7]. Die deutlich unterschiedliche Narkoseführung spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass immerhin 23% der Patienten in der BIS-Gruppe intraoperative Bauchpresse oder Husten zeigten gegenüber 10% in der Kontrollgruppe, welche einen durchschnittlichen BIS-Wert von 44 aufwies.

Tabelle 12: Anästhetikaverbrauch, BIS-gesteuerte Narkosen

Anästhetikum	Autor [Quelle]	Verbrauch [%]
Desfluran	Luginbühl [112]	-7,9
	Johansen [76]	-22,0*
	Song [195]	-30,8*
Isofluran	Johansen [76]	-5,0*
	Guignard [65]	-12,0 bis -25,0*
	Wong [220]	-27,3*
Propofol	Struys [197]	+0,8
	Luginbühl [112]	-9,2*
	Masuda [120]	-12,2*
	Gan [58]	-13,4*
	Kreuer [93]	-29,0*
	Yli-Hankala [222]	-29,0*
	Anez [5]	-32,6*
Remifentanil	Luginbühl [112]	-5,7 bis 25
	Paventi [132]	-10,0*
Sevofluran	Basar [14]	-4,7
	Pavlin [133]	-13,0*
	Morimoto [124]	-22,7*
	Bannister [10]	-25,0*
	Song [195]	-38,4*
	Paventi [132]	-40,0*
	Yli-Hankala [222]	-40,0*

Verbrauch in der BIS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Verbrauch in der Kontrollgruppe wurde als 100% angenommen. *Statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Signifikanzniveau bei $p < 0,05$; nach Angaben in der Originalpublikation).

Tabelle 13: Anästhetikaverbrauch und BIS-Differenz

Anästhetikum	Autor [Quelle]	BIS-Differenz⁽¹⁾	Verbrauch [%]
Desfluran	Luginbühl [112]	1	-7,9
	Song [195]	16	-30,8*
Propofol	Luginbühl [112]	2,8	-9,2*
	Gan [58]	5,1	-13,4*
	Yli-Hankala [222]	9	-29,0*
Sevofluran	Bannister [10]	7,6	-25,0*
	Song [195]	20	-38,4*
	Yli-Hankala [222]	8,5	-40,0*

Verbrauch in der BIS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Verbrauch in der Kontrollgruppe wurde als 100% angenommen; *Signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe (Signifikanzniveau bei $p < 0,05$; nach Angaben in der Originalpublikation); ⁽¹⁾Differenz zwischen durchschnittlichem BIS-Wert in der BIS-Gruppe und Kontrollgruppe.

4.8 Hämodynamik

Die hämodynamischen Parameter wie Blutdruck und Herzfrequenz gehörten spätestens seit der Einführung des PRST-Score zu den klassischen Beurteilungskriterien für die Narkosetiefe. Sie werden heute standardmäßig bei jeder Anästhesieform überwacht, auch wenn ihre Aussagen über die Narkosetiefe bei Kombinations-Narkosen starken Einschränkungen unterliegen. Die Hämodynamik als Vitalparameter nimmt eine Sonderstellung innerhalb dieser klassischen Beurteilungskriterien ein, weil sie vom Anästhesisten zusammen mit der Atmung im bestimmten Bereich gehalten werden muss. Im Gegensatz dazu kann ein Teil der übrigen Parameter wie Reflexe oder Muskeltonus intraoperativ durch Muskelrelaxation unabhängig von der Narkosetiefe ganz ausgeschaltet werden. Eine Narkoseführung an der Obergrenze der chirurgischen Narkosetiefe, wie sie mit Hilfe von Neuromonitoring-Verfahren möglich ist, birgt vor allem die Gefahr von hämodynamischen Komplikationen wie Tachykardie und Hypertonie mit sich. Somit bleibt eine stabile Hämodynamik auch ein Qualitätskriterium für diese neue Narkoseart.

4.8.1 AAI-Gruppe

Wir fanden keine signifikanten Unterschiede bei den hämodynamischen Parametern in der AAI-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe [Tabelle 7]. Dieses Ergebnis stimmt mit den Resultaten von Recart et al. [141; Tabelle 14] überein. Diese Arbeitsgruppe analysierte die Hämodynamik während AAI-gesteuerten Desfluran-Narkosen. Dabei fanden sie keine signifikanten Unterschiede bei der Herzfrequenz und bei allen Blutdruckparametern zwischen AAI-Gruppe und Kontrollgruppe. Für die Narkoseführung mit dem AAI konnten in unserer Studie weder Vor- noch Nachteile in der Hämodynamik im Vergleich zur Narkoseführung nach klassischen Parametern nachgewiesen werden.

Tabelle 14: Hämodynamik in einer AAI-Studie

Autor	Anästhetikum	Herzfrequenz[min^{-1}]		MAP [mmHg]	
		AAI-G	KG	AAI-G	KG
Recart [141]	Desfluran	70±2	72±2	89±3	87±3

Angaben: Mittelwert±Standardabweichung (nach Angaben in der Originalpublikation); MAP = mittlerer arterieller Blutdruck; AAI-G = AAI-Gruppe; KG = Kontrollgruppe.

4.8.2 BIS-Gruppe

Das Verhalten der Hämodynamik bei BIS-gesteuerten Narkosen ist besser untersucht als bei AAI-gesteuerten Narkosen. In Studien, in denen diese Parameter diskutiert wurden, analysierte man vor allem die Herzfrequenz und den mittleren arteriellen Blutdruck [Tabelle 15]. Dabei fand man keine signifikanten Unterschiede zwischen AAI-Gruppe und Kontrollgruppe. Obwohl verschiedene Hypnotika verwendet wurden, wie z.B. Propofol [58, 93, 112, 197], Isofluran [65], Sevofluran [10, 195] und Desfluran [112, 195], waren die Ergebnisse homogen.

Das ist in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen. Wir fanden keine signifikanten Unterschiede in keinem aufgezeichneten Parameter in der BIS-Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Die durchschnittlichen Herzfrequenzen in unseren Gruppen von etwa 60 min^{-1} liegen im unteren Bereich der Literaturangaben von 60 bis 82 min^{-1} [195, 197] und unsere durchschnittlichen mittleren Blutdrucke von etwa 80 mmHg in der Mitte des Bereiches von 66 bis 100 mmHg [58, 93].

Für die Narkoseführung mit dem AAI- oder BIS-Index konnten in unserer Studie weder Vor- noch Nachteile in der Hämodynamik im Vergleich zur Narkoseführung nach klassischen Parametern gezeigt werden.

Tabelle 15: Hämodynamik in BIS-Studien

Autor	Anästhetikum	Herzfrequenz [min^{-1}]		MAP [mmHg]	
		BIS-G	KG	BIS-G	KG
Song [195]	Desfluran	60-75 ⁽¹⁾	60-75	85-100	85-100
Struys [197]	Propofol	75-80	70-82	72-80	70-85
Gan [58]	Propofol	NS	NS	90-100	90-100
Guignard [65]	Isofluran	66±12 ⁽²⁾	66±10	82±10	81±10
Kreuer [93]	Propofol	/	/	70,3±12,7	66,4±13,3

⁽¹⁾Durchschnittliches Minimum–Maximum (entnommen aus Diagrammen der Originalpublikation);
⁽²⁾Mittelwert±Standardabweichung (Signifikanzniveau bei $p < 0,05$; nach Angaben in der Originalpublikation); NS = nicht signifikanter Unterschied; / = keine Angabe in der Publikation; MAP = mittlerer arterieller Blutdruck.

4.9 Aufwachverhalten

Die Verkürzung der Aufwachzeiten ist ein weiterer möglicher Vorteil der EEG-gestützten Narkoseführung. Man erwartet, dass die geringeren Hypnotika-Dosen und ein gleichmäßiges Anästhesieniveau ohne unnötig tiefe Phasen zu einer schnelleren Erholung der vegetativen und höheren zentralnervösen Funktionen des Patienten führen. Die rasche postoperative Wiederherstellung dieser Parameter wie Spontanatmung, Wachheit, hämodynamische Stabilität und Orientierung des Patienten gewinnt immer mehr an Bedeutung. Die Umsatzraten der Operationssäle und der postoperativen Überwachungseinheiten können durch eine zügigere Verlegung der Patienten gesteigert und so das kostenintensive Personal besser ausgelastet werden. Vor allem die ambulante Chirurgie, die in den letzten Jahren einen immensen Zuwachs erfahren hat, fordert Narkosemethoden, die eine schnelle und optimale postoperative Patientenunabhängigkeit sicherstellen. Damit sollen Patienten schon kurze Zeit nach ihrer Operation bei stabilen Vitalfunktionen möglichst schmerzfrei und ohne pflegerische Unterstützung aus der medizinischen Einrichtung entlassen werden.

4.9.1 AAI-Gruppe

Die ersten Untersuchungen zur Verkürzung von Aufwachzeiten mit Hilfe des AAI lieferten widersprüchliche Ergebnisse [Tabelle 16].

Assareh und al. [8] fanden keinen signifikanten Einfluss auf das Aufwachverhalten, wenn die Steuerung der Sevofluran-Narkosen auf einen AAI-Zielbereich von 25 bis 35 erfolgte. Allerdings konnten die Patienten in der AAI-Gruppe schneller aus dem Aufwachraum entlassen werden als in der Kontrollgruppe. Recart et al. [141] fanden ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Aufwachverhalten, wenn die Desfluran-Narkosen in einem AAI-Zielbereich von 15 bis 20 geführt wurden. Aber auch in dieser Studie konnten die Patienten in der AAI-Gruppe schneller aus dem Aufwachraum entlassen werden als in der Kontrollgruppe.

Dagegen fanden Määttä et al. [114], dass die Steuerung von Desfluran-Narkosen im AAI-Bereich von 15 bis 25 zu einer signifikanten Verkürzung der Zeit bis zur Extubation und Orientierung der Patienten in der AAI-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe führt. Im Widerspruch zu den beiden vorher genannten Studien erfolgte die Entlassung aus dem Aufwachraum ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Unsere Studie konnte keine signifikante Verkürzung des Aufwachverhaltens bei AAI-gesteuerten Narkosen zeigen. Die Aufwachzeiten aller Gruppen waren bis zur Verlegung in den Aufwachraum nahezu identisch. Als Ursache dafür kann sicherlich die geringe Differenz der AAI-Werte zwischen der AAI- und Kontrollgruppe (AAI-Gruppe 22,3; Kontrollgruppe 19,0) diskutiert werden, denn eine signifikante Verkürzung des Aufwachverhaltens kann nur dann stattfinden, falls die Anästhesien in der Kontrollgruppe auch tatsächlich tiefer geführt wurden als in der Gruppe, die mit einem Neuromonitor gesteuert wird. Fraglich ist ebenfalls, ob diese widersprüchlichen Resultate nicht durch die Ungenauigkeit des AAI im untersuchten Bereich zustande kommen, nämlich durch das von Alpiger et al. [2] und Kreuer et al. [94] beschriebene pharmakodynamische Plateau des AAI.

Tabelle 16: Einsparung von Aufwachzeiten, AAI-gesteuerten Narkosen

Anästhetikum	Autor	AAI-Bereich	AÖ	EXT	OR	VER	ENT
Desfluran	Määtänen [114]	15-25	/	-35,3*	-37,7*	/	+6,4
	Recart [141]	15-20 (16 / 11) ⁽¹⁾	-16,7	-30	/	/	-26,4*
Sevofluran	Assareh [8]	25-35	/	-13,5	-11,1	/	-17,3*

Angaben in Prozent [%]. Die Aufwachzeiten in der Kontrollgruppe wurden als 100% angenommen. *Statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Signifikanzniveau bei $p < 0,05$; nach Angaben in der Originalpublikation); AÖ = Augenöffnen; EXT = Extubation; OR = Orientierung; VER = Verlegung in Aufwachraum; ENT = Entlassung aus dem Aufwachraum; / = keine Angabe in der Publikation; ⁽¹⁾in Klammern: gemessenen durchschnittlichen AAI-Werte in AAI-Gruppe bzw. Kontrollgruppe.

4.9.2 BIS-Gruppe

Unsere Studie konnte keine signifikante Verkürzung des Aufwachverhaltens bei BIS-gesteuerten Narkosen nachweisen. Die Aufwachzeiten aller Gruppen waren bis zur Verlegung in den Aufwachraum nahezu identisch. Dieses Ergebnis ist zunächst sehr überraschend, denn der BIS ist in dieser Hinsicht ein sehr ausführlich untersuchter Parameter. Für die verschiedenen Anästhetika konnte regelmässig eine signifikante Verkürzung der Aufwachzeiten nachgewiesen werden [Tabelle 17].

Tabelle 17: Einsparung von Aufwachzeiten, BIS-gesteuerte Narkosen

Anästhetikum	Autor	BIS-Bereich (letzten 15 min)	Aufwachzeiten					
			AÖ	EXT	OR	VER	ENT	
Desfluran	Song [195]	55-65	-53,3*	-44,6*	-20,0	/	-5,4	
	Luginbühl [112]	45-55 (55-65)	/	-21,7	/	/	/	
Isofluran	Guignard [65]	40-60 (60-70)	-9,6	-10,7	/	/	/	
	Wong [220]	50-60	-18,4	/	-27,5*	/	-9,4	
Propofol	Gan [58]	45-60 (60-75)	-34,3*	-34,8*	/	-16,1*	/	
	Kreuer [93]	50	-62,4*	-57,7*	/	-43,5*	/	
	Luginbühl [112]	45-55	/	-35,2*	/	/	/	
	Yli-Hankala [222]	50-60	-67,0*	-60,7*	-57,1*	/	/	
Sevofluran	Bannister [10] ⁽¹⁾	45-60 (60-70)	-40,0*	-37,2*	/	-25,1*	/	
	Paventi [132]	/	/	/	-45,5*	/	/	
	Pavlin [133]	♀♀	50-60	/	/	+11,1	/	+6,4
		♂♂	50-60	/	/	-19,0*	/	-11,4*
	Song [195]	55-65	-34,2*	-28,6*	-22,7*	/	+5,7	
	Yli-Hankala [222]	50-60	-48,4	-25,0	-31,6	/	/	
verschiedene	Johansen [76]	50-65	/	-20,0*	/	-20,0*	-7,5*	

Angaben in Prozent [%]. Die Aufwachzeiten in der Kontrollgruppe wurden als 100% angenommen. *Signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe (Signifikanzniveau bei $p < 0,05$; nach Angaben in der Originalpublikation); AÖ = Augenöffnen; EXT = Extubation; OR = Orientierung; VER = Verlegung in Aufwachraum; ENT = Entlassung aus dem Aufwachraum; / = keine Angabe in der Publikation; ⁽¹⁾Nur bei Kindern zwischen 3-18 Jahren; ♀♀ = Frauen; ♂♂ = Männer.

Unser Ergebnis korrespondiert mit dem Resultat von Luginbühl et al. [112]. Sie fanden ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Aufwachverhalten, wenn die Fentanyl/Desfluran-Narkosen in einem BIS-Zielbereich von 45 bis 55 geführt wurden. Als eine Ursache für dieses Ergebnis ist der geringe Unterschied der durchschnittlichen BIS-Werte zwischen der BIS- und Kontrollgruppe zu erwähnen (BIS-Differenz: Luginbühl et al. 1; unsere Studie 6). Aus der Übersicht in der Tabelle 18 entnimmt man, dass grosse Verkürzungen des Aufwachverhaltens mit grossen BIS-Differenzen zwischen BIS- und Kontrollgruppe korrelieren. Durch sehr enge Anästhesieführung und unterschiedlich tiefe Anästhesieniveaus zwischen den Gruppen können die Aufwachzeiten signifikant beeinflusst werden. Allerdings scheint dieser Effekt bei schnell abflutenden Inhalationsanästhetika wie Desfluran und Sevofluran nur unmittelbar nach dem Anästhesieende einen Vorteil zu bringen. Ebenfalls fällt auf, dass unabhängig vom verwendeten Anästhetikum der Spareffekt der Aufwachzeiten in Richtung Entlassung abnimmt [Tabelle 18]. So konnten Song et al. [195] bei Fentanyl/Desfluran-Narkosen nur die Zeit bis zum Augenöffnen und Extubation

signifikant verkürzen, bereits zum Zeitpunkt der Orientierung war ein Unterschied zur Kontrollgruppe nicht mehr nachweisbar.

Mit Remifentanyl und Desfluran benutzten wir die pharmakokinetisch schnellste Anästhetika-Kombination, die z.Zt. erhältlich ist [219]. Als Folge war die Extubationszeit in unserer Kontrollgruppe von 5,0 Minuten kürzer als in vorherigen Studien, die Fentanyl benutzt haben und Extubationszeiten von bis zu 8,3 Minuten vorweisen [112, 195]. Es liegt nahe, dass je kürzer die Aufwachzeit in der Kontrollgruppe ist, es umso schwieriger wird, eine weitere Verkürzung zu erreichen und sie statistisch signifikant nachzuweisen.

Die verwendeten Neuromonitoring-Verfahren spiegeln besser die hypnotische als die analgetische Komponente der Narkose wider. Die von uns untersuchte Remifentanyl/Desfluran-Anästhesie erfolgt mit hohen Analgetika- und geringen Hypnotika-Dosen. Es kann spekuliert werden, dass es für dieses Narkoseverfahren schwieriger ist, selbst bei Neuromonitoring-unterstützten Narkosen, eine weitere Verkürzung der Aufwachzeiten zu erreichen, im Vergleich zu Anästhesie-Techniken, die auf hohen Dosen von Propofol oder Inhalationsanästhetika und geringen Analgetika-Dosen basieren.

Tabelle 18: Einsparung von Aufwachzeiten, BIS-gesteuerten Narkosen, Gegenüberstellung mit gemessenen BIS-Werten

Anästhetikum	Autor	BIS-Differenz	Aufwachzeiten				
			AÖ	EXT	OR	VER	ENT
Desfluran	Song [195]	16	-53,3*	-44,6*	-20,0	/	-5,4
	Luginbühl [112]	1	/	-21,7	/	/	/
Sevofluran	Bannister [10] (3 - 18 Jahre)	7,6	-40,0*	-37,2*	/	-25,1*	/
	(6 Monate -3 Jahre)	4,8	-7,3	-14,5	/	-3,8	/
	Song [195]	20	-34,2*	-28,6*	-22,7*	/	+5,7
	Yli-Hankala [222]	8,5	-48,4	-25,0	-31,6	/	/

Angaben in Prozent [%]. Die Aufwachzeiten in der Kontrollgruppe wurden als 100% angenommen. *Signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe (Signifikanzniveau bei $p < 0,05$; nach Angaben in der Originalpublikation); AÖ = Augenöffnen; EXT = Extubation; OR = Orientierung; VER = Verlegung in Aufwachraum; ENT = Entlassung aus dem Aufwachraum; / = keine Angabe in der Publikation.

5 Zusammenfassung

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie untersuchte die Auswirkung der Steuerung standardisierter Remifentanil-Desfluran-Anästhesien mittels Bispektralindex (BIS) und A-line™-ARX-Index (AAI), auf den Anästhetikaverbrauch, die Aufwachzeiten und die hämodynamischen Parameter. Zusätzlich sollte der Anteil der beiden gemessenen Indices im Zielbereich kontrolliert und ihre Korrelation untereinander untersucht werden.

Es bestand nur eine mässige lineare Korrelation zwischen AAI und BIS. Der niedrige Anteil der AAI-Werte, die im angestrebten Zielbereich gehalten werden konnten, schränkt die praktische Anwendbarkeit des AAI-Index zur Narkosesteuerung ein.

Für beide Neuromonitoring-Verfahren fanden sich im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf hämodynamische Parameter, Anästhetikaverbrauch oder Aufwachzeiten für die untersuchten Remifentanil-/Desfluran-Narkosen bei operativen Eingriffen von 1 bis 2 Stunden mit einer Schmerzintensität im niedrigen bis mittleren Bereich.

Bei beschränkten Ressourcen an Neuromonitoring-Geräten, sollten diese daher bevorzugt für Narkosen mit pharmakokinetisch langsameren Substanzen, wie z.B. Propofol genutzt werden. Für die pharmakokinetisch sehr schnelle und gut steuerbare Kombination von Desfluran und Remifentanil lässt sich dagegen keine wesentliche weitere Optimierung der Narkosetiefe durch Verwendung von Neuromonitoring nachweisen.

6 Literaturverzeichnis

1. Agarwal G, Sikh SS. Awareness during anaesthesia – A prospective study. *Br J Anaesth* 1977; 49:835-838
2. Alpiger S, Helbo-Hansen HS, Jensen EW. Effect of sevoflurane on the mid-latency auditory evoked potentials measured by a new fast extracting monitor. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:252-256
3. Anderson RE, Barr G, Assareh H, Jakobsson J: The AAITMindex, the BIS index and end-tidal concentration during wash in and wash out of sevoflurane. *Anaesthesia*, 2003, 58:531-535
4. Anderson RE, Barr G, Jakobsson JG. Correlation between AAI-index and the BIS-index during Propofol hypnosis: A clinical study. *J Clin Monit* 2002; 17:325-329
5. Anez C, Papaceit J, Sala JM, Fuentes A, Rull M: The effect of electroencephalogram bispectral index monitoring during total intravenous anesthesia with propofol in outpatient surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2001; 48:264-269
6. Arden JR, Holley FO, Stanski DR. Increased sensitivity to etomidate in the elderly: initial distribution versus altered brain response. *Anesthesiology* 1986; 65:19-27
7. Aspect Medical Systems. A-2000™ BIS™ Monitor system – Operating Manual. Newton: Aspect Medical Systems Inc., 2000
8. Assareh H, Anderson RE, Uusijarvi J, Jakobsson J. Sevoflurane requirements during ambulatory surgery: a clinical study with and without AEP-index guidance. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002; 46:495-499
9. Bailey AR, Jones JG: Patients' memories of events during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; 52:460-476
10. Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS. The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg* 2001; 92:877-881
11. Barr G, Anderson RE, Jakobsson JG. A study of bispectral analysis and auditory evoked potential indices during propofol-induced hypnosis in volunteers: the effect of

- ar1 episode of wakefulness an explicit and implicit memory. *Anaesthesia* 2001; 56:888-893
12. Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE. Nitrous oxide does not alter bispectral index: Study with nitrous oxide as a sole agent and as adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82:827-830
 13. Bartnik EA, Blinowska KJ, Durka PJ. Single evoked potential reconstruction by means of wavelet transform. *Biol Cybern* 1992; 67:175-181
 14. Basar H, Ozcan S, Buyukkocak U, Akpinar S, Apan A: Effect of bispectral index monitoring on sevoflurane consumption. *Eur J Anaesthesiol* 2003 ; 20:396-400
 15. Baylon GJ, Kaplan HL, Somer G, Busto UE, Sellers EM. Comparative abuse liability of intravenously administered remifentanyl and fentanyl. *J Clin Psychopharmacol* 2000 ; 20:597-606
 16. Berger H. Über das Elektroenzephalogramm des Menschen I. *Arch Psychiatr* 1920; 87:527
 17. Bischoff P, Schmidt GN. Akustisch evozierte Potentiale: Grundlagen, Indexberechnung und klinische Erfahrungen. *Anästhesiol Intensivmed* 2003; 44:27-30
 18. BowdleTA, Ward RJ. Induction of anesthesia with small doses of sufentanyl or fentanyl: Dose versus EEG response, speed of onset, and thiopental requirement. *Anesthesiology* 1989; 70:26-30
 19. Brandt L. *Illustrierte Geschichte der Anästhesie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1997
 20. Bruhn J, Bouillon T, Hoeft A, Shafer SL. Artifact robustness, inter-/intraindividual baseline stability and rational EEG parameter selection. *Anesthesiology* 2002; 96:54-59
 21. Bruhn J, Bouillon T, Shafer SL. Bispectral index (BIS) and burst suppression: revealing a part of the BIS algorithm. *J Clin Monit* 2001 ; 16:593-596
 22. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. EMG activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology* 2000; 92:1485-1487

23. Bruhn J. Fast-Track-Anästhesie durch Neuromonitoring: mit BIS und AEP-Index. In: Forum Moderne Inhalationsanästhesie (F.M.I), ed. DAC 2003 München – Fast-Track-Anästhesie – „EEG-optimiert“. Erlangen: Baxter Deutschland GmbH, 2003:17-21
24. Bruhn J, Röpcke H, Hoeft A. Approximate entropy as an EEG measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 92:715-726
25. Bruhn J, Röpcke H, Rehberg B, Bouillon T, Hoeft A. EEG Approximate Entropy Correctly Classifies the Occurrence of Burst Suppression Pattern as Increasing Anesthetic Drug Effect. *Anesthesiology* 2000; 93:981-985
26. Bruhn J. EEG indices and heart rate variability as measures of depth of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 83:687 (letter)
27. Bruhn J. Entwicklung und klinische Anwendung des Bispektralindex (BIS). In: Forum Moderne Inhalationsanästhesie (F.M.I), ed. DAK 2002 Nürnberg – „Narkosetiefe“ und metabolischer Flow – Stellenwert moderner Techniken der Narkosesteuerung. Erlangen: Baxter Deutschland GmbH, 2002:17-22
28. Bruhn J. Vergleich verschiedener EEG-Parameter: Spektrale Eckfrequenz 95, approximale Entropie und Bispektral-Index. *Anästhesiol Intensivmed* 2003; 44:17-21
29. Capitanio L, Jensen EW, Filligoi GC. On-line analysis of averaged AEP, autoregressive (ARX) modeled AEP and spectral edge frequency of EEG for monitoring depth of anaesthesia. *Methods Inf Med* 1997; 36:311–314
30. Capron F, Fialip S, Guitard 1, Lasser P, Billard V: Perianesthetic management of carcinoid syndrome: contribution of the bispectral EEG index. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000; 19:552-554
31. Caton R. Interim report on investigation of the electrical currents of the brain. *BMJ* 1877; 1[Supp.]:62
32. Cheek DB. The anesthetized patient can hear and can remember. *Am J Proctol* 1962; 13:287-290
33. Chernik DA, Gillings D, Laine H, Schwam EM, Siegel JL. Validity and reliability of the observer's assessment of alertness/sedation scale: Study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1994 ; 10:244-251

34. Chi DZ, Sommer W, Jasaitis D. Power spectral analysis of eeg during sufentanil infusion in humans. *Can J Anaesth* 1991; 38:275-280
35. Clark DL, Rosner BS. Neurophysiologic effects of general anesthetics: I. The electroencephalogram and sensory evoked responses in man. *Anesthesiology* 1973; 38:564-580
36. Danmeter A/S. The A-line™ AEP Monitor – Directions for Use. Odense: Danmeter A/S, 2001
37. Dasta JF, Fuhrmann TM, McCandels T: Patterns of describing and administering drugs for agitation and pain in patients in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22:974-80
38. Dauderer M, Schwender D. Messung der Narkosetiefe, Awareness und EEG. *Anästhesist* 2001; 50:231-241
39. Dauderer M, Schwender D, Finsterer U, Peter K. Midlatency auditory evoked potentials indicate motor signs of wakefulness during anaesthesia with desflurane and isoflurane. *Br J Anaesth* 1997; 78:27-28
40. De Deyne C, Struys M, Decruyenaere J, Creupelandt J, Hoste E, Colardyn F. Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med* 1998; 24:1294-1298
41. Deiber MP, Ibanez V, Fischer C, Perrin F, Mauguiere F. Sequential mapping favours the hypothesis of distinct generators for Na and Pa middle latency auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988 ; 71:187-197
42. Dinkel M. Neurophysiologisches Monitoring in der perioperativen Phase – Grundlagen, Problematik, Indikationen. *Anästh Intensivmed* 1995; 36:3-10
43. 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; 78:180-184
44. Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney F. Awareness during anesthesia: a closed claim analysis. *Anesthesiology* 1999; 90:1053-1061

45. 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; 35:693-699
46. Dwyer R, Gennett HL, Eger II EI, Heilbron D. Effects of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers. *Anesthesiology* 1992; 77:888-898
47. Ebe M, Meier-Ewert KH, Broughton R. Effects of intravenous diazepam (Valium) upon evoked potentials of photosensitive epileptic and normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969 ; 27:429-435
48. Evans JM. Clinical signs and autonomic responses. In: Rosen M, Lunn IN (eds) *Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia*. London: Butterworth, 1987:18-34
49. Eysholdt U, Schreiner C: Maximum length sequences. A fast method for measuring brainstem-evoked responses. *Audiology* 1982; 21:242-250
50. Feldman PL, James MK, Brackeen MF. Design synthesis and pharmacological evaluation of ultrashort-to long-acting analgetics. *J Med Chem* 1991; 34:2202-2208
51. Flaishon R, Windsor A, SigI J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. *Anesthesiology* 1997; 86:613-619
52. Fraser GL, Prato S, Riker RR et al: Evaluation of agitation in ICU patients: incidence, severity and treatment in the young versus the elderly. *Pharmacotherapy* 2000; 20:75-82
53. Fraser GL, Riker RR. Bispektral-Index: Nutzen für die Intensivmedizin. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2003, 44:22-25
54. Gaitini L, Vaida S, Collins G, Somri M, Sabo E. Awareness during cesarean section with ketamine, thiopental, or ketamine and thiopental combined. *Anesthesia and Analgesia* 1995; 65:723-728
55. 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

56. Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN: Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82:672-678
57. Gallagher JD: Pacer-induced artifact in the bispectral index during cardiac surgery. *Anesthesiology* 1999; 90:636
58. 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. *Anesthesiology* 1997; 87:808-815
59. Ge SJ, Zhuang XL, Wang YT, Wang ZD, Chen SL, Li HAT. 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; 96:803-816
60. Ge SJ, Zhuang XL, Wang YT, Wang ZD, Li HAT. Changes in the rapidly extracted auditory evoked potentials index and the bispectral index during sedation induced by propofol or midazolam under epidural block. *Br J Anaesth* 2002; 89:260-264
61. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity *Arch Int Med* 1937; 60:154
62. Glass PS, Bloom M, Kearse 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; 86:836-847
63. Glass PS, Johanson JW. The Bispectral Index Monitor – Monitoring Patient Consciousness. *Surgical Services Management* 1998; 4:50-52
64. Guedel AE. *Inhalation anesthesia: a fundamental guide*. New York: Macmillan, 1937:61-62
65. Guignard B, Coste C, Menigaux C, Chauvin M. Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:308-314
66. Gurman GM, Fajer S, Porat A, Schily M, Pearlman A. Use of EEG spectral edge as index of equipotency in a comparison of propofol and isoflurane for maintenance of general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1994 ; 11:443-448

67. Gurman GM. Assessment of depth of general anesthesia. Observations on processed EEG and spectral edge frequency. *Int J Ciin Monit Comput* 1994; 11:185-189
68. Haig AR, Gordon E, Rogers G, Anderson J. Classification of single-trial ERP sub-types: Application of globally optimal vector quantization using simulated annealing. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995 ; 94:288-297
69. Heneghan CP, Thornton C, Navaratnarajah M, Jones JG. Effect of isoflurane on the auditory evoked response in man. *Br J Anaesth* 1987; 59:277-282
70. Hilgenberg JC. Intraoperative awareness during high-dose fentanyl-oxygen anesthesia. *Anesthesiology* 1981; 54:341-343
71. Homer TD, Stanski DR. The effect of increasing age on thiopental disposition and anesthetic requirement. *Anesthesiology* 1985; 62:714-724
72. Hudson RJ, Stanski DR, Saidman U, Meathe E. A model for studying depth of anaesthesia and acute tolerance to thiopental. *Anesthesiology* 1983; 59:301-308
73. Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, Howell S, Gan TJ, Sigl J, Ginsberg B, Glass PS. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index. *Anesthesia and Analgesia* 1998; 87:949-955
74. Jensen EW, Nebot A, Caminal P, Henneberg SW. Identification of causal relations between haemodynamic parameters, auditory evoked potentials and isoflurane by means of fuzzy logic. *Br J Anaesth* 1999; 82:25-32
75. Jensen EW, Nygaard M, Henneberg SW. On-line analysis of middle latency auditory evoked potentials (MLAEP) for monitoring depth of anaesthesia in laboratory rats. *Med Eng Phys* 1998; 20:722-728
76. Johansen JW, Sebel PS, Sigl JC. Clinical impact of hypnotic-titration guidelines based on EEG bispectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care. *J Clin Anesth* 2000; 12:433-443
77. Jones JG. Hearing and memory in anaesthetised patients. *BMJ* 1986; 292:1291-1293
78. Jones JG. Perception and memory during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994; 73:31-37

79. Kaplan L, Bailey H: Bispectral Index (BIS) monitoring of ICU patients on continuous infusions of sedatives and paralytics reduces sedative drug utilisation and cost. *Crit Care Med* 2000; 4:110
80. Katoh T, Bito H, Sato S. Influence of age an hypnotic requirement, bispectral index, and 95% spectral edge frequency associated with sedation induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 2000; 92:55-61
81. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivates as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998; 88:642-650
82. Kearse L, Rosow C, Glass PS, Sigl J. Monotonic changes in EEG bispectral index correlate with plasma concentrations of propofol and midazolam. *Anesthesia and Analgesia* 1996; 82:220
83. Kearse L, Rosow C, Sebel P. The bispectral index correlate with sedation/hypnosis and recall: comparison using multiple agents. *Anesthesiology* 1995; 83:507
84. Kearse LA, Manberg P, Chamoun N, DeBros F, Zaslavsky A. Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81:1365-1370
85. Kearse LA, Manberg P, DeBros F, Chamoun N, Sinai V. Bispectral analysis of the electroencephalogram during induction of anesthesia may predict hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol* 1994; 90:194-200
86. Kearse LA, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of Information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 1998; 88:25-34
87. Kerssens C, Klein J, van der Woerd A, Bonke B. Auditory information processing during adequate propofol anesthesia monitored by electroencephalogram bispectral index. *Anesth Analg* 2001; 92:1210-1214
88. Kitamura T, Saijo H, Kameyama R, Fujiwara H, Oguchi-Hagiwara K, Nagata O, Chinzei M, Ide Y, Tagami M, Hanaoka K. Efficency of bispectral index in anesthetic management of a patient with hypothyroidism. *Masui* 2001; 50:188-191

89. Kochs E, Schulte am Esch J. Klinischneurophysiologische Aspekte der Schlafinduktion mit Midazolam in der Anästhesiologie – akustisch und somatosensorisch evozierte Potentiale. In: Kugler J, Leutner V (eds.) Benzodiazepine in der Neurologie. Basel: Editiones Roche, 1986:111-121
90. Koitabashi T, Johansen JW, Sebel PS. Remifentanil dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anesthesia. *Anesth Analg.* 2002 ; 94:1530-1533
91. Kress JP, Pohlmann AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-1477
92. Kretz FJ, Schäfer J. Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. Heidelberg: Springer Verlag, 2000
93. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W: Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 99:34-41
94. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Hoepstein M, Wilhelm W: Comparison of Alaris AEP index and bispectral index during Propofol-remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 91:336-340
95. Kreuer S, Wilhelm W, Biedler A, Brün K, Schoth S, Altmann S, Larsen R. Altersabhängigkeit des Propofol-Verbrauchs bei Überwachung des Narkose-EEG mittels Narcotrend-Analyse. Abstractband DAK 2001:470
96. Kutas M. Review of event-related potential studies of memory. In: Gazzaniga MS (ed) *Perspectives in memory research.* Cambridge: MIT Press, 1988:181-217
97. Lang E, Kapila A, Shlugman D. Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology* 1996; 85:721-728
98. Larsen R. Anästhesie. München: Urban & Schwarzenberg Verlag, 1995
99. Lehmann A, Karzau J, Boldt J, Thaler E, Lang J, Isgro F. Bispectral index-guided anesthesia in patients undergoing aortocoronary bypass grafting. *Anesth Analg.* 2003; 96:336-343

100. Leonard IE, Myles PS. Target-controlled intravenous anaesthesia with bispectral index monitoring for thoracotomy in a patient with severely impaired left ventricular function. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28:318-321
101. Leslie K, Sessler DI, Schroeder M, Walters K. Propofol blood concentration and the Bispectral Index predict suppression of learning during propofol epidural anaesthesia in volunteers. *Anesthesia and Analgesia* 1995; 81:1269-1274
102. Levy WJ. Intraoperative eeg patterns: implications for EEG monitoring. *Anesthesiology* 1984; 60:430-434
103. Levy WJ. Power spectrum correlates of changes in consciousness during anaesthetic induction with enflurane. *Anesthesiology* 1986; 64:688-693
104. Li JC, Zhuang XL, Kong L, Shen H. Correlation analysis of bispectral index, spectral edge frequency of electroencephalogram with midazolam-induced sedation. *Chin J Anesthesiol* 1998; 18:141-143
105. Litvan H, Jensen EW, Revuelta M, Henneberg SW, Paniagua P, Campos JM, Martinez P, Caminal P, Villar Landeira JM. Comparison of auditory evoked potentials and the A-line ARX Index for monitoring the hypnotic level during sevoflurane and propofol induction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:245-251
106. Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 1996 ; 84:64-69
107. Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg* 1997; 84:185-189
108. Liu WHD, Thorp TAS, Graham SG, Aitkenhead AR. Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1991; 46:435-437
109. Lloyd-Thomas AR, Cole PV, Prior PF. Quantitative EEG and brainstem auditory evoked potentials: comparison of isoflurane with halothane using the cerebral function analysing monitor. *Br J Anaesth* 1990; 65:306-312
110. Loughnan BL, Sebel PS, Thomas D, Rutherford CF, Rogers H. Evoked potentials following diazepam or fentanyl. *Anaesthesia* 1987; 42:195-198

111. Lubke GH, Kerssens C, Phaf H, Sebel PS. Dependence of explicit and implicit memory on a hypnotic state in trauma patients. *Anesthesiology* 1999; 90:670-680
112. Luginbühl M, Wuthrich S, Petersen-Felix S, Zbinden AM, Schnider TW. Different benefit of bispectral index (BIS) in desflurane and propofol anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:165-173
113. Lyons G, MacDonald R. Awareness during caesarean section. *Anaesthesia* 1991; 46:62-64
114. Määttänen H, Anderson R, Uusijarvi J, Jakobsson J: Auditory evoked potential monitoring with the AAITM-index during spinal surgery: decreased desflurane consumption. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002; 46:882-886
115. Macleod AD, Maycock E. Awareness during anaesthesia and posttraumatic stress disorder. *Anaesth Intensive Care* 1992; 20:378-382
116. Madler C, Keller I, Schwender D, Pöppel E. Sensory information processing during general anaesthesia: effect of isoflurane on auditory evoked neuronal oscillations. *Br J Anaesth* 1991; 66:81-87
117. Mantzaridis H, Kenny GN: Auditory evoked potential Index. A quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; 52:1030-1036
118. Mark JB, Greenberg LM. Intraoperative awareness and hypertensive crisis during high-dose fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia. *Anesth Analg* 1983; 62:698-700
119. Martin JT, Faulconer A, Bickford RG. Electroencephalography in anaesthesia. *Anaesthesia* 1959; 20:359
120. Masuda T, Yamada H, Takada K, Sagata Y, Yamaguchi M, Tomiya Y, Oshita S: Bispectral index monitoring is useful to reduce total amount of propofol and to obtain immediate recovery after propofol anesthesia. *Masui* 2002; 51:394-399
121. Mavoungou P, Billard V, Moussaud R, Potiron L: The value of monitoring the bispectral index of the EEG for the management of hypertension during laparoscopic surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000; 19:582-587
122. Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anesthesia. *Anesthesiology* 1993; 79:454-464

123. Møller AR, Burgess J. Neural generators of the brain-stem auditory evoked potentials (BAEPs) in the rhesus monkey. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1986; 65:361-372
124. Morimoto Y, Oka S, Mii M, Shinjo Y, Yamashita A, Gohara T, Matsumoto M, Sakabe T. Efficacy of bispectral index monitoring in improving anesthetic management, economics, and use of the operating theater. *Masui* 2002; 51:862-868
125. Morioka N, Ozaki M, Matsukawa T, Sessler DI, Atarashi K, Suzuki H. Ketamine causes a paradoxical increase in the bispectral index. *Anesthesiology* 1997; 87:A-502
126. Mühler R. Experimentelle Untersuchungen und Modelrechnungen zur Reduktion der Ruhestörung bei der Registrierung auditorisch evozierter Potentiale früher Latenz. Diss Fachbereich Physik 1997, Universität Oldenburg
127. Mummaneni N, Rao TLK, Montoya A. Awareness and recall with high-dose fentanyl-oxygen anesthesia. *Anesth Analg* 1980; 59:948-949
128. Muthuswamy J, Sherman DL, Thakor NV. Higherorder spectral analysis of burst patterns in EEG. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999; 46:92-99
129. Navaratnarajah M, Thornton C, Heneghan CP, Jones JG. Effects of isoflurane on the auditory evoked responses in man. *Br J Anaesth* 1985; 57:352-361
130. Newton DE, Thornton C, Konieczko KM, Jordan C, Webster NR, Luff NP, Frith CD, Dore CJ. Auditory evoked response and awareness: a study in volunteers at sub-MAC concentrations of isoflurane. *Br J Anaesth* 1992; 69:122-129
131. Pacelli GD, Cullen BF, Starr A. Effects of thiopental and ketamine on middle latency auditory evoked responses. *Anesthesiology* 1983; 59:366
132. Paventi S, Santevecchi A, Metta E, Annetta MG, Perilli V, Sollazzi L, Ranieri R: Bispectral index monitoring in sevoflurane and remifentanyl anesthesia. Analysis of drugs management and immediate recovery. *Minerva Anesthesiol* 2001; 67:435-439
133. Pavlin DJ, Hong JY, Freund PR, Koerschgen ME, Bower JO, Bowdle TA. The effect of bispectral index monitoring on end-tidal gas concentration and recovery duration after outpatient anesthesia. *Anesth Analg* 2001; 93:613-619
134. Pedersen T, Johansen H. Serious morbidity attributable to anaesthesia, consideration for prevention. *Anaesthesia* 1989; 44:504-508

135. Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials. I: evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974 ; 36:179-190
136. Picton TW, Hillyard SA. Human auditory evoked potentials. II: effects of attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974; 36:191-199
137. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI: Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998 ; 89:671-677
138. Rampil IJ, Matteo RS. Changes in EEG spectral edge frequency correlate with the hemodynamic response to laryngoscopy and intubation. *Anesthesiology* 1987; 67:139-142
139. Rampil IJ, Weiskopf RB, Brown JG, Eger EI II, Johnson BH, Holmes MA, Donegan JH. I653 and Isoflurane produce similar dose-related changes in the electroencephalogram of pigs. *Anesthesiology* 1988; 69:298-302
140. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89:980-1002
141. Recart A, White PF, Wang A, Gasanova I, Byerly S, Jones SB. Effect of auditory evoked potential index monitoring on anesthetic drug requirements and recovery profile after laparoscopic surgery: a clinical utility study. *Anesthesiology*. 2003; 99:813-818
142. Riker RR, Simmons LE, Fraser GL, Wilkins ML. Validating the Sedation-Agitation Scale with the bispectral index and visual analog scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2001; 27:853-858
143. Riozen MF, Toledano A. Technology assessment and the "learning contamination" bias. *Anesth Analg* 1994; 79:410-412
144. Roelvink MEJ, Goossens L, Kalsbeek HC, Wensing T. Analgesic and spasmolytic effects of dipyron, hyoscine-N-butylbromide and a combination of the two in ponies. *Vet Rec* 1991; 129:378-380
145. Rupp K, Moecke HP, Schäfer MK, Giessner O. *Die pEEG Fibel*. Lübeck: Dräger AG, 1996
146. Russell IF. Comparison of wakefulness with two anaesthetic regimes. *Br J Anaesth* 1986; 58:965-968

147. Russell IF. Conscious awareness during general anaesthesia: relevance of autonomic signs and isolated arm movements as guides to depth of anaesthesia. In: Jones JG (ed) Clinical anaesthesiology (vol. 3/Nr.3). London: Bailliere Tindall, 1989:511-532
148. Russell IF. Midazolam – Alfentanil: an anaesthetic? An investigation using the isolated forearm technique. Br J Anaesth 1993; 70:42-46
149. Sakai T, Singh WD, Kudo T, Matsuki A. The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion. Acta Anaesthesiol Scand 1999; 43:212-216
150. Sandin R, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. Lancet 2000; 355:707-711
151. Santos A, Pederson H, Finster M, Edstrom H. Hyperbaric bupivacaine for spinal anesthesia in cesarian section. Anesth Analg 1984; 63:1009-1013
152. Schädle B. Der Einfluss verschiedener TIVA –Verfahren auf die neurophysiologischen Parameter bispektraler Index und spektrale Eckfrequenz unter besonderer Berücksichtigung potentieller Awareness-Phasen. Dissertation Fachbereich Medizin 2002, Eberhard-Karls-Universität Tübingen
153. Schäfer MK, Gurman GM, Moecke HP, Olthoff D, Osswald PM, Voigt E, Rugeles M . Neuromonitoring in der Praxis – Verbesserung der Narkoseführung durch EEG-Monitoring? Anästh Intensivmed 1995; 36:57-61
154. Scherg M, Cramon D von. Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1986 ; 65:344-360
155. Scherg M. Akustisch evozierte Potentiale: Grundlagen – Entstehungsmechanismen – Quellenmodell. Stuttgart: Kohlhammer, 1991
156. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Issleib M, Voigt M, Schulte am Esch. Auditory evoked potential index (AAI) and bispectral index (BIS) during Induction of anesthesia with propofol and remifentanil. Anesth Analg. 2003; 97:139-144
157. 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/remifentanil anesthesia. Anesth Analg 2002; 95:1324-1330

158. Schmidt JF, Chraemmer-Jorgensen B. Auditory evoked potentials during isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30:378-380
159. Schultetus RR, Hill CR, Dharamraj CM, Banner TE, Berman LS. Wakefulness during cesarean section after anesthetic induction with ketamine, thiopental, or ketamine and thiopental combined. *Anesth Analg* 1986; 65:723-728
160. Schüttler J, Schwilden H, Stoeckel H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol ('diprivan') in volunteers and surgical patients. *Postgrad Med J* 1985; 61[Suppl. 3]:53-54
161. Schüttler J, Stanski DR, White PF, Trevor AJ, Horai Y, Verotta D, Sheiner LB. Pharmacodynamic modeling of the EEG effects of ketamine and its enantiomers in man. *J Pharmacokin Biopharm* 1987; 15:241
162. Schuttler J. EEG-Monitoring zur Quantifizierung der „Narkosetiefe“: Möglichkeiten und Grenzen. *Klein Anasthesiol Intensivther* 1994; 46:306-318
163. Schwender D, Daunderer M, Mulzer S, Klasing S, Finsterer U, Peter K. Midlatency auditory evoked potentials predict movements during anesthesia with isoflurane and propofol. *Anesth Analg* 1997; 85:164-173
164. Schwender D, Daunderer M, Mulzer S, Klasing S, Finsterer U, Peter K. Spectral edge frequency of the electroencephalogram to monitor „depth“ of anaesthesia with isoflurane or propofol. *Br J Anaesth* 1996; 77:179-184
165. Schwender D, Daunderer M, Schnatmann N, Klasing S, Finsterer U, Peter K. Midlatency auditory evoked potentials and motor signs of wakefulness during anaesthesia with midazolam. *Br J Anaesth* 1997; 79:53-58
166. Schwender D, Faber-Züllig E, Fett W, Klasing S, Finsterer U, Pöppel E, Peter K. Mid-latency auditory evoked potentials in humans during anesthesia with S(+) ketamine – a double blind randomized comparison with racemic ketamine. *Anesth Analg* 1994; 78:267-274
167. Schwender D, Faber-Züllig E, Klasing S, Peter K. Mid-latency auditory evoked potentials and intraoperative wakefulness during general anaesthesia with propofol, isoflurane and flunitrazepam/ fentanyl. In: Sebel PS, Bonke B, Winograd E (eds) *Memory and awareness in anesthesia*. New York: PTR Prentice Hall, Englewood Cliff, 1992:416-429

168. Schwender D, Faber-Züllig E, Klasing S, Pöppel E, Peter K. Motor signs of wakefulness during general anaesthesia with propofol, isoflurane and flunitrazepam/fentanyl and mid-latency auditory evoked potentials. *Anaesthesia* 1994; 49:476-484
169. Schwender D, Kaiser A, Klasing S, Peter K, Pöppel E. Mid-latency auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994; 80:493-501
170. Schwender D, Keller I, Klasing S, Madier C. Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (AEPML) während intravenöser Narkoseeinleitung mit Midazolam, Diazepam und Flunitrazepam. *Anesthesiol Intensivther Notfallmed* 1990; 25:383-390
171. Schwender D, Klasing S, Conzen P, Finsterer U, Pöppel E, Peter K. Effects of anaesthesia with increasing endexpiratory concentrations of sevoflurane on mid-latency auditory evoked potentials. *Anesth Analg* 1995; 81:817-822
172. Schwender D, Klasing S, Conzen P, Finsterer U, Pöppel E, Peter K. Mid-latency auditory evoked potentials during anaesthesia with increasing endexpiratory concentrations of desflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:171-176
173. Schwender D, Klasing S, Madier C, Pöppel E, Peter K. Mid-latency auditory evoked potentials and purposeful movements after thiopental bolus injection. *Anaesthesia* 1994; 49:99-104
174. Schwender D, Klasing S, Madler C, Pöppel E, Peter K. Mid-latency auditory evoked potentials under ketamine in humans. *Br J Anaesth* 1993; 71:629-632
175. Schwender D, Kunze-Kronawitter H, Dietrich P, Klasing S, Forst H, Madler C. Conscious awareness during anaesthesia – patient's perceptions, emotions, cognition and reaction. *Br J Anaesth* 1997; 80:133-139
176. Schwender D, Rimkus P, Haessler R, Klasing S, Pöppel E, Peter K. Effects of increasing doses of alfentanil, fentanyl and morphine on mid-latency auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1993; 71:622-628
177. Schwender D, Weninger E, Dauderer M, Klasing S, Pöppel E, Peter K. Anaesthesia with increasing doses of sufentanil and mid-latency auditory evoked potentials in humans. *Anesth Analg* 1995; 80:499-505

178. Schwilden H, Schüttler J, Stoeckel H. Quantitation of the eeg and pharmacodynamic modelling of hypnotic drugs: etomidate as an example. *Eur J Anaesth* 1985 ; 2:121-131
179. Schwilden H, SchüttlerJ, Stoeckel H. Closed-loop feedback control of methohexital anesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Anesthesiology* 1987; 67:341-347
180. Schwilden H, Stoeckel H, Schüttler J. Closed-loop feedback control of propofol anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Br J Anaesth* 1989; 62:290-296
181. Schwilden H, Stoeckel H. Closed-loop feedback controlled administration of alfentanil during alfentanil-nitrous oxide anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 70:389-393
182. Schwilden H, Stoeckel H. Effective therapeutic infusions produced by Closed-loop feedback control of methohexital administration during total intravenous anesthesia with fentanyl. *Anesthesiology* 1990; 73:225-229
183. Schwilden H, Stoeckel H. Quantitative EEG analysis during anaesthesia with isoflurane in nitrous oxide at 1.3 and 1.5 MAC. *Br J Anaesth* 1987; 59:738-745
184. Schwilden H, Stoeckel H. Untersuchungen über verschiedene EEG-Parameter als Indikatoren des Narkosezustands. *Anästh Intensivther Notfallmed* 1980; 15:279-286
185. Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR. EEG quantitation of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1985; 62:234-241
186. Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol ExpTher* 1986; 240:159
187. Sebel PS, Bowles SM, Saini V, Chamoun N. EEG bispectrum predicts movement during thiopental/isoflurane anesthesia. *J Clin Monitoring* 1995; 11:83-91
188. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glas PSA, Manberg P. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997; 84:891-899

189. Seitsonen E, Yli-Hankala A, Korttila K: Are electrocardiogram electrodes acceptable for electroencephalogram bispectral monitoring? *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:1266-1270
190. Sigl J, Chamoun N. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994 ; 10:392-404
191. Simmons LE, Riker RR, Prato BS, Fraser GL. Assessing sedation levels in mechanically ventilated ICU patients with the bispectral index and the sedation – agitation scale. *Crit Care Med* 1999; 27:1499-1504
192. Sleigh JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The bispectral index: a measure of depth of sleep? *Anesth Analg* 1999; 88:659-661
193. 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; 82:666-671
194. Sohmer H, Feinmesser M, Szabo G. Sources of electrographic responses as studied in patients with brain damage. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1974; 37:663-669
195. Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery of ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87:842-848
196. Stanski DR. Monitoring depth of anesthesia. In: Miller RD (ed) *Anesthesia*. New York Edinburgh Melbourne: Churchill Livingstone, 1994:1127-1159
197. 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
198. Struys MM, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJE, Mestach C, Mortier EP. Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth. *Anesthesiology* 2002; 96:803-816
199. Suzuki M, Edmonds HL, Tsueda K, Malkani AL, Roberts CS. Effect of ketamine on bispectral index and levels of sedation. *J Clin Monit* 1998; 14:373
200. Tatsumi K, Hirai K, Furuya H, Okuda T. Effects of sevoflurane on the middle latency auditory evoked response and the electroencephalographic power spectrum. *Anesth Analg* 1995; 80:940-943

201. Thogersen B, Ording H: Bispectral index monitoring: comparison of two types of electrode. *Anaesthesia* 2000; 55:242-246
202. Thornton C, Barrowcliffe MP, Konieczko KM, Ventham P, Dore CJ, Newton DE, Jones JG. The auditory evoked response as an indicator of awareness. *Br J Anaesth* 1989; 63:113-115
203. Thornton C, Heneghan CP, James MF, Jones JG. Effects of Halothane or Enflurane with controlled ventilation on auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1984; 56:315-323
204. Thornton C, Heneghan CP, Navaratnarajah M, Bateman PE, Jones JG. Effect of Etomidate on the auditory evoked response in man. *Br J Anaesth* 1985; 57:554-561
205. Thornton C, Heneghan CP, Navaratnarajah M, Jones JG. Selective effect of althesin on the auditory evoked response in man. *Br J Anaesth* 1986; 58:422-427
206. Thornton C, Konieczko KM, Knight AB, Kaul B, Jones JG, Dore CJ, White DC. Effect of propofol on the auditory evoked response and oesophageal contractility. *Br J Anaesth* 1989; 63:411-417
207. Thornton C. Evoked potentials in anaesthesia. *Eur J Anaesth* 1991; 8:89-107
208. Tunstall ME. Detecting wakefulness during general anaesthesia for Caesarean section. *BMJ* 1977; 1:1321
209. Tunstall ME. The reduction of amnesic wakefulness during Caesarean section. *Anaesthesia* 1979; 34:316-319
210. Urhonen E, Jensen EW, Lund J. Changes in rapidly extracted auditory evoked potentials during tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:743-748
211. Utting JE. Awareness: clinical aspects. In: Rosen M, Lunn JN (eds) *Consciousness awareness and pain in general anaesthesia*. London: Butterworths, 1987:174-176
212. Vernon JM, Lang E, Sebel PS, Manberg P. Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anaesthesia. *Anesth Analg* 1995; 80:780-785
213. Viertio-Oja H, Sarkela M, Talja P, Tolvanen-Laakso H, Yli-Hankala A. Entropy of the EEG signal is a robust index for depth of hypnosis. *Anesthesiology* 2000; 93:A-1369

214. Walder B, Suter PM, Romand JA. Evaluation of two processed EEG analysers for assesment of sedation after coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med* 2001; 27:107-14
215. Waldvogel HH. Opioide vom Typ der Anilinopiperidine. *Information Network Anaesthesiology – Perioperative Medicine INAPeM* 2002; www.narcomed.com
216. Wilhelm W, Eichner A. Fast-Track-Anästhesie: Pharmakologische Grundlagen. In: *Forum Moderne Inhalationsanästhesie (F.M.I)*, ed. DAC 2003 München – Fast-Track-Anästhesie – „EEG-optimiert“. Erlangen: Baxter Deutschland GmbH, 2003:7-15
217. Wilhelm W, Kreuer S. Das interpretierte EEG als Überwachungsverfahren in der Anästhesiologie. *Anästhesiol Intensivmed* 2003; 44:8-15
218. Wilhelm W, Kreuer S. Grundlagen der Überwachung des Narkose-EEG. In: *Forum Moderne Inhalationsanästhesie (F.M.I)*, ed. DAK 2002 Nürnberg – „Narkosetiefe“ und metabolischer Flow – Stellenwert moderner Techniken der Narkosesteuerung. Erlangen: Baxter Deutschland GmbH, 2002:13-16
219. Wilhelm W, Wrobel M, Kreuer S, Larsen R. Remifentanyl. An update. *Anaesthesist* 2003; 52:473-94
220. Wong J, Song D, Blanshard H, Grady D, Chung F: Titration of isoflurane using BIS index improves early recovery of elderly patients undergoing orthopedic surgeries. *Can J Anaesth* 2002; 49:13-18
221. Yli-Hankala A, Eskola H, Kaukinen S. EEG spectral power during halothane anaesthesia. A comparison of spectral bands in the monitoring of anaesthesia level. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33:304-308
222. Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annila P, Korttila K. EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 143:545-549

7 Abkürzungsverzeichnis

AAI	A-line™-ARX-Index
AEP	Akustisch evozierte Potentiale
ANOVA	Analysis of variance; Varianzanalyse
ARX	Autoregressives Modell mit exogenem Input
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWR	Aufwachraum
BAEP	brainstem auditory evoked potentials; frühen akustisch evozierten (Hirnstamm-) Potentiale
BIS	bispectral index scale; Bispektralindex
BSR	burst-suppression-ratio; Anteil am isoelektrischen EEG-Signal, das von kurzen hochfrequenten Mustern unterbrochen wird
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyelogramm
FFT	Fast Fourier Transformation; schnelle Fourier-Transformation
IFT	Isolated forearm technique; isolierte Unterarmtechnik
LLAEP	late latency AEP; späte akustisch evozierten Potentiale
MAC	mittlere alveoläre Konzentration
MLAEP	middle latency AEP; akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz
MTA	moving time average; ein Mittelungsverfahren, welches aus mehreren Signalen ein Durchschnittssignal extrahiert
NMT	Neuromuskuläres Monitoring
OP	Operation

PRST	pressure, heart rate, sweating, tear production; Blutdruck, Herzfrequenz, Schweißproduktion, Tränenfluss
SEF	Spektrale Eckfrequenz
ZNS	Zentrales Nervensystem

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Privatdozent Dr. med. Jörgen Bruhn für die freundliche Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung danken;

allen Oberärzten, Anästhesisten, Schwestern und Pflegern der Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin in Bonn, die zur Durchführung dieser Studie viele Umstellungen und Unannehmlichkeiten in Kauf nehmen mussten und mir dennoch immer freundlich und hilfsbereit zur Seite standen;

sowie meiner lieben Familie und allen Freunden, die mich dabei unterstützt haben.