

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
der Universitätskliniken des Saarlandes
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. T. Volk

Vergleich von kognitiven Funktionen und Verhalten in der Aufwachphase in Abhängigkeit von der Narkosetiefe

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2010

vorgelegt von
Miriam Dorothe Diehl
geboren am 07.09.1979
in Kirchheimbolanden

In Liebe und Dankbarkeit meinen Eltern und Großeltern gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. ZUSAMMENFASSUNG	7
SUMMARY	9
2. EINLEITUNG	11
2.1. EEG: Grundlagen	12
2.1.1. Entstehung eines EEGs	12
2.1.2. EEG-Veränderungen während der Allgemeinanästhesie	13
2.1.3. Ableitung	14
2.1.4. Qualitätssicherung für die EEG-Registrierung	15
2.1.5. Automatische Analyse des Roh-EEGs	16
2.2. Narkose-EEG-Monitoring	18
2.2.1. Anforderungen an ein EEG-Monitoring	18
2.2.2. Bispektralindexmonitor BIS-XP A-2000	20
2.2.2.1. EEG-Ableitung	22
2.2.2.2. BIS-Algorithmus	22
2.3. Target Controlled Infusion (TCI)	24
2.4. Fragestellungen der vorliegenden Studie	27
3. MATERIAL UND METHODIK	28
3.1. Patienten	28
3.2. Präoperative Diagnostik und Prämedikation	29
3.3. Vorbereitung vor der Narkoseeinleitung	29

3.4.	Anschluss des BIS Monitors	30
3.5.	Narkoseeinleitung	30
3.6.	Intraoperative Narkoseführung und Monitoring	30
3.7.	Operationsende und Ausleitung	31
3.8.	Aufwachraum	31
3.9.	Intensivstation	32
3.10.	Studienspezifische Untersuchungen und Tests	32
3.10.1.	Blutgasanalyse	32
3.10.2.	Psychomotorische Tests	33
3.10.3.	Lungenfunktionstest	34
3.10.4.	Postoperative Anästhesiebeurteilung durch Patienten	34
3.11.	Ablaufschema der Studie	35
3.12.	Statistik	36
4.	ERGEBNISSE	37
4.1.	Demographische Daten	37
4.2.	Anästhetikaverbrauch	38
4.3.	BIS Werte	41
4.4.	Hämodynamik	42

4.4.1.	Blutdruck	42
4.4.2.	Blutgas	44
4.5.	Aufwachverhalten	45
4.6.	Postoperative kognitive Erholung	47
4.6.1.	Trieger Dot Test	48
4.6.2.	Labyrinth Test	49
4.6.3.	Digit Symbol Substitution Test	50
4.7.	Lungenfunktionstest	52
4.8.	Postoperative Anästhesiebeurteilung durch den Patienten	53
5.	DISKUSSION	54
5.1.	Kurze Wiederholung der Studienergebnisse	54
5.2.	Ist eine EEG-Überwachung während einer Allgemein-Anästhesie sinnvoll?	54
5.3.	Postoperative Erholung	56
5.3.1.	Psychomotorische Tests	56
5.3.2.	Lungenfunktionstest	59
5.3.3.	Hämodynamik	59
5.4.	Aufwachverhalten	60
5.5.	Einsparung von Anästhetika	61

5.6.	Awareness	62
5.7.	Fazit der vorliegenden Untersuchung	63
6.	LITERATURVERZEICHNIS	64
7.	LEBENS LAUF	74
8.	DANKSAGUNG	75
9.	PSYCHOMOTORISCHE TESTS	76

1. ZUSAMMENFASSUNG

Bis vor einigen Jahren standen für die Steuerung der Anästhesie ausschließlich klinische Patientenparameter zur Verfügung. Eine exakte Aussage über den Grad der intraoperativen Bewusstseinsausschaltung war mit Hilfe von klinischen autonomen Zeichen schwierig bis unmöglich.

In den letzten Jahren hat hier eine interessante und vielversprechende Entwicklung begonnen. Die Dämpfung der Hirnaktivität durch eine Allgemeinanästhesie kann mit Hilfe von prozessierten EEG-Signalen dargestellt werden, sodass eine objektivierbare Aussage über die Narkosetiefe getroffen werden kann. Bedingt durch den rasanten Fortschritt der Computertechnologie wurden verschiedene Monitorsysteme entwickelt, die eine intraoperative Überwachung und die sofortige Interpretation des Narkose-EEGs ermöglichen. Eine einfache und praktikable Darstellung des zu interpretierenden EEGs gelang durch die Entwicklung des Bispektralindex. Dieser Index ist das Ergebnis eines komplexen Verfahrens, bei dem das EEG in dimensionslose Zahlen umgerechnet wird. Dabei können Werte von 0 (keine EEG-Aktivität) bis 99 (wach) erreicht werden.

Mit dem Einsatz des BIS Monitors konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass Anästhetika eingespart, die Aufwachzeiten verkürzt und intraoperative Wachheit vermieden werden.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Unterschiede der postoperativen Erholung in Abhängigkeit von unterschiedlichen EEG-Narkose-Stadien im Rahmen einer Propofol-Remifentanil-Narkose aufzuzeigen. Untersucht wurden insgesamt 44 Patienten, die sich einer pulmonalen Lobektomie unterziehen mussten. Es erfolgte eine Randomisierung in zwei Gruppen: 22 Patienten wurden mit der tiefen Narkosetiefe von BIS 35 (LOBIS) und 22 Patienten mit einer flachen Narkosetiefe von BIS 50 (HIBIS) anästhesiert.

Nach Anlage eines Periduralkatheters und Platzierung der EEG-Elektroden auf die Stirn wurde die Einleitung der Narkose mit 0,3 Remifentanil $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ i.v. begonnen. Nach 5 min erfolgte die Propofolapplikation unter Verwendung einer Target-Controlled-Infusion-Spritzenpumpe (TCI-Spritzenpumpe) mit einer Laufgeschwindigkeit von 36 mg/kg/h. Zur Muskelrelaxation wurde Atracurium mit der Dosis 0,5 mg/kg appliziert, 3 min später erfolgte die endotracheale Intubation und

unmittelbar im Anschluss eine Reduktion der Remifentanildosis auf 0,2 µg/kg/min. Die Dosierung der Propofol-Infusion wurde so gewählt, dass die zugeordneten BIS Werte von 35 bzw. 50 erreicht wurden. Zur intraoperativen Analgesie wurde der Periduralkatheter mit 10 µg Sufentanil und postoperativ mit 5 ml Bupivacain 0,5% bestückt.

Die Aufwachparameter (Augen öffnen, Extubation, Namen nennen, Geburtsdatum nennen), die postoperativen Erholungskriterien (Trieger Dot Test, Labyrinth Test, Digit Symbol Substitution Test, Lungenfunktionstest) sowie der Propofol-Verbrauch wurden von einem für die jeweilige Gruppenzugehörigkeit verblindeten Untersucher beobachtet und dokumentiert.

Die demographischen Daten der Patienten, die Dauer der Narkose und die infundierte Remifentanil-Gesamtmenge waren in allen drei Gruppen vergleichbar. In der BIS 50 Gruppe war der Propofolverbrauch signifikant geringer als in der BIS 35 Gruppe. Die Aufwachzeiten waren in der BIS 50 Gruppe signifikant kürzer als in der BIS 35 Gruppe. Eine Extubation konnte in der BIS 50 Gruppe signifikant früher durchgeführt werden. Auch bei anderen Aufwachparametern, wie Namen nennen und Geburtsdatum nennen, konnten signifikant bessere Ergebnisse in der BIS 50 Gruppe erzielt werden.

In beiden Gruppen wurde zudem die postoperative kognitive Funktion mit drei psychomotorischen Tests gemessen. Auch hier zeigten sich signifikante Unterschiede.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei flacheren Narkosetiefen bei BIS Werten von 50 im Vergleich zu tieferen Narkosetiefen bei BIS Werten von 35 der Propofol-Verbrauch reduziert, die Aufwachzeiten verkürzt sowie die psychomotorischen Fähigkeiten schneller wiedererlangt werden können. Die Ergebnisse zeigen, dass durch den Einsatz der Monitorsysteme zur Überwachung der Narkosetiefe und die dadurch vorgenommene Steuerung der Propofol-Dosierung die individuelle Narkoseführung deutlich verbessert werden kann.

1. SUMMARY

Up until recently monitoring of the depth of anaesthesia was based solely upon clinical parameters, such as heart rate, blood pressure or vegetative signs. It was, therefore, difficult to estimate the hypnotic component of general anaesthesia accurately.

In the last few years an interesting and very promising development has taken place in this field. The suppression of the brain activity under the influence of a general anaesthetic can be shown using a processed EEG signal. The rapid advance in computer technology enabled the development of various monitoring systems for the intraoperative immediate interpretation of a prefrontal EEG. The bispectral index is the result of a complex mathematical algorithm in which the EEG is converted into dimensionless numbers. The values range from 0 (no EEG activity) to 99 (awake).

In numerous studies it was shown that the use of the BIS monitor reduces the amount of anaesthetic used, reduces the postoperative wake-up time and intraoperative awareness can be avoided.

The goal of this study was to illustrate the differences in the postoperative recovery times depending on two different BIS-levels during a propofol remifentanil anaesthetic.

A total of 44 patients, having a pulmonary lobectomy, were included into the study. The patients were randomly assigned to one of two groups: 22 patients were anaesthetised with a target-BIS level of 35 (LOBIS) and 22 with a target-BIS level of 50 (HIBIS).

After placement of the peridural catheter and placement of the BIS-electrodes on the forehead, anaesthesia was started with 0.3 remifentanil $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ i.v. After five minutes a propofol infusion was started using a target controlled infusion injection pump (TCI injection pump) with a dosage of 36 $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$. For muscle relaxation atracurium was used at a dosage of 0.5 mg/kg . Three minutes later, patients were intubated and the dosage of remifentanil was reduced to 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

The propofol infusion was then adjusted according to the appropriate BIS values of 35 or 50, respectively. 10 μg sufentanil epidurally was used for intraoperative analgesia and at the end of surgery, with 5 ml 0.5% bupivacain were given for postoperative pain control.

The parameters for the wake-up phase (opening of the eyes, extubation, saying their name, saying their date of birth), the postoperative recovery criteria (Trieiger dot test, labyrinth test, digit symbol substitution test, lung function test), and the amount of propofol used were documented by an examiner who was unaware of the respective group assignment.

The demographic data of the patients, the duration of anaesthesia and the total infused amount of remifentanil was comparable for all two groups. The amount of propofol used was significantly less in the HIBIS group compared to the LOBIS group. The wake-up times in the HIBIS group were also significantly shorter than those in the LOBIS group. The extubation in the HIBIS group could also take place significantly earlier. Significantly better results for the other wake-up parameters such as saying patient's name and date of birth were also achieved in the HIBIS group.

The postoperative cognitive function was tested in both groups using three psycho-motor-functional tests. Here we can also see significant differences.

In summary, we can say that a lighter anaesthetic with BIS values of 50 can shorten the wake-up time, speed up achieving normal psycho-motor-function and reduce the amount of propofol used compared to deeper anaesthetic with BIS values of 35. The results show that the use of an EEG-based monitoring system to control the depth of anaesthesia and a target-controlled infusion of propofol can improve individual anaesthesia management.

2. EINLEITUNG

Die Ableitung eines Elektroenzephalogramms stellt eine nicht invasive Methode zur Funktionsdiagnostik des Gehirns dar. Die Erstbeschreibung eines EEGs beim Menschen stammt von dem deutschen Psychiater Hans BERGER [1929]. Er entdeckte, dass man durch den ungeöffneten Schädel vom Gehirn erzeugte elektrische Signale mit Hilfe von Elektroden von der Kopfhaut ableiten kann. Außerdem stellte er fest, dass sich die elektrische Kurve je nach Beanspruchung des Gehirns und je nach Wachheitsgrad ändert. In den folgenden Jahrzehnten wurde von mehreren Arbeitsgruppen die Anwendung des EEGs auch in der Allgemeinanästhesie erprobt und erforscht [MARTIN et al., 1959; LOOMIS et al., 1937; PICHLMAYR et al., 1983]. Aufgrund des hohen praktischen Aufwands bei der EEG-Ableitung kam es jedoch nicht zum Routineeinsatz. Aufwendig waren zum Beispiel das zeitintensive Lesen der Papierdokumentation am Narkosearbeitsplatz, die schwierigen und aufwendigen EEG-Ableitungen und die damals noch begrenzte Computertechnologie.

Der Einsatz des EEGs in der Allgemeinanästhesie wurde am Ende des 20. Jahrhunderts durch die Einführung fortgeschrittener Computer- und Monitortechnologien, die komplexe Rechenleistungen in Sekundenschnelle am Anästhesiearbeitsplatz durchführen können, ermöglicht. Das EEG hat seither seinen Platz in der Überwachung der Narkosetiefe in der Allgemeinanästhesie [RAMPIL IJ et al., 1998; WILHELM W et al., 2003].

Mit dieser weiterentwickelten Technologie besteht die Möglichkeit, das Awareness-Risiko zu minimieren, eine individuell angepasste Narkosetiefe anzustreben, die intraoperative hämodynamische Stabilität der Patienten zu verbessern und die Aufwachzeiten zu verkürzen. Dies führt auch zu ökonomischen Vorteilen, wie z.B. die Einsparung des Anästhetikaverbrauchs, aber auch zu besseren OP-Auslastungen mit einer entsprechenden Kostenreduktion.

2.1. EEG: Grundlagen

2.1.1. Entstehung eines EEGs

Mit der Entdeckung des Elektroenzephalogramms wurde es möglich, nichtinvasiv Potentialschwankungen des Kortex von der Schädeloberfläche abzuleiten, die als Summationskurven die exzitatorische wie auch inhibitorische Neuronenaktivität des Gehirns widerspiegeln.

Mithilfe von Elektroden, die auf der Kopfhaut angebracht werden, wird die Summe der oberflächlich gelegenen synaptisch stimulierten Neuronenverbände registriert, verstärkt und kontinuierlich dokumentiert. Dabei wird permanent die kortikale Neuronenaktivität durch zahlreiche Verknüpfungen mit den subkortikalen Hirnregionen moduliert. Die für die Entwicklung der Potenzialrhythmen und –muster im EEG maßgebenden neuronalen Strukturen befinden sich in Zwischenhirn, Mittelhirn und Brücke [ZSCHOCKE et al., 1999].

Die zu registrierenden regelmäßigen Potentialschwankungen werden in Abhängigkeit von ihrer Frequenz in vier Bereiche unterteilt und mit griechischen Buchstaben versehen:

alpha α	8-13 Hz
beta β	>13 Hz
theta θ	4-8 Hz
delta δ	0,5-4 Hz

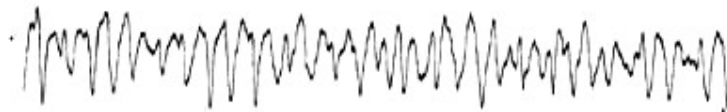
Alpha
8-13 Hz



Beta
> 13 Hz



Theta
4-8 Hz



Delta
0,5-4 Hz



Abb. 1: Typische EEG-Befunde für die Frequenzbereiche α , β , θ , und δ [WILHELM et al., 2005].

2.1.2. EEG-Veränderungen während der Allgemeinanästhesie

Der wache Zustand des gesunden erwachsenen Menschen ist im EEG durch das Auftreten von α - und β -Wellen charakterisiert. Während einer Narkose kommt es unter Verwendung der meisten Anästhetika, wie z.B. volatiler Anästhetika, Barbiturate, Etomidat und Propofol zu dosisabhängigen Veränderungen des Roh-EEGs. Eine leichte Sedierung bewirkt zunächst eine kurze Desynchronisation des Kurvenverlaufs in Form von Überlagerungen der Grundaktivität mit β -Wellen. Mit zunehmender Sedierung treten vor allem synchronisierte theta-Wellen und später auch delta-Rhythmen auf. Typische EEG-Bilder einer sehr tiefen Narkose sind Burst-

Suppression-Muster, d.h. das isoelektrische EEG (Suppression) wird von kurzen Aktivitätsphasen (Bursts) unterbrochen. Im Rahmen der Narkoseausleitung kommt es zu einer in umgekehrter Reihenfolge ablaufenden vollständigen Remission der EEG-Veränderungen.

Tab. 1: Dosisabhängige Veränderungen der meisten Anästhetika auf das Roh-EEG.

Wach	Alpha-Wellen
Leichte Sedierung	Beta-Wellen
Zunehmende Sedierung	Theta-Wellen
Allgemeinanästhesie	Delta-Wellen
Weitere Dosissteigerung	Burst-Suppression Nulllinien-EEG

2.1.3. Ableitung

In der Routinediagnostik wird das EEG an 19 Punkten von der Schädeloberfläche mittels Oberflächenelektroden abgeleitet [JASPER, 1958]. Die Elektroden werden hierzu in Abständen von 10 bzw. 20 Prozent der gemessenen Gesamtlänge aufgeklebt. Dieses Verfahren wird deshalb auch 10-20 System genannt. Zwischen den Elektroden werden die Potentialdifferenzen erfasst, verstärkt und aufgezeichnet. Die zahlreichen Ableitungen des in der neurologischen Routinediagnostik verwendeten EEGs werden insbesondere zur Erkennung und Lokalisationsbestimmung von hypoxischen Hirnschädigungen, Anfallsleiden und anderen zerebralen Erkrankungen wie zum Beispiel entzündlichen Hirnerkrankungen angewendet.

Bei der EEG-Überwachung in der Anästhesie wird eine 1-Kanal-Ableitung als hinreichend repräsentativ für die Beurteilung der hypnotischen Einflüsse einer Narkose angesehen. Hierbei haben sich Einmal-Klebe-Elektroden bewährt. Diese werden, nachdem die Haut gereinigt wurde, auf die unbehaarte Stirn geklebt.

2.1.4. Qualitätssicherung für die EEG-Registrierung

Um aus dem Monitoring möglichst viele Informationen zu gewinnen, ist eine hohe Signalqualität unabdingbar. Durch den Einsatz von speziellen Elektroden, Differenzverstärker und Filter kann die Qualität der Ergebnisse verbessert und eine Fehlinterpretation bei der Diagnostik minimiert werden. Bei den Elektroden sollte daher ein möglichst geringer Elektroden-Haut-Widerstand (5Ω und darunter) eingehalten werden. Differenzverstärker sind in der Lage, die Kortex-Potentialschwankungen zu verstärken und die Störsignale, welche in beiden Eingängen des Verstärkers registriert werden, durch Subtraktion zu eliminieren. Filter verbessern die Ableitqualität dadurch, dass sie nicht relevante bzw. störende Frequenzbereiche aus dem abzuleitenden Signal beseitigen. Potentialschwankungen, die nicht vom Gehirn stammen, sondern patientenbezogene und technische Artefakte sind, werden erkannt und herausgefiltert. Die Präzision der Analyse wird zudem durch eine hohe Abtastfrequenz (sampling rate), wie auch durch eine hohe Auflösung (resolution) gewährleistet.

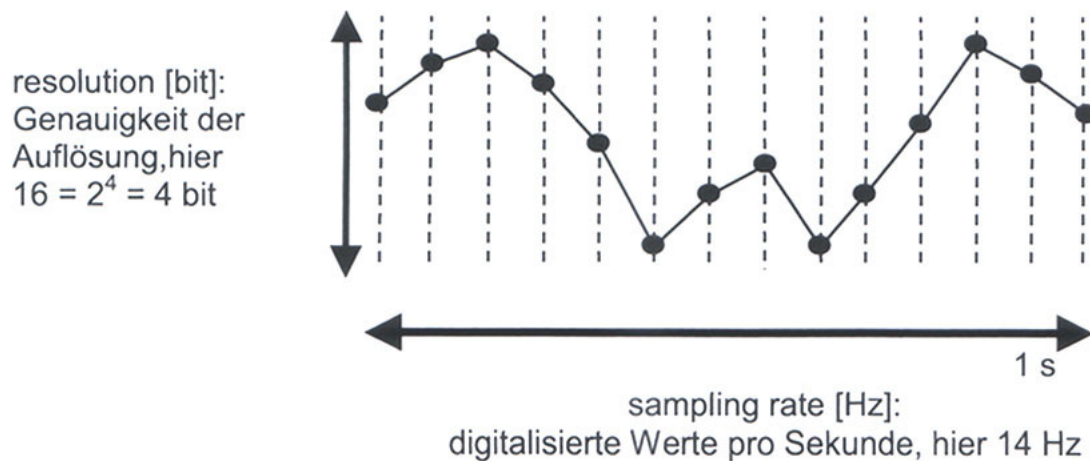


Abb. 2: Analog-Digital (A/D)-Wandlung [WILHELM et al., 2005].

2.1.5. Automatische Analyse des Roh-EEGs

Die Komplexität des Roh-EEGs konnte durch digitale, computergestützte EEG-Signalverarbeitung sinnvoll reduziert werden. Dadurch lässt sich die Interpretation des Roh-EEGs so vereinfachen, dass auch unerfahrene Untersucher schnell und zuverlässig die zeitlichen Narkosetiefeveränderungen erkennen können.

Bei der sogenannten Fourier-Transformation geht man davon aus, dass sich jede Schwingungsform, also auch die Wellen des Roh-EEGs, als Überlappung einzelner Sinus- und Kosinuskurven mit unterschiedlichen Frequenzen und Amplituden beschreiben lässt [RAMPIL, 1998]. Diese Analyse wird als Spektralanalyse bezeichnet, bei der zunächst das EEG in einzelne Abschnitte unterteilt und als Leistungsspektrum, synonym auch Powerspektrum genannt, dargestellt wird. Um das Leistungsspektrum in Zahlenwerte zu überführen, kann die Fläche des Leistungsspektrums für die einzelnen Frequenzbänder in Prozent der Gesamtaktivität berechnet werden.

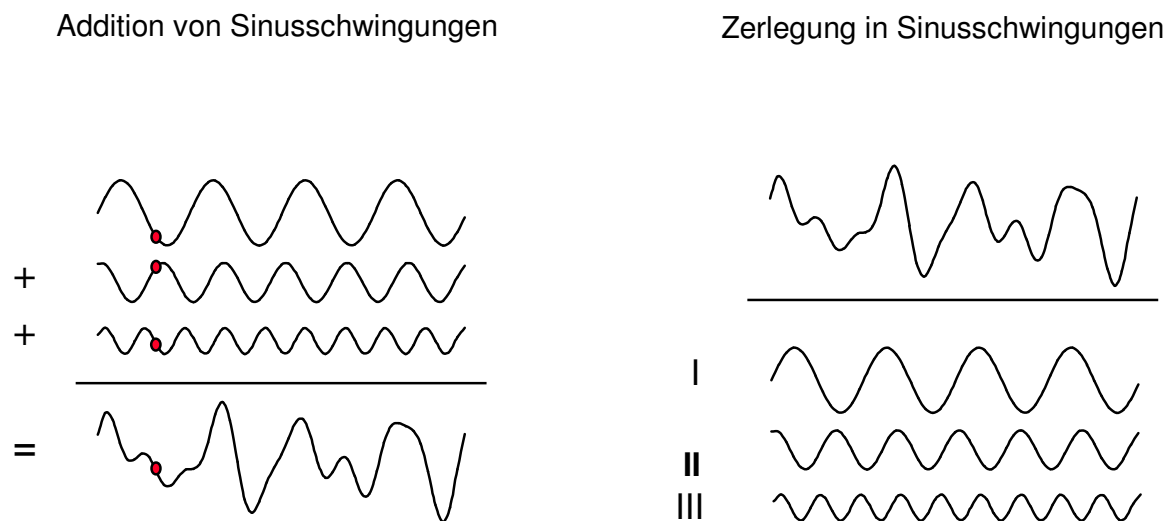


Abb. 3: Fourier-Transformation mit sich überlagernden Sinuskurven [Abbildung von Priv.-Doz. Dr. H. Röpcke, Klinik für Anästhesiologie, Universität Bonn].

Weiterhin kann das Leistungsspektrum in Monoparametern umgerechnet und in Zahlenwerten umformuliert werden. Dadurch wird die Darstellung übersichtlicher und einfacher.

Beispiele für Monoparameter sind:

- Medianfrequenz, die das Powerspektrum in der Mitte teilt und diejenige Frequenz angibt, unter und über der 50 % der Gesamtaktivität liegen.
- Spektrale Eckfrequenz, 1983 eingeführt; Frequenz, unterhalb der 90 % (SEF 90) bzw 95 % (SEF 95) der Gesamtaktivität liegen.
- Peakfrequenz ist die Frequenz mit der höchsten spektralen Leistung im Powerspektrum.

Weitere relative Angaben einzelner Frequenzbereiche am Gesamtleistungsspektrum sind möglich.

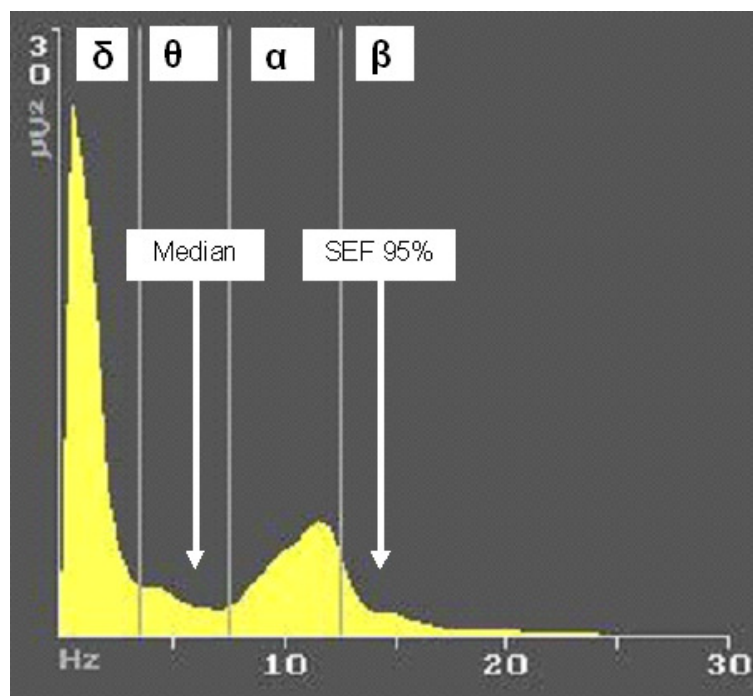


Abb. 4: Powerspektren und Darstellung der einzelnen Frequenzbereiche [WILHELM et al., 2005].

Bei dem einfachen traditionellen spektralen Monoparameter SEF 95 sowie bei der Medianfrequenz gibt es zwei Problemphasen:

Zum einen bedingen geringe Konzentrationen von Anästhetika einen Anstieg der hochfrequenten EEG-Anteile im Sinne einer Exzitation. Zum anderen treten bei sehr tiefen Narkosen Burst-Suppression-Muster auf, die ebenfalls zu einem Anstieg der Monoparameterwerte führen.

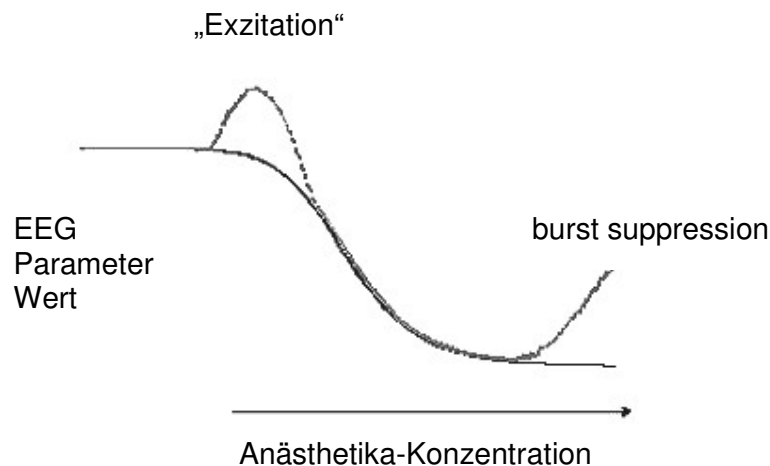


Abb. 5: Verlauf eines „idealen“ EEG-Parameters (durchgezogene Linie) und skizzierter Verlauf der spektralen EEG-Parameter SEF95 bzw. Medianfrequenz (gestrichelte Linie) [BRUHN, 2001].

2.2. Narkose-EEG-Monitoring

2.2.1. Anforderung an ein EEG-Monitoring

Für die Steuerung der Narkostiefe standen bis vor einigen Jahren ausschließlich klinische Parameter zur Verfügung. So unterteilte Guedels Schema die Narkosestadien lediglich nach klinischen Zeichen. Dazu gehören unter anderem: Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, Pupillengröße, Schweißsekretion, Tränenfluss, Patientenbewegung.

Diese Methode der klinischen Beurteilung der Narkostiefe war jedoch nur begrenzt zuverlässig, da nur wenig objektivierbare Parameter über die Anästhesietiefe

entschieden. Beispiele dafür sind die Hämodynamik, die vegetativen Zeichen und die Erfahrung des Narkosearztes.

Eine zu flache Narkose birgt die Gefahr der nicht ausreichenden Schmerzbeseitigung, unzuverlässige Stressabschirmung oder Awareness. Eine zu tiefe Anästhesie beeinträchtigt die hämodynamische Stabilität, verzögert Aufwach-, Wechsel- und Überwachungszeiten und erhöht Substanzkosten.

Eine individuell „maßgeschneiderte“ Anästhesiesteuerung ist das Ziel der modernen Anästhesie, jedoch ist diese aufgrund der interindividuellen Variabilität der Patienten nur schwer zu erreichen.

Die Einordnung des Bewusstseinszustands nach rein klinischen Kriterien ist problematisch, denn es besteht zum Beispiel die Gefahr, dass durch Relaxation und hoch dosierte Opioidgaben die hypnotische Komponente der Allgemeinanästhesie zu gering ist, obwohl entsprechende vegetative Zeichen fehlen. Aufgrund dieser Fehldeutung wurden mehrfach von anästhesierten Patienten traumatisierende intraoperative Wachheitsberichte (Awareness) geschildert. Die angenommene Inzidenz von Awareness beträgt 0.1 – 0.2 % [SANDIN et al., 2000].

2.2.2. Bispektralindexmonitor BIS-XP A-2000

Der BIS Monitor ist ein international eingeführtes und in vielen Untersuchungen validiertes automatisches Narkose-EEG-Interpretationssystem.

Das EEG-Signal wird geräteintern in den sogenannten BIS Wert (BIS=bispectral index scale) umgerechnet.

Erhältlich sind BIS Monitore als Kompaktmonitor oder auch als Einschub-Modul.

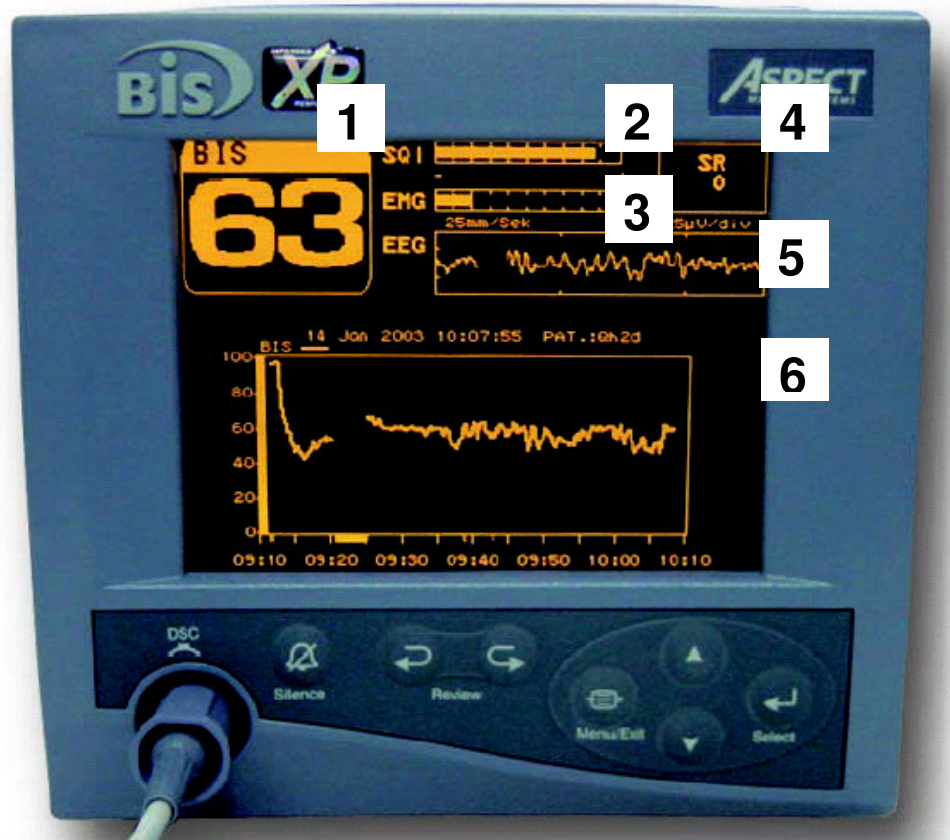


Abb. 6: BIS-XP A-2000: BIS Monitor im Einsatz bei einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) [WILHELM et al., 2005].

1. BIS Wert (Bispectral-Index-Scale): Beschreibt eine dimensionslose Zahl zwischen 99 (wach) und 0 (keine EEG-Aktivität).
2. SQI (Signalqualitätsindex): Gibt den Prozentsatz der gut abgeleiteten und gemessenen Phasen aus den vergangenen 60 Sekunden der aktuellen

Messung an, die in die Berechnung des Bispektralindex und der Spektralvariablen eingehen.

3. EMG (Elektromyogramm): Zeigt die Muskelaktivität sowie andere Hochfrequenzartefakte in einem Balkendiagramm an. Maßeinheit ist Dezibel im Frequenzbereich zwischen 70 und 110 Hz. Es dient zum Ausschluss von Störfrequenzen.
4. SR (Suppression Ratio): Gibt den Prozentsatz der Phasen der letzten 60 Sekunden an, in denen das EEG-Signal isoelektrisch war.
5. Kurve des Einkanal-Roh-EEGs.
6. BIS Werte als Kurve im zeitlichen Verlauf.

Für die neueren Softwareversionen (ab BIS-Version 3.0) wurden folgende Einstufungen der BIS Werte festgelegt:

Wachheit / Erinnerung intakt	100 – 85
Sedierung	85 – 60
Allgemeinanästhesie	60 – 40
Zunehmend Burst-Suppression-EEG	30 – 0

Während einer Allgemeinanästhesie sollte die empfohlene obere Grenze der BIS Werte zur Vermeidung intraoperativer Wachheit bei 50 liegen.

2.2.2.1. EEG-Ableitung

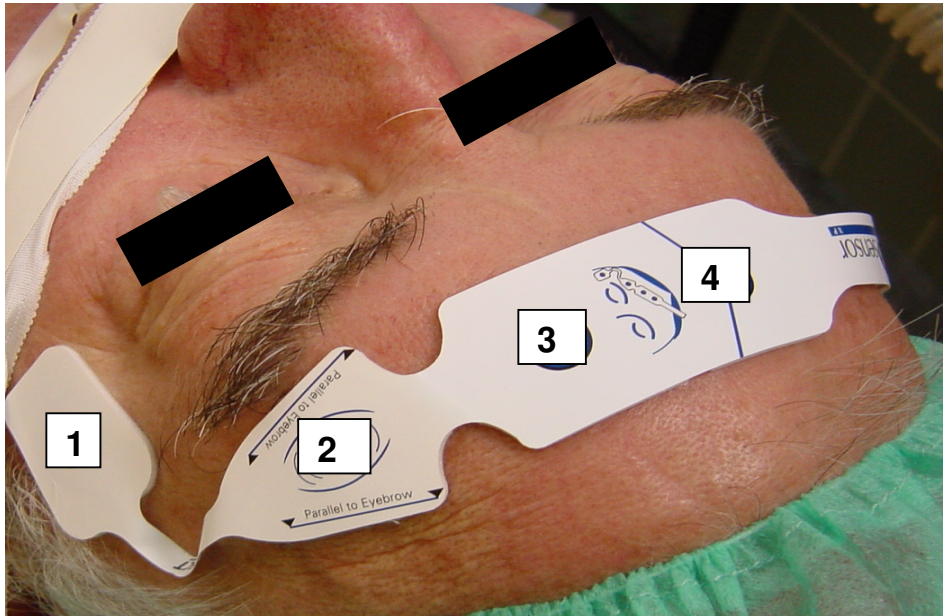


Abb. 7: Das EEG-Signal wird über eine spezielle Einmal-Klebelektrode („BIS-Sensor“) abgeleitet, die auf die Stirn des Patienten, vorzugsweise über der dominanten Hemisphäre, geklebt wird und eine Referenz (3) sowie zwei Messelektroden (1 u. 4) enthält. Hier wurde bei dem BIS-Sensor XP eine zusätzliche Messelektrode (2) integriert, die im Bereich der Augenbraue befestigt wird und Augenbewegungen sowie EMG-Aktivität erkennt [WILHELM et al., 2005].

2.2.2.2. BIS-Algorithmus

In den frühen 1960er Jahren wurde die Bispektralanalyse von Geophysikern zur Untersuchung der Bewegung von Ozeanwellen, atmosphärischen Druckschwankungen und seismischen Aktivitäten eingeführt.

Wenig später wurde sie auch in der EEG-Analyse verwendet. Durch computertechnologische Weiterentwicklung schnellerer und preisgünstigerer Monitorsysteme fand sie in den 1980er Jahren wieder zunehmendes Interesse.

Die Bispektralanalyse ist genau wie das Leistungsspektrum ein Analyseverfahren, das zusätzlich zu der Auswertung von Sinus- und Kosinusschwingungen die Quantifizierung der Phasenbeziehungen der Schwingungen zueinander betrachtet. Dies ist mit einem hohen Rechenaufwand verbunden.

Nach Analyse des Roh-EEGs wird der Bispektralindex aus mehreren Subparametern, die unterschiedlich gewichtet werden, berechnet. Deshalb wird der BIS-Wert auch als ein Multiparameter bezeichnet. Die exakte Berechnung und die Wichtung der Subparameter wurden von der Firma Aspect Medical Systems nicht offen dargelegt. In zahlreichen Studien ergab sich eine sehr gute Korrelationen zwischen Anästhesiedosierung und dem Bispektralindex.

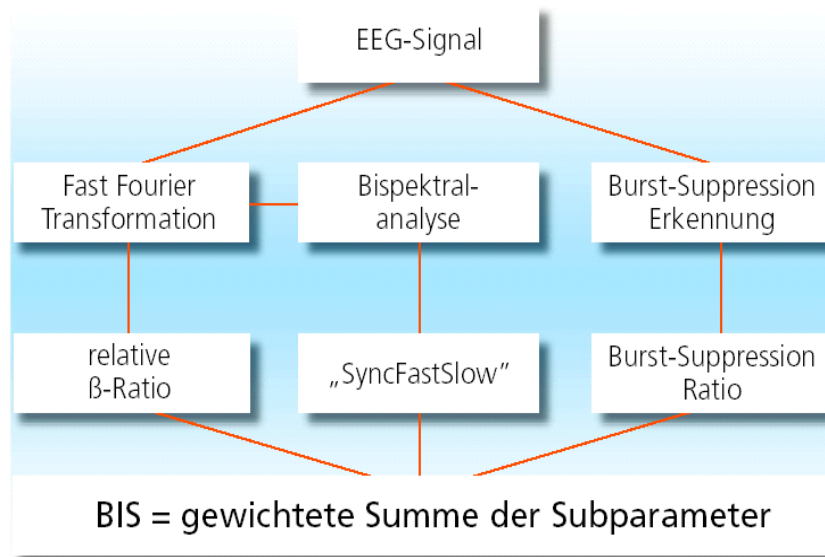


Abb. 8: Der komplexe BIS Index wird aus verschiedenen Subparametern berechnet. So gehen zum Beispiel der Burst-Suppression Ratio, Parameter aus dem Powerspektrum (z.B. die relative β -Ratio) und Parameter aus der Bispektralanalyse („SyncFastSlow“) in den Bispektralindex ein [modifiziert nach RAMPIL, 1998].

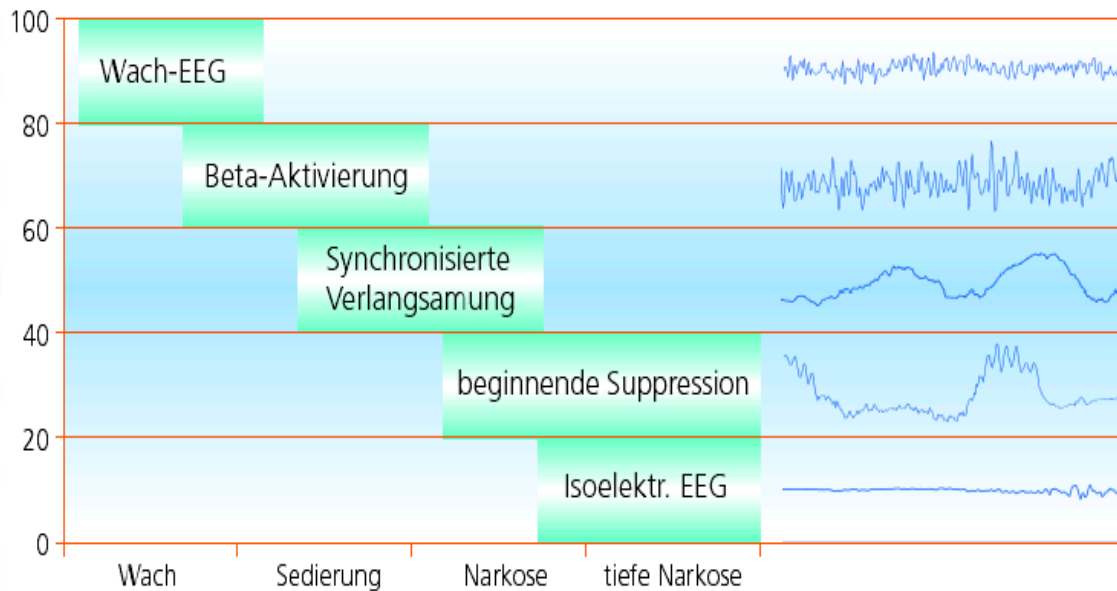


Abb. 9: BIS EEG-Stadien während einer Narkose [BRUHN, 2001].

2.3. Target Controlled Infusion (TCI)

In der vorliegenden Studie erfolgte die Anästhesie mittels total intravenöser Zufuhr (TIVA) der Narkosemittel Propofol und Remifentanyl. Das Problem der TIVA ist die individuelle Anpassung der Medikamentenzufuhr, da eine direkte Messung der Wirkstoffkonzentration, wie bei der endtidalen Narkosegasmessung für die volatilen Anästhetika, bisher nicht möglich ist. Eine damit vergleichbare Messung gibt es für intravenöse Anästhetika nicht.

Mit der Entwicklung von sogenannten Target-Controlled-Infusion-Spritzenpumpen (TCI) kann auf der Basis eines mathematischen Modells die Plasma- und Effektkompartiment-Konzentration berechnet und angesteuert werden. Vor Benutzung der TCI-Pumpe gibt der Anästhesist die gewünschte Ziel-Konzentration sowie die patientenspezifischen Daten Alter und Gewicht ein. Diese Faktoren sind entscheidend für die Berechnung des zugrunde liegenden PK/PD-Modells.

Die verschiedenen Eliminations- und Transferkonstanten von Anästhetika werden innerhalb des sogenannten Drei-Kompartimentenmodells berechnet [MARSH et al. 1991]. Die Pharmakokinetik von Propofol wird mit diesem Drei-

Kompartimentenmodell berechnete und ist unter anderem Grundlage für die Einstellung der TCI-Pumpe.

In der ersten Phase (Anflutung) erfolgt die Zufuhr des Anästhetikums in das zentrale Kompartiment. Der Plasmaspiegel steigt an und das Pharmakon erreicht seinen Wirkort. Aus diesem zentralen Kompartiment wird das Anästhetikum ständig und mit konstanter Rate eliminiert bzw. in die beiden tieferen Körperkompartimente umverteilt.

In der zweiten Phase („steady state“) ist die Umverteilung zwischen den Kompartimenten beendet, es tritt ein Fließgleichgewicht ein. Theoretisch muss nur die Menge an Pharmakon appliziert werden, die auch eliminiert wird.

In der dritten Phase wird zum Ende der Operation die Anästhetikumzufuhr gestoppt, die vollständige Elimination des Pharmakons aus dem zentralen Kompartiments wird dann von der Rückverteilung aus den beiden tieferen Kompartimenten verzögert.

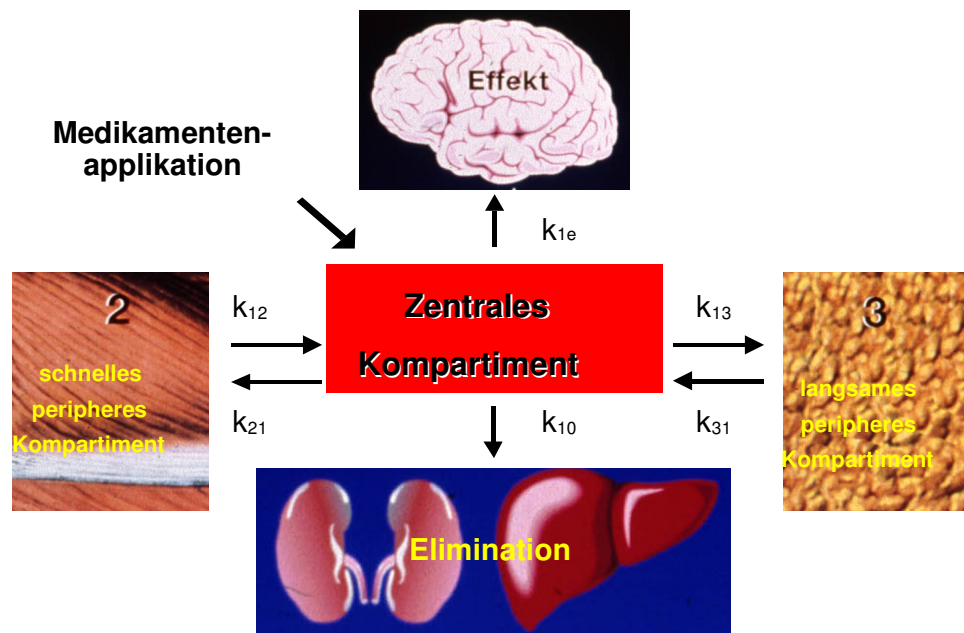


Abb. 10: Schematische Darstellung des 3-Kompartimentenmodells.

Die TCI-Spritzenpumpe berechnet automatisch unter Berücksichtigung der komplexen pharmakologischen Zusammenhänge die Infusionsrate des betreffenden Anästhetikums und erleichtert somit dem Anästhesisten die Dosierung und die Anpassung der Narkose an die Bedürfnisse des individuellen Patienten.

Seit 1996 ist das erste kommerziell erhältliche TCI-System für Propofol von Astra Zeneca (Alderley House, Alderley Park Macclesfield, Cheshire, UK) als sogenanntes Diprifusor-System im Einsatz. In zahlreichen Studien konnte seine Zuverlässigkeit, Sicherheit und Effektivität nachgewiesen werden [GEPTS, 1987; KENNY, 1990; MARSH, 1991].



Abb. 11: Beispiel eines TCI-Systems.

2.4. Fragestellungen der vorliegenden Studie

Patienten, bei denen eine pulmonale Lobektomieoperation geplant war, wurden in zwei unterschiedliche Narkosetiefegruppen BIS 35 bzw. BIS 50 randomisiert. Die Gruppe BIS 35 erhielt eine tiefe Narkose mit einem BIS Ziel Wert von 35. Dementsprechend wurde bei der BIS Gruppe 50 eine flachere Anästhesie mit einem BIS Ziel Wert von 50 durchgeführt.

In der vorliegenden Studie sollten folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Kommt es in der „BIS 35 Gruppe“ im Vergleich zu der „BIS 50 Gruppe“ zu einer signifikanten Verlängerung der Aufwachzeiten und zu einer Verlangsamung der postoperativen Erholung?
- Zeigen sich signifikante Unterschiede im Hinblick auf hämodynamische Parameter?
- Kommt es zu signifikanten Veränderungen zwischen den Patientengruppen in der postoperativen Oxygenierung und wird die postoperative Lungenfunktion signifikant beeinflusst?

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1. Patienten

Die Untersuchung erfolgte nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes. Einschlusskriterien waren eine geplante pulmonale Lobektomieoperation, ASA-Klassifikation I-III und das Mindestalter von 18 Jahren. Nach ausführlicher Aufklärung am Vortag der Operation und nach schriftlichem Einverständnis wurden die insgesamt 44 Patienten in zwei Gruppen randomisiert. Die Zuteilung zu einer der zwei Gruppen erfolgte durch Losverfahren. Hierbei wurde für jeden Patienten aus einer geschlossenen Losbox, die 22 Lose der BIS Gruppe 50 und 22 Lose der BIS Gruppe 35 enthielt, durch eine nicht an der Untersuchung beteiligten Person ein Los gezogen. Somit wurde jeder Patient einer der beiden Gruppen zugeordnet:

- Gruppe 1: Titrierung der Propofolinfusion mit einem BIS Zielwert „50“
- Gruppe 2: Titrierung der Propofolinfusion mit einem BIS Zielwert „35“

Zu den Ausschlusskriterien zählten:

- Patienten mit wesentlichen Einschränkungen der Leber- oder Nierenfunktion (Kreatinin > 2 mg/dl, Bilirubin > 2 mg/dl)
- Kontraindikationen oder bekannte Unverträglichkeit gegen eine der verwendeten Substanzen
- Patienten mit wesentlichen kardiologischen oder neurologischen Vorerkrankungen
- Dauertherapie mit Opioiden oder Psychopharmaka, Medikamentenabhängigkeit
- Body Mass Index > 30

- Teilnahme an einer anderen Studie

3.2. Präoperative Diagnostik und Prämedikation

Einen Tag vor der geplanten Lobektomieoperation wurde gemäß der üblichen klinischen Vorgehensweise eine ausführliche Anamnese von einem Anästhesisten erhoben sowie eine gründliche körperliche Untersuchung durchgeführt.

Ebenso wurden am Vortag des Eingriffs von der Doktorandin, die gegenüber der Randomisierung verblindet war, zur Erhebung des Ausgangsstatus eine Lungenfunktionskontrolle und psychomotorische Tests durchgeführt, wobei drei Testverfahren zum Einsatz kamen: Trieger Dot Test, Digit Symbol Substitution Test, Labyrinthtest.

Bei der Lungenfunktionsuntersuchung wurden unter anderem folgende Parameter erhoben und miteinander verglichen: Vitalkapazität, Einsekundenkapazität FEV1 sowie FEV1%. Mithilfe des mobilen Spirometers konnte dies im Patientenzimmer und später im Aufwachraum sowie auf der Intensivstation durchgeführt werden.

Am Vorabend der Operation und am Morgen erfolgte die Prämedikation mit 7,5 mg Midazolam per os.

3.3. Vorbereitung vor der Narkoseeinleitung

Im Narkoseeinleitungsraum erfolgte durch den Anästhesisten die Anlage eines 3-Kanal-EKGs und eines Pulsoxymeters, der Blutdruck wurde invasiv gemessen. Zur postoperativen Schmerztherapie wurde vor Narkoseeinleitung ein thorakaler Periduralkatheter angelegt.

Die Narkoseeinleitung erfolgte mittels zweier Spritzenpumpen. Eine TCI-Pumpe (Diprifusor, Astra Zeneca) mit Propofol (Disoprivan 1%, Astra Zeneca) und eine Spritzenpumpe (Perfusor, B.Braun, Melsungen) mit Remifentanil (Ultiva, GlacoSmithKline, München).

3.4. Anschluss des BIS Monitors

Für die optimale EEG-Überwachung der Narkosetiefe wurde der BIS Monitor gemäß den Herstellerangaben angeschlossen.

Vor Anbringen der Elektroden wurde die Stirn mit Desinfektionslösung (Softasept N; B.Braun, Melsingen AG) entfettet.

3.5. Narkoseeinleitung

Zunächst wurden die Parameter Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung sowie BIS-Ausgangswerte (Basiswerte) der Studienpatienten registriert.

Im Anschluss erfolgte eine Präoxygenierung mit 100%-igem Sauerstoff per Maske, die Remifentanil-Zufuhr wurde mit 0,3 µg/kg/min über 5 min gestartet. Danach erfolgte die Propofolapplikation unter Verwendung der Propofol-TCI-Spritzenpumpe mit einer Infusionsrate von 36 mg/kg/h, die nach Verlust des Lidreflexes auf 16 mg/kg/h reduziert wurde. Bei Bewusstseinsverlust erfolgte eine Maskenbeatmung mit reinem Sauerstoff. Bei sicherer Beatmung wurde die Muskelrelaxation mit Atracurium (Curamed, Karlsruhe) in einer Dosis von 0,5 mg/kg durchgeführt und 3 Minuten später wurde der Patient endotracheal intubiert. Unmittelbar nach der Intubation wurde die Remifentanildosis auf 0,2 µg/kg/min reduziert und die Propofol-Dosierung gemäß der randomisierten BIS Werten 50 bzw. 35 eingestellt.

3.6. Intraoperative Narkoseführung und Monitoring

Die Narkosetiefe wurde mittels Propofol-Infusion auf den BIS Ziel Werten von 35 bzw. von 50 gehalten.

3.7. Operationsende und Ausleitung

Mit Beginn der Muskelnahrt wurde die Remifentanilinfusion gestoppt. Zusätzlich erfolgte eine Bestückung des Periduralkatheters mit 5 ml Bupivacain 0,5% zur Gewährleistung einer postoperativen Analgesie. Gleichzeitig wurde die vollständige neuromuskuläre Erholung mit einem Relaxometer (Healthcare NS 252, Firma Fisher and Paykel) überwacht. Die Propofolzufuhr wurde mit der letzten Hautnaht gestoppt und ab diesem Punkt das Aufwachverhalten (Augen öffnen, Extubation, Namen nennen, Geburtsdatum nennen) ermittelt.

3.8. Aufwachraum

Folgende Untersuchungen wurden von der Doktorandin 15 Minuten nachdem der eigene Name richtig genannt wurde im Aufwachraum am Patientenbett durchgeführt: Beurteilung des postoperativen Aufwachverhaltens anhand von:

- TDT (Trieger Dot Test)
- DSST (Digit Symbol Substitution Test)
- Labyrinthtest
- Lungenfunktion
- Postoperative Anästhesiebeurteilung durch den Patienten
- Blutgasanalyse aus einer arteriellen Kanüle

3.9. Intensivstation

Die Patienten wurden vom Aufwachraum auf die Intensivstation verlegt. Drei Stunden nachdem der Patient seinen Namen richtig nennen konnte wurden die folgenden Parameter auf der Intensivstation von der Doktorandin am Patientenbett erhoben:

- TDT (Trieger Dot Test)
- DSST (Digit Symbol Substitution Test)
- Labyrinthtest
- Lungenfunktion
- Postoperative Anästhesiebeurteilung durch den Patienten

3.10. Studienspezifische Untersuchungen und Tests

3.10.1. Blutgasanalyse

Für die Studie wurde Blutproben aus der arteriellen Kanüle für Blutgasuntersuchungen entnommen. Die Blutgasanalyse (Nova Biomedical, Rödermark, Germany) wurde zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt:

- Ausgangswert vor Narkoseeinleitung
- Beginn der Operation
- 15 min nach Einlungenventilation
- Operationsende
- 15 min nachdem der Name richtig angegeben wurde

- 3 h nachdem der Name richtig angegeben wurde. Zu diesem Zeitpunkt lagen die Patienten bereits auf der Intensivstation

3.10.2. Psychomotorische Tests

Zur Überprüfung der postoperativen Erholung wurden psychomotorische Tests präoperativ, im Aufwachraum und auf der Intensivstation durchgeführt. Diese Tests benötigen zur Durchführung ausreichende Mitarbeit und ein Mindestmaß an motorischen Fähigkeiten und sind daher zur Erfassung der Wachheit besonders geeignet. Die drei Tests wurden zudem für diese Studie verwendet, da sie am Patientenbett gut durchführbar waren und keiner der Patienten intellektuell überfordert wurde.

- **Trieger Dot Test:** Der Patient wird bei diesem Test aufgefordert, mit einem Stift die Punkte der Figur miteinander zu verbinden. Es wird die Zeitdauer gemessen, die der Patient für die Durchführung benötigt, als auch die Anzahl der Punkte ermittelt, die der Patient richtig getroffen hat. Dieser Test wurde zur Überprüfung der kognitiven und motorischen Funktion in vielen Studien eingesetzt. [NEWMAN,1969; LARSEN, 2000].
- **Digit Symbol Substitution Test:** Dieser Test enthält im oberen Teil ein Zuordnungsschema, in dem den Ziffern 1 bis 9 jeweils ein einfaches Symbol zugeordnet ist. Darunter wird eine Serie von Ziffern mit jeweils einem zugehörigen freien Feld dem Patienten vorgegeben. Aufgabe des Patienten ist es, der Reihe nach in das freie Feld das laut Zuordnungstabelle zugehörige Zeichen in einer bestimmten Zeit einzutragen. Die Zuordnungstabelle ist während der Untersuchung für den Patienten sichtbar. Überprüft wird bei dem Test die Wahrnehmungsgeschwindigkeit bzw. das allgemeine kognitive Verarbeitungstempo [HINDMARCH, 1980].

- Labyrinthtest: Hier soll vom Patienten der richtige Weg in einem Labyrinth erkannt und eingezeichnet werden. Die Aufgabe besteht darin, die Verbindung vom Ausgangspunkt zur Mitte möglichst rasch zu finden. Um den Wiedererkennungseffekt zu vermeiden wurde der Test postoperativ auf der Intensivstation um 180 Grad gedreht. Bei diesem Test wird schlussfolgerndes Denken, Konzentration, Aufmerksamkeit und Orientierungsfähigkeit überprüft [MOTSCH, 1998].

3.10.3. Lungenfunktionstest

Um die pulmonale Ausgangssituation in beiden Gruppen vergleichen zu können, wurden präoperativ Lungenfunktionstestungen durchgeführt. Als Parameter für die postoperative pulmonale Erholung diente eine Lungenfunktionsüberprüfung postoperativ zu definierten Zeiten (15 min und 3 h nachdem der Name richtig angegeben wurde).

Mit einem mobilen Lungenfunktionsgerät (Schiller Cardiovit AT-10, Schiller Medizintechnik, Ottobrunn, Germany) war es möglich direkt am Patientenbett die Tests durchzuführen.

3.10.4. Postoperative Anästhesiebeurteilung durch Patienten

Abschließend wurde jeder Patient nach intraoperativer Wachheit befragt.

3.11. Ablaufschema der Studie

Gruppe „BIS Zielwert 50“	Zeitachse	Gruppe „BIS Zielwert 35“
Psychomotorische Tests Lungenfunktion BGA		Psychomotorische Tests Lungenfunktion BGA
	Einleitung der Narkose	
Remifentanyl 0,3 µg/kg/min über 5 min		Remifentanyl 0,3 µg/kg/min über 5 min
Propofolinfusion		Propofolinfusion
	Relaxierung: Atracurium 0,5 mg/kg	
	Nach 3 min	
	Intubation	
Dosisreduktion von Remifentanyl auf 0,2 µg/kg/min		Dosisreduktion von Remifentanyl auf 0,2 µg/kg/min
Propofol-Dosierung nach BIS Zielwert: 50 BGA		Propofol-Dosierung nach BIS Zielwert: 35 BGA
BGA	OP-Beginn Einlungen-ventilation	BGA
Bei Muskelnahat bestücken des PDK mit 25 mg Bupivacain Ausschalten des Remifentanylperfusors BGA		Bei Muskelnahat bestücken des PDK mit 25 mg Bupivacain Ausschalten des Remifentanylperfusors BGA
Aufwachzeit Sedierungsgrad Psychomotorische Tests BGA	OP-Ende	Aufwachzeit Sedierungsgrad Psychomotorische Tests BGA
Lungenfunktion Postoperative Beurteilung Psychomotorische Tests Lungenfunktion Postoperative Beurteilung	Aufwachraum	Lungenfunktion Postoperative Beurteilung Psychomotorische Tests Lungenfunktion Postoperative Beurteilung
	Intensivstation	

3.12. Statistik

Nach Testung der Daten auf Normalverteilung wurde abhängig davon der Student t-Test oder der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Beide erfolgten für unverbundene Stichproben mit zweiseitiger Fragestellung. Messwerte im Verlauf (z.B. Hämodynamik-Daten) werden mittels Varianzanalyse für wiederholte Messungen („repeated measures ANOVA“) ausgewertet. Nominaldaten (z.B. Geschlechtsverteilung) werden mittels Fisher´s exaktem Test verglichen; das Signifikanzniveau wird mit $p < 0,05$ festgelegt.

Statistische Planung und Auswertung dieser Untersuchung erfolgten in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (Direktor: Prof.Dr. Feldmann) der Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg.

4. ERGEBNISSE

4.1. Demographische Daten

Insgesamt wurden 44 Patienten mit Lungenerkrankungen der ASA-Gruppe I-III in die Untersuchung eingeschlossen. Dem Randomisierungsvorgang entsprechend wurden präoperativ durch Losverfahren jeweils 22 Patienten den Gruppen BIS 50 und BIS 35 zugeordnet. Im Vergleich der beiden Gruppen konnten bezüglich der demographischen Daten und Dauer der Operation keine signifikanten Unterschiede erfasst werden (Tabelle 2). In beiden Gruppen wurden insgesamt mehr Männer als Frauen untersucht.

Tab. 2: Demographische Daten

	BIS 35	BIS 50
Anzahl der Patienten	22	22
Alter (Jahre)	66,1 ± 7,0	63,1 ± 8,3
Größe (cm)	170,4 ± 7,4	170,4 ± 8,3
Gewicht (kg)	78,8 ± 9,1	81,6 ± 14,3
ASA I / II / III (n)	0 / 11 / 11	0 / 10 / 12
Geschlecht (m/w) (n)	14 / 8	17 / 5
Anästhesiedauer (min)	218,9 ± 50,3	223,3 ± 51,0
Operationsdauer (min)	114,6 ± 30,47	125,6 ± 35,5
OLV (min)	78,1 ± 25,5	82,3 ± 31,5

In der Tabelle aufgeführt werden:

- Mittelwerte und Standardabweichungen oder Anzahl der Patienten.
- Anästhesiedauer = Zeitspanne zwischen Narkoseeinleitung und Ende der Anästhetika-Zufuhr.
- ASA = American Society of Anesthesiologists; Score für Narkoserisiko, Risikoeinstufung für elektive Eingriffe (ASA I-V).

- OLV = one-lung ventilation

Keiner der Patienten musste wegen zu hoher Elektroden-Impedanzen oder aufgrund anderer technischer Probleme aus der Studie ausgeschlossen werden.

4.2. Anästhetikaverbrauch

Der Gesamt-Propofol-Verbrauch in der BIS Gruppe von 35 betrug 1689,2 mg, in der BIS Gruppe 50 hingegen wurde ein Verbrauch von 1421,3 mg gemessen. Es konnte damit gezeigt werden, dass durch eine geringere Narkosetiefe in der BIS 50 Gruppe eine Gesamteinsparung von Propofol von 15,9 % ermöglicht wird.

Bezogen auf den mittleren Propofolverbrauch des einzelnen Patienten in mg/kg/h wird eine durchschnittliche Einsparung von 24,2 % erzielt.

Im Vergleich der Gruppen ergab sich beim Remifentanil-Verbrauch weder in der Gesamtdosis noch im Verbrauch des einzelnen Patienten ein signifikanter Unterschied (Tabelle 3).

Tab. 3: Propofolverbrauch/Remifentanilverbrauch

Propofol	BIS 35	BIS 50
Propofolverbrauch (mg) für alle Patienten		
Propofolverbrauch (mg)	1689,2 ± 611,9	1421,3 ± 637,3
Einsparung (%)	---	- 15,9
Mittlerer Propofolverbrauch (mg/kg/h) für einen Patienten		
Propofolverbrauch (mg/kg/h)	6,2 ± 2,2	4,7 ± 2,2 *
Einsparung (%)	---	- 24,2
Remifentanil		
Remifentanilverbrauch (µg) für alle Patienten		
Remifentanilverbrauch (µg)	3628,8 ± 960,9	3712,4 ± 1807,2
Einsparung (%)	---	+ 2,3
Mittlerer Remifentanilverbrauch (µg/kg/min) für einen Patienten		
Remifentanilverbrauch (µg/kg/min)	0,22 ± 0,07	0,22 ± 0,15
Einsparung (%)	---	0

Aufgeführt wurden Mittelwerte und Standardabweichungen.

* p < 0,05 BIS 50 vs. BIS 35 (Student t-Test)

Tabelle 3 zeigt eine durchschnittliche Propofoleinsparung von 24,2 % für den einzelnen Patienten in der BIS 50 Gruppe im Vergleich zur BIS 35 Gruppe. Korrespondierend zu diesen Ergebnissen konnte festgestellt werden, dass die berechnete Propofol-Effekt-Site-Konzentration nach Marsh (Abb. 12) und Schnider (Abb. 13) ebenfalls bei der BIS 50 Gruppe signifikant tiefer lag [MARSH,1991; SCHNIDER, 1999].

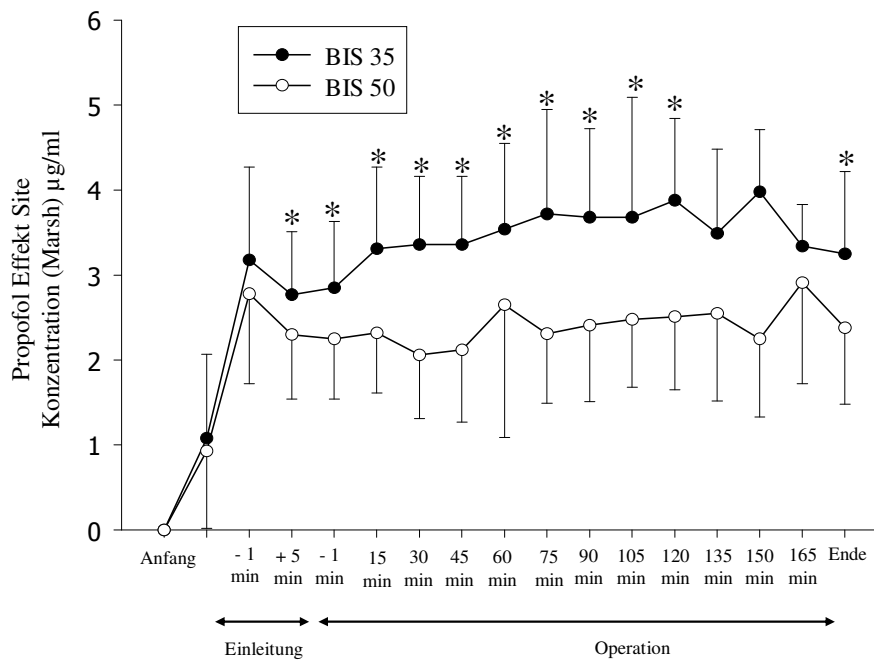


Abb. 12: Propofol-Effekt-Site-Konzentration nach Marsh (µg/ml).

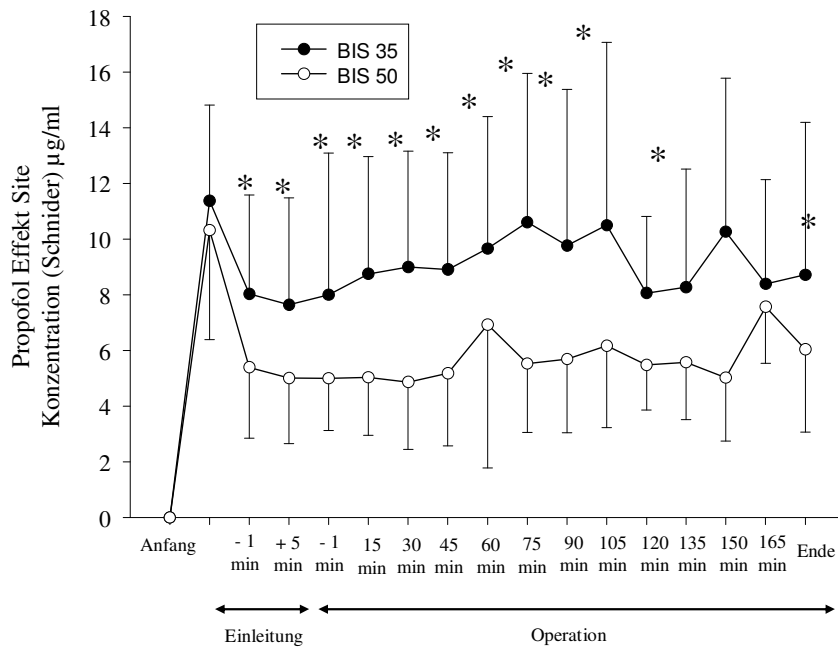


Abb. 13: Propofol-Effekt-Site-Konzentration nach Schnider (µg/ml).

4.3. BIS Werte

Die Indexwerte des BIS Monitorsystems wurden im 5 min Takt dokumentiert. Zu jedem Zeitpunkt der gesamten Operation lagen die BIS Werte der BIS 50 Gruppe signifikant höher als die der BIS 35 Gruppe.

Zusätzlich wurden die aktuellen versus die angestrebten BIS Werte während der Anästhesie analysiert. Die aktuellen BIS Werte in der BIS 50 Gruppe lagen zu 59 % im angestrebten Bereich zwischen 45 – 55. In 38 % der Messungen lagen die BIS Werte tiefer, aber nie unter 30. Über 55 fanden sich Werte in 3 % der Fälle, kein Wert lag über 65. In der BIS 35 Gruppe lagen die BIS Werte zu 68 % zwischen 30 und 40. Bei 19 % lagen die BIS Werte tiefer, jedoch kein Wert unter 18. In 13 % der Messungen waren die Werte höher, aber nie über 49 (Abb.14).

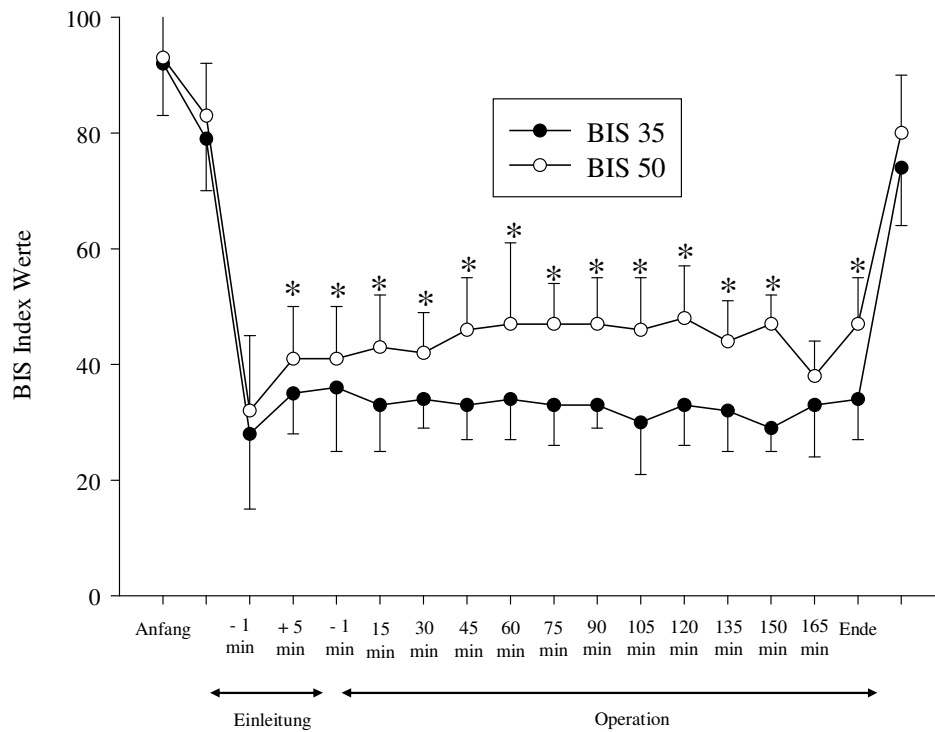


Abb. 14: BIS Werte der beiden Gruppen im Verlauf.

4.4. Hämodynamik

4.4.1. Blutdruck

Die arteriellen Blutdruckmittelwerte waren zu vorgegebenen Zeitpunkten (vor Intubation, 1 min nach Intubation, 1 min vor Hautschnitt, 5 min nach Hautschnitt, 30 min nach Hautschnitt, 60 min nach Hautschnitt, OP Ende) in beiden Gruppen gleich (Tabelle 4).

Eine Intervention mit einem Vasopressor war bei je 13 Patienten in beiden Gruppen notwendig.

Tab. 4: Blutdruck

	Basiswert	Vor		1 min nach		1 min vor		5 min nach		30 min nach		60 min nach		OP-Ende
		Intubation		Intubation	Hautschnitt	Hautschnitt	Hautschnitt	Hautschnitt	Hautschnitt	Hautschnitt	Hautschnitt	Hautschnitt		
BIS 35	97 ± 19	87 ± 14	85 ± 11	88 ± 12	89 ± 16	79 ± 15	83 ± 14	80 ± 14						
BIS 50	91 ± 15	85 ± 17	84 ± 15	90 ± 13	90 ± 13	89 ± 19	83 ± 14	82 ± 12						

Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)

Aufgeführt wurden Mittelwert und Standardabweichung.

Es sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu verzeichnen.

4.4.2. Blutgas

Es wurden zu vorgegebenen Zeiten in beiden BIS Gruppen Blutgasanalysen durchgeführt:

- Entnahme BGA vor der Einleitung; Basiswert
- Entnahme BGA nach Intubation
- Entnahme BGA 15 min nach Einlungenventilation; OLV
- Entnahme BGA direkt nach OP-Ende
- Entnahme BGA im Aufwachraum 15 min nachdem der Name richtig angegeben wurde; AWR
- Entnahme BGA auf der Intensivstation 3 h nachdem der Name richtig angegeben wurde; ITS

Die Daten der Blutgasanalysen werden in Tabelle 5 dargestellt.

Mit Ausnahme eines erhöhten PaO₂-Wert in der BIS 50 Gruppe im Aufwachraum konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Tab. 5: Blutgasanalyse

	BIS 35				BIS 50			
	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	SaO ₂ (%)	BE (mmol/l)	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	SaO ₂ (%)	BE (mmol/l)
Basiswert	77,5 ± 23,3	34,9 ± 2,8	95,9 ± 1,6	3,8 ± 1,7	78,0 ± 17,37	36,2 ± 4,1	95,3 ± 2,3	4,5 ± 2,0
Nach Intub.	416,6 ± 106,2	38,7 ± 5,7	99,5 ± 0,4	3,8 ± 1,4	429,9 ± 82,4	41,1 ± 6,6	99,6 ± 0,4	4,3 ± 2,4
OLV	285,9 ± 155,2	42,1 ± 8,8	98,9 ± 1,4	4,3 ± 1,5	221,2 ± 129,5	43,1 ± 5,9	98,7 ± 1,5	4,3 ± 1,6
OP-Ende	443,3 ± 137,3	37,4 ± 7,3	99,2 ± 1,8	3,8 ± 1,9	417,5 ± 114,8	43,9 ± 7,1	99,8 ± 0,2	4,9 ± 2,4
AWR	106,2 ± 45,0	41,8 ± 4,5	97,7 ± 1,7	4,3 ± 1,9	120,9 ± 47,5 *	43,1 ± 4,3	96,4 ± 2,4	4,0 ± 1,9
ITS	77,5 ± 22,9	36,6 ± 6,3	91,9 ± 10,8	3,4 ± 2,2	81,4 ± 24,5	38,1 ± 4,8	92,5 ± 9,7	3,8 ± 2,3

Aufgeführt werden Mittelwerte und Standardabweichungen oder Anzahl der Patienten:

- *p < 0,05 BIS 35 vs. BIS 50 (Student t-Test)
- PaO₂: Sauerstoffpartialdruck
- PaCO₂: partieller Kohlendioxidpartialdruck
- SaO₂: Sauerstoffsättigung
- BE: Baseneinheit/Basenüberschuss

4.5. Aufwachverhalten

Die Aufwachzeit wurde als Zeitspanne zwischen dem Stopp der Propofolzufuhr und dem Augenöffnen festgelegt.

In der BIS 35 Gruppe öffneten die Patienten im Mittel nach 16,5 min die Augen; in der BIS 50 Gruppe nach 7,4 min. Dies entspricht einer um 55,1 % verkürzten Aufwachzeit.

Neben der Aufwachzeit wurden die Zeitspannen bis zur Extubation, bis zum Nennen von Namen und Geburtsdatum untersucht (Tabelle 6).

Es konnten im Aufwachverhalten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Tab. 6: Aufwachverhalten nach Anästhetikastopp

	BIS 35	BIS 50
Augen öffnen (min)	16,5 ± 10,4	7,4 ± 4,9 *
Zeitreduktion (%)	---	- 55,1
Extubation (min)	16,6 ± 7,6	8,2 ± 4,6 *
Zeitreduktion (%)	---	- 50,6
Namen nennen (min)	26,8 ± 19,8	9,7 ± 5,6 *
Zeitreduktion (%)	---	- 63,8
Geburtsdatum nennen (min)	27,1 ± 19,9	10,1 ± 5,8 *
Zeitreduktion (%)	---	- 62,7

Aufgeführt wurden Mittelwerte und Standardabweichungen.

* $p < 0,05$ BIS 50 vs. BIS 35 (Student t-Test)

In Abbildung 15 werden anhand von Kaplan-Meier-Kurven die Unterschiede in den Aufwachzeiten bezüglich des Zeitpunktes Augen öffnen zwischen BIS 35 und BIS 50 dargestellt.

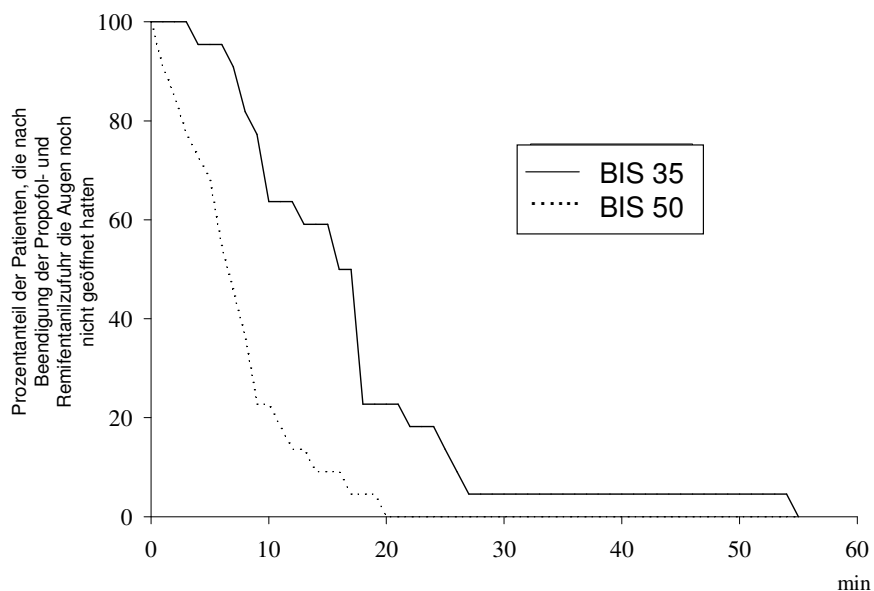


Abb. 15: Prozentanteil der Patienten, die nach Beendigung der Propofol- und Remifentanylzufuhr die Augen noch nicht geöffnet hatten.

4.6. Postoperative kognitive Erholung

In der vorliegenden Untersuchung wurde mit den Patienten der beiden Gruppen mit unterschiedlichen Narkosetiefen zu definierten Zeitpunkten drei psychomotorische Tests - Trieger Dot Test, Digit Symbol Substitution Test und Labyrinthtest - durchgeführt.

Bei allen kognitiven Tests waren postoperativ weniger Patienten der BIS 35 Gruppe in der Lage, die Testreihen durchzuführen.

4.6.1. Trieger Dot Test (TDT)

In der BIS 35 Gruppe waren 9 von 22 Patienten nicht in der Lage den TDT postoperativ 15 min nach Nennen des eigenen Namens im Aufwachraum durchzuführen; auf der Intensivstation postoperativ 3 h nach Nennen des Namens war 1 Patient dazu nicht fähig.

Im Vergleich war nur 1 Patient der BIS 50 Gruppe im Aufwachraum nicht imstande den Test durchzuführen ($p < 0,05$); nach 3 h auf der Intensivstation waren dazu alle Patienten der BIS 50 Gruppe in der Lage. Während sich die Durchführungszeiten des Trieger Dot Test in beiden Gruppen nicht erheblich unterschieden, war die Fehlerrate im Aufwachraum und auf Intensivstation in der BIS 35 Gruppe signifikant höher (Tabelle 5, Abbildung 16).

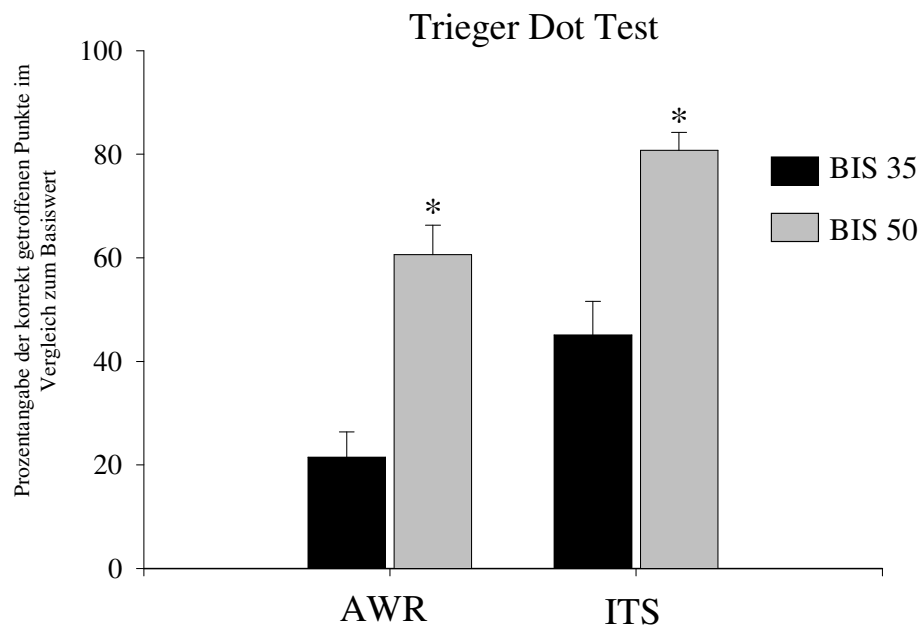


Abb. 16: TDT-Prozentangabe der korrekt getroffenen Punkte im Vergleich zum Basiswert.

4.6.2. Labyrinth Test

In der BIS 35 Gruppe waren 11 von 22 Patienten nicht imstande, den Labyrinthtest im Aufwachraum durchzuführen, 2 Patienten waren auch nach 3 h auf der Intensivstation dazu nicht in der Lage.

In der BIS 50 Gruppe konnten 3 Patienten im Aufwachraum den Test nicht durchführen ($p < 0,05$), auf der Intensivstation konnten alle Patienten den Test bearbeiten.

Bei der Analyse der Bearbeitungszeiten im Verhältnis zu den Basiswerten (Abbildung 17) konnten erheblich bessere Leistungen in der BIS 50 Gruppe im Aufwachraum sowie später auf der Intensivstation festgestellt werden. Die Patienten in der BIS 50 Gruppe erreichten auf der Intensivstation 3 h postoperativ Werte, die denen des Basiswertes entsprachen. Die Patienten der BIS 35 Gruppe benötigten auf der Intensivstation 1,7 mal längere Bearbeitungszeiten bezogen auf den Basiswert.

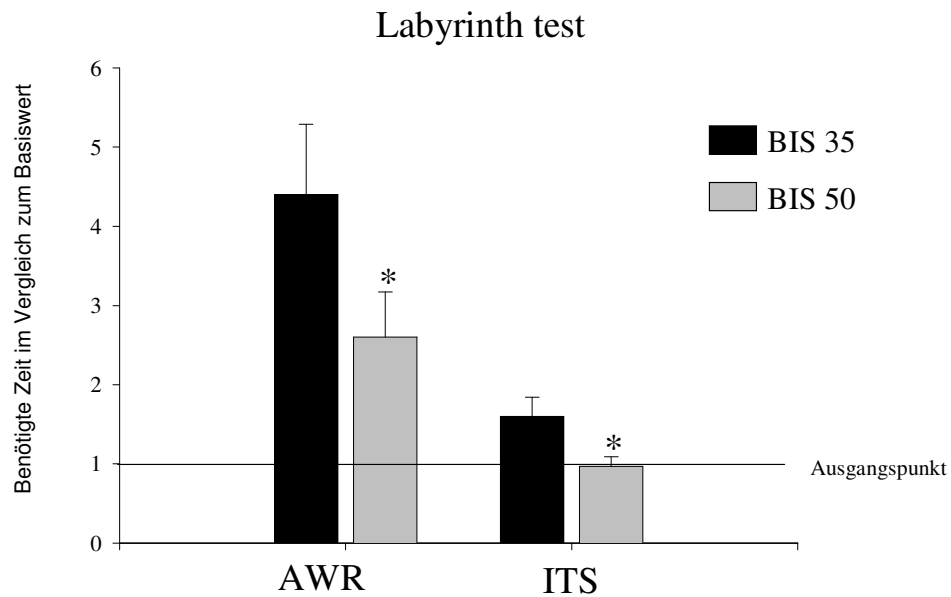


Abb. 17: Benötigte Zeit im Vergleich zum Basiswert.

4.6.3. Digit Symbol Substitution Test (DSST)

In der BIS 35 Gruppe waren 10 von 22 Patienten nicht fähig den Digit Symbol Substitution Test im Aufwachraum durchzuführen, 1 Patient war auch auf der Intensivstation dazu nicht imstande. Im Aufwachraum konnten von der BIS 50 Gruppe 3 Patienten am Test nicht teilnehmen ($p < 0,05$), auf der Intensivstation alle. Die Gesamtzahl der richtigen Zuordnungen war im Aufwachraum und auf der Intensivstation in der BIS 50 Gruppe erheblich höher. Zusätzlich war der Prozentsatz der korrekten Angaben im Vergleich zum Basiswert in der BIS 50 Gruppe im Aufwachraum und auf der Intensivstation erheblich besser (Abbildung 18).

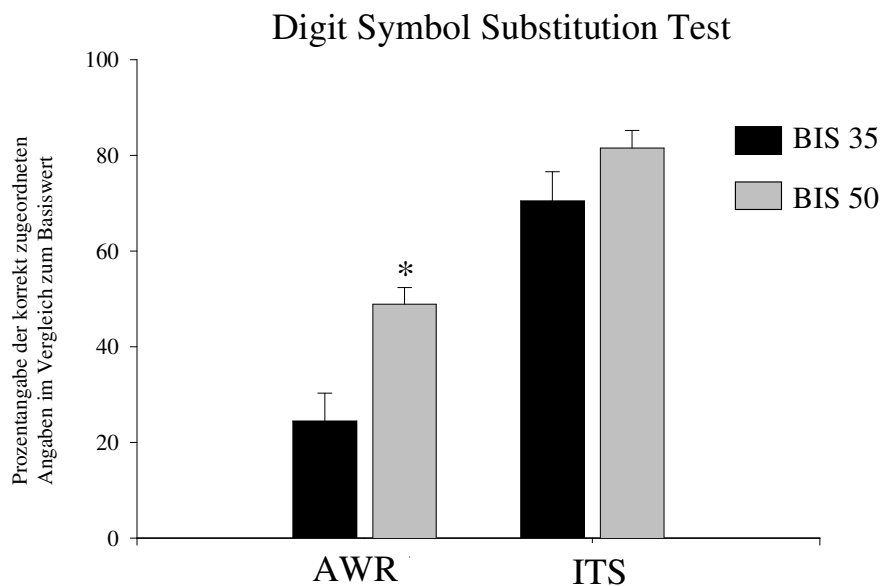


Abb. 18: Prozentangabe der korrekt zugeordneten Angaben im Vergleich zum Basiswert.

Tab. 7: postoperative kognitive Funktion

	BIS 35			BIS 50		
	Basiswert	AWR	ITS	Basiswert	AWR	ITS
TDT						
Anzahl der Patienten	22	13	21	22	21 *	22
Zeit (s)	32 ± 13	68 ± 50	39 ± 24	29 ± 14	52 ± 25	36 ± 16
Fehler (n)	12 ± 7	42 ± 9	27 ± 11	12 ± 7	32 ± 12 *	19 ± 7 *
Labyrinth - Test						
Anzahl der Patienten	22	11	20	22	19 *	22
Zeit (s)	59 ± 47	193 ± 112	82 ± 86	51 ± 34	120 ± 94 *	48 ± 41 *
DSST						
Anzahl der Patienten	22	12	21	22	19 *	22
Anzahl der Zuordnung (n)	30 ± 9	9 ± 8	22 ± 21	31 ± 10	15 ± 8 *	26 ± 7
Korrekte Zuordnung (n)	29 ± 9	8 ± 9	21 ± 10	31 ± 10	13 ± 9	25 ± 7
Korrekte Zuordnung(%)	97 ± 7	81 ± 23	92 ± 10	98 ± 5	87 ± 11	96 ± 6

Aufgeführt wurden Mittelwerte und Standardabweichungen oder Anzahl der Patienten.

*p < 0,05 BIS 35 vs. BIS 50 (Student t-Test)

- AWR: im Aufwachraum; 15 min nachdem der Name richtig angegeben wurde.
- ITS: auf Intensivstation; 3 h nachdem der Name richtig angegeben wurde.

4.7. Lungenfunktionstest

Als weiterer Parameter für die postoperative Erholung wurden bei den Lobektomie-Patienten Lungenfunktionstests durchgeführt.

Die präoperativen Lungenfunktionswerte waren in den Gruppen vergleichbar. Bei den postoperativen Lungenfunktionstests im Aufwachraum und auf der Intensivstation konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Testgruppen festgestellt werden.

Tab. 8: Lungenfunktionsparameter

	BIS 35			BIS 50		
	Basiswert	AWR	ITS	Basiswert	AWR	ITS
VC (l)	3,2 ± 0,8	1,6 ± 0,9	1,5 ± 0,8	3,5 ± 0,9	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,4
FEV1 (l)	2,2 ± 0,6	0,8 ± 0,4	0,9 ± 0,3	2,3 ± 0,7	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,4
FEV1%	67,4 ± 11,3	46,3 ± 26,3	66,9 ± 17,3	67,4 ± 12,9	46,9 ± 23,0	55,3 ± 17,8

Aufgeführt wurden Mittelwerte und Standardabweichungen:

- AWR = Aufwachraum; 15 min nachdem der Name richtig angegeben wurde.
- ITS = Intensivstation; 3 h nachdem der Name richtig angegeben wurde.
- VC = Vitalkapazität
- FEV1 = Einsekundenkapazität
- FEV1% = Einsekundenkapazität prozentual zum Sollwert

Einige Patienten waren postoperativ nicht in der Lage die Lungenfunktionstests durchzuführen. In der BIS 35 Gruppe waren es im Aufwachraum 7 Patienten, in der BIS 50 Gruppe waren es 2. Auf der Intensivstation konnten 4 Patienten der BIS 35 Gruppe die Testung nicht mitmachen, in der BIS 50 Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt alle spirometrisch untersucht werden (Tabelle 9).

Tab. 9: Anzahl der Patienten, die den Lungenfunktionstest nicht durchführen konnten

	BIS 35	BIS 50
AWR	7	2
ITS	4	0

4.8. Postoperative Anästhesiebeurteilung durch den Patienten

Zum Ausschluss von Awareness wurde jeder Patient am Tag nach der Operation zur intraoperativen Wachheit befragt. Weder in der Gruppe BIS 35 noch in der Gruppe BIS 50 gaben die Patienten intraoperative Wachheit an.

5. DISKUSSION

5.1. Kurze Wiederholung der Studienergebnisse

In der vorliegenden klinischen Studie konnten wir zeigen, dass mit einer Propofol-Remifentanyl Anästhesieführung mit BIS Werten um 50 gegenüber einer Narkose mit der Tiefe BIS 35 die postoperativen Aufwachzeiten verkürzt, die kognitiven Funktionen und psychomotorischen Fähigkeiten innerhalb der ersten 3 h nach Narkose signifikant verbessert und der Propofolverbrauch deutlich reduziert werden kann.

5.2. Ist eine EEG-Überwachung während einer Allgemein-Anästhesie sinnvoll?

Eine der wesentlichen Aufgaben anästhesiologischer Tätigkeit besteht darin, das Bewusstsein während der Operation komplett auszuschalten. Die Beurteilung der Narkosetiefe orientierte sich bis vor wenigen Jahren vor allem an klinischen Parametern wie Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Pupillenspiel, Spontanbewegung, Tränenfluss, Schwitzen. Bis heute ist die korrekte Beurteilung der Bewusstseinslage von anästhesierten Patienten noch immer unvollständig und in manchen Fällen nicht möglich, wenn man die Narkosetiefe ausschließlich an diesen Parametern ausrichtet. Die Erklärung für das Problem einer zu flachen oder zu tiefen Narkose trotz gewissenhafter Narkoseführung beruht auf der klinisch nur schwer zu beurteilenden interindividuellen Variabilität des Anästhetikabedarfs [DETSCH et al., 2001].

Daher sucht man nach Möglichkeiten, die individuelle Narkosetiefe exakter zu beurteilen. Ein modernes Verfahren stellt hier das Neuromonitoring dar. Durch den rasanten Fortschritt in der Computer- und Monitortechnologie ist es möglich, das interpretierte EEG als Überwachungsverfahren zu nutzen, um genaue Angaben zu den unterschiedlichen Narkosetiefen zu liefern. Hierbei wurden Indizes entwickelt, die unmittelbar am Narkosearbeitsplatz automatisch und softwaregestützt mittels komplexer Rechenalgorithmen berechnet und sofort dargestellt werden können [WILHELM et al., 2003].

In verschiedenen Untersuchungen wurde gezeigt, dass das Neuromonitoring sowohl eine zu flache Anästhesie mit unzureichender Schmerzausschaltung, mangelnder Stressabschirmung und intraoperativer Wachheit („Awareness“) als auch eine zu tiefe Narkose mit entsprechender hämodynamischer Beeinträchtigung, verzögertem postoperativem Erwachen, verlängerten Überwachungszeiten und unnötig hohem Anästhetikaverbrauch vermeiden kann [FARAG et al., 2006].

Eine Studie von MONK et al. [2005] untersuchte den Aspekt zu tiefer Narkosen. Eine zu tiefe Narkose korreliert mit einer erhöhten Ein-Jahres-Mortalität. BIS Werte <45 wurden als unabhängige Risikovariable bei Patienten dokumentiert, die sich einem nicht kardiochirurgischen Eingriff unterzogen.

Beim Auftreten von Burst-Suppression-Mustern im EEG während einer Allgemeinanästhesie liegt eine zu tiefe Narkose vor. Bei BIS Werten < 30 ergibt sich ein „Suppression“-Anteil von > 40% [BRUHN, 2001].

Weiterhin zeigten Untersuchungen, dass bei BIS-Werten von 40 ein pharmakodynamisches Plateau entsteht [BRUHN, 2003], so dass trotz Erhöhung der Anästhetikadosis nur ein unproportional geringer Abfall des BIS Wertes erreicht werden kann.

Somit sollten BIS Werte < 40 während einer Allgemeinanästhesie vermieden werden. Die Ergebnisse der Multicenterstudie von GLASS et al. [1997] belegen die Notwendigkeit einer Narkosetiefe unterhalb BIS 60, da ab diesem Wert kein Erinnerungsvermögen der Patienten mehr angegeben wurde. Dies wurde in späteren Jahren durch weitere Studien bestätigt [KERSSSENS et al., 2001].

Daher werden in der Allgemeinanästhesie intraoperativ BIS Werte zwischen 40 und 60 angestrebt.

Auch im Rahmen der Fast Track Anästhesie ist die Weiterentwicklung und der Einsatz einer individuell angepassten Narkoseführung wesentlich.

Multiple Faktoren, wie optimale Vorbereitung der Patienten, Anwendung schonender Operationstechniken, Prophylaxe von Übelkeit, optimiertes Volumen-Management, frühe orale Ernährung, frühe Mobilisation, effektive und moderne Schmerztherapie, optimierte Narkose, haben Einfluss auf die Genesung und damit auch auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts des Patienten. In diesem Zusammenhang entwickelten Kehlet et al. Ende der 90iger Jahre ein sogenanntes Fast Track Konzept, das alle diese Punkte berücksichtigt. Anfangs wurde dieses Konzept vor allem bei Darmoperationen angewandt, jedoch deuten viele Untersuchungen darauf hin, dass

diese Methode prinzipiell für alle Eingriffe geeignet ist, das heißt auch bei Lungenresektionen Anwendung finden kann. Der Erfolg dieses Konzepts konnte durch zahlreiche Studien belegt werden. Unentbehrlich für die Umsetzung des Konzepts ist eine engere Zusammenarbeit zwischen Chirurgen, Anästhesisten und Pflegepersonal sowie die bessere Einbindung des Patienten in die Behandlung. Das Fast Track Konzept beinhaltet somit auch eine Veränderung in der Narkoseführung. Wichtig ist das schnelle postoperative Erwachen und die Bereitstellung einer suffizienten Schmerztherapie [KEHLET, 2003], das heißt zum Beispiel, dass zusätzlich zur Vollnarkose die Periduralanästhesie verstärkt eingesetzt wird. Dieses Verfahren ermöglicht eine reduzierte systemische Gabe von Schmerzmitteln [STANDL, 2007]. Auch der Einsatz von kurzwirksamen volatilen und intravenösen Anästhetika, zum Beispiel Propofol, führt zur rascheren Erholung nach einer Allgemeinanästhesie und verkürzt die Verweildauer im Operationssaal und im Aufwachraum. Außerdem senken intravenös verabreichte Anästhetika die Wahrscheinlichkeit für postoperative Übelkeit und Erbrechen.

In der vorliegenden Studie wurden einige Aspekte der Fast Track Anästhesie berücksichtigt, wie der Einsatz einer Periduralanästhesie, die Gabe kurzwirksamer intravenöser Anästhetika und vor allem die Durchführung einer EEG-kontrollierten Dosierung.

5.3. Postoperative Erholung

5.3.1. Psychomotorische Tests

Das Hauptziel dieser Studie war herauszufinden, wie sich in Abhängigkeit der Narkosetiefe einer Propofol-Remifentanil gesteuerten Anästhesie im Rahmen einer Lobektomie die kognitiven Funktionen und das Aufwachverhalten verändern.

Durch den Einsatz eines BIS Monitors zur Regulierung der Narkosetiefe können eine Vielzahl von postoperativen Aspekten positiv beeinflusst werden. In unterschiedlichen Studien konnte eine Verkürzung der Zeit bis zum Einsetzen der Spontanatmung [YLI-HANKALA, 1999], eine raschere Ansprechbarkeit [SONG, 1997], kürzere Zeit bis zum Verlassen des OP-Saals [JOHANSEN, 2000] und bis zur Verlegung aus dem Aufwachraum [BANNISTER, 2001] und eine schnellere

Orientierung [GAN, 1997; GUIGNARD, 2001; YLI-HANKALA, 1999] nachgewiesen werden. In der vorliegenden Studie wurden Patienten in die beiden BIS Gruppen 35 und 50 randomisiert und verglichen. Dazu wurden den Patienten 15 min und 3 h nachdem der Name richtig angegeben wurde drei psychomotorische Tests vorgelegt. Der Trieger Dot Test, der Digit Symbol Substitution Test und der Labyrinth Test wurden in zahlreichen Untersuchungen für die Einschätzung des Wiedererlangens von kognitiven Funktionen in der postoperativen Phase genutzt. Der Patient ist mit diesen Tests intellektuell nicht überfordert und die Testung kann problemlos am Krankenbett durchgeführt werden [LARSEN, 2000]. Der Trieger Dot Test sowie der Digit Symbol Substitution Test wurden unter anderem in einer Studie von Wilhelm et al. [2001] eingesetzt. Hier wurde ein signifikanter Einfluss der verwendeten Anästhetika auf frühe kognitive Wiederaufnahme demonstriert. Die Studiengruppe fand eine erheblich bessere kognitive Funktion der Patienten nach einer Karotisendarrektomie bei Patienten mit einer Desflurane-Remifentanil-Narkoseführung im Vergleich zu einer Desflurane-Fentanyl-Anästhesie.

In der vorliegenden Studie konnten im Aufwachraum signifikant weniger Patienten in der BIS 35 Gruppe die 3 kognitiven Tests durchführen. Dies lag an mangelnder Aufnahmefähigkeit und unüberwindbarer Müdigkeit, bei der die Patienten während der Testdurchführung einschliefen. Beim Trieger Dot Test konnten in der BIS 35 Gruppe im Aufwachraum 9 Patienten nicht teilnehmen, bei dem Labyrinth-Test 11 und bei dem Digit Symbol Substitution Test 10. Im Vergleich dazu war bei der BIS 50 Gruppe 1 Patient nicht in der Lage den TDT Test durchzuführen, bei den anderen beiden waren jeweils 3 Patienten dazu nicht imstande.

Während sich die Durchführungszeiten beim Trieger Dot Test in beiden Gruppen nicht erheblich unterschieden, war die Zahl der Fehler in der BIS 35 Gruppe sowohl im Aufwachraum als auch auf der Intensivstation signifikant höher. Dies spricht für ein deutliches postoperatives Konzentrations- und Koordinationsdefizit.

Bei dem Labyrinthtest erreichten die Patienten in der BIS 50 Gruppe auf der Intensivstation sogar gering bessere Ergebnisse im Vergleich zu ihrem Basiswert. Die besseren Ergebnisse sind vermutlich durch den Wiedererkennungseffekt des Tests zu erklären, obwohl der Test bei der Wiederholung nach der Operation um 180 Grad gedreht vorgelegt wurde. Hingegen brauchten die Patienten der BIS 35 Gruppe auf der Intensivstation bezogen auf den Basiswert 1.7-mal länger für den Labyrinthtest.

Signifikante Unterschiede zeigten sich auch im DSST bezüglich der Anzahl der Patienten, die in der Lage waren den Test im Aufwachraum durchzuführen und in der Anzahl der bearbeitenden Felder. Die korrekten Angaben und die prozentual korrekten Angaben zum Basiswert lagen höher in der BIS 50 Gruppe im Vergleich zu der BIS 35 Gruppe.

In einer Studie von FARAG et al. [2006] wurden 74 Patienten mit einer Operationsdauer von 2-3 h Dauer untersucht. Nach Randomisierung erhielt eine Gruppe eine flache Anästhesie (BIS Strecke 50-60) und eine andere Gruppe eine tiefe Anästhesie (BIS Strecke 30-40). Die kognitive Funktion wurde mit einer Testreihe präoperativ sowie 4-6 Wochen nach der Operation dokumentiert. Hierbei wurde festgestellt, dass die Patienten mit einer tieferen Narkose postoperativ bessere Testergebnisse erbrachten als Patienten mit einer flacheren Narkose. Diese Ergebnisse scheinen unseren Ergebnissen zu widersprechen: In unserer Studie konnten Patienten mit einer flacheren Narkosen postoperativ bessere kognitive Resultate erzielen. Zu diskutieren wären die unterschiedlichen Studienmethoden und Abläufe.

Unsere Patienten wurden sofort postoperativ geprüft. FARAG et al. führten die postoperativen Tests 4-6 Wochen nach der Operation durch.

Bei FARAG et al. wurde eine Isoflurane-Fentanyl-Narkose eingesetzt im Unterschied zu der Propofol-Remifentanil-Narkose in unserer Untersuchung. Es gibt beträchtliche pharmakodynamische und pharmakokinetische Unterschiede zwischen den verwendeten Narkotika, die die kognitiven Resultate beeinflusst haben könnten.

In diesem Zusammenhang sind noch weitere Studien zu erwähnen, die sich mit der postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) auseinandergesetzt haben. In einer dieser Studien zeigte sich, dass die POCD kurz nach einer Operation bei 26% der Patienten bei einem nicht herzchirurgischen Eingriff aufgetreten sind, bei herzchirurgischen Eingriffen betraf es bis zu 83% der Patienten [NEWMAN, 2007; NEWMAN, 2001; ARROWSMITH, 2000].

Weitere Einflusskriterien für eine POCD sind hohes Alter, lange Anästhesiedauer, Reoperationen, postoperative Infektion und Lungenkomplikationen [MOLLER, 1998]. In diesen Studien wurde die Abhängigkeit der POCD von der Narkosetiefe nicht dokumentiert.

5.3.2. Lungenfunktionstest

Insbesondere bei Lobektomiepatienten ist die postoperative Erholung der Lungenfunktion wichtig. Daher wurden spirometrische Untersuchungen in der Studie nach den psychomotorischen Tests einen Tag vor der Operation, im Aufwachraum sowie auf der Intensivstation durchgeführt. Präoperativ waren keine signifikanten Unterschiede bei der Spirometrie nachzuweisen. Bei der zweizeitigen postoperativen Lungenfunktionskontrolle wurden in beiden Gruppen die Parameter VC, FEV1 sowie FEV1% miteinander verglichen. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

5.3.3. Hämodynamik

Bezüglich der Blutdruckwerte konnten in den beiden Gruppen zu unterschiedlichen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. In beiden Gruppen wurden bei 13 Patienten Vasopressoren eingesetzt.

Außerdem wurden die Parameter der Blutgasanalyse bei den flachen und den tiefen Narkosen in bestimmten vorgegebenen Zeiten miteinander verglichen. Bei der Datenerfassung konnte bei den vorliegenden Parametern kein signifikanter Unterschied der BGA Werte festgestellt werden.

In der vorliegenden Untersuchung wurde zunächst vermutet, dass die hämodynamische Stabilität durch den Einsatz von flachen Narkosen verbessert wird. Die Ergebnisse bezüglich Blutdruck, Blutgasanalyse und dem Einsatz von Vasopressoren zeigten jedoch in der BIS 50 Gruppe im Vergleich zur BIS 35 Gruppe keine signifikanten Unterschiede und somit scheint eine flachere Narkose in Bezug auf die untersuchten Parameter zu keiner Verbesserung der hämodynamischen Stabilität zu führen.

Dieses Ergebnis zeigt im Umkehrschluss allerdings auch, dass aufgrund der hämodynamischen Werte kein Rückschluss auf die Anästhesietiefe möglich ist.

5.4. Aufwachverhalten

Die Optimierung und Verkürzung der Aufwachzeiten interessiert in medizinischer und ökonomischer Hinsicht. Durch Vermeidung langer Ausleitungszeiten werden OP- und Aufwachraumaufenthalt verkürzt und Personalkosten vermindert.

In einer Reihe von Untersuchungen zu diesem Thema wurde dieser Aspekt insbesondere unter der Fragestellung, inwieweit moderne Monitorsysteme die Narkoseführung verbessern können, bearbeitet. In einer Standardgruppe wurde die Anästhesie ausschließlich nach klinischen Kriterien gesteuert, in der Vergleichsgruppe hingegen mit Hilfe eines Monitorsystems. Wie in der vorliegenden Studie war die Aufwachzeit definiert als Zeitspanne zwischen dem Beenden der Propofolzufuhr und dem Augenöffnen. Neben dem Augenöffnen wurden weitere Aufwachparameter wie Extubation, das Nennen von eigenem Namen sowie Geburtsdatum dokumentiert. Intraoperativ wurden meist BIS Werte zwischen 50 bis 60 angestrebt, zum Teil mit Anhebung des BIS Zielbereichs auf 60-70 bzw. 60-75 in den letzten 15 min des Eingriffs.

GAN et al. [1997] führten eine prospektive randomisierte Multicenterstudie mit insgesamt 302 Patienten durch, die eine Propofol-Alfentanil-Lachgas-Anästhesie erhielten. Hier konnte gezeigt werden, dass die Aufwachzeiten in der BIS Monitorgruppe wesentlich reduziert wurden. Beispielsweise öffneten Patienten der BIS Gruppe durchschnittlich nach 6,3 min die Augen, während Patienten der Standard Gruppe dies erst nach 9,5 min taten. Die Patienten in der BIS Gruppe wurden ebenfalls signifikant schneller extubiert, im Mittel nach 7,3 min statt nach 11,2 min und waren dadurch auch rascher verlegungsfähig. ANEZ et al. [2001] zeigten bei einer vergleichbaren Studie mit 40 Patienten während einer Propofol-Alfentanil-Anästhesie eine deutliche Reduktion der Aufwachzeiten sowie eine Reduktion der Zeitspanne bis zum Augenöffnen um 46,7 %. Die kürzesten Aufwachzeiten nach einer Propofol-TIVA erlangte KREUER et al. [2003] bei einer prospektiven, randomisierten und doppelblinden Untersuchung in Kombination mit Remifentanil. BIS Gruppen-Patienten öffneten nach 3-4 min spontan die Augen, die Standardgruppe nach rund 9-10 min. Das bedeutet eine Reduktion des Intervalls bis zum Augenöffnen von über 60 %. Des Weiteren konnte eine Reduktion der Zeit bis zur Extubation von 57,7 % dokumentiert werden.

Basierend auf diesen Vorbefunden wurden in der vorliegenden Arbeit Patienten in zwei Gruppen randomisiert und die Narkosetiefe beider Gruppen mit modernen Monitorsystemen gesteuert. Das postoperative Aufwachverhalten wurde in Abhängigkeit von zwei unterschiedlichen Narkosetiefen beobachtet und gemessen. Bei der Patientengruppe mit dem BIS Wert 35 wurde im Schnitt nach 16,6 min die Augen geöffnet. Die Extubation erfolgte nach ebenfalls 16,6 min. Nach 26,8 min konnten die Patienten ihren Namen und nach 27,1 min ihr Geburtsdatum nennen. Diese Ergebnisse wiesen signifikante Unterschiede zu Ergebnissen der BIS Gruppe 50 auf: Die Augen wurden im Schnitt nach 7,4 min geöffnet, extubiert wurde nach 8,2 min, der Name wurde nach 9,7 min genannt, das Geburtsdatum nach 10,1 min. Prozentual ausgedrückt ermöglicht eine flache Narkoseführung eine Reduktion der Zeitspanne bis zum Augenöffnen von 55,1 %, bis zur Extubation von 50,6%, bis zum Namensnennen von 63,8 % und zum Geburtsdatumnennen von 62,7 %. Es wird ersichtlich, dass die Anästhesiesteuerung mit BIS Werten von 50 im Vergleich zu tiefen Narkosen von BIS Werten von 35 eine signifikante Verbesserung des Aufwachverhaltens bewirkt.

Kritisch anzumerken ist, dass in unsere Studie mehr männliche als weibliche Patienten einbezogen wurden. Für Propofol basierte Anästhesie wurde in Studien dokumentiert, dass Männer längere Aufwachzeiten als Frauen aufwiesen [GAN, 1999; WILHELM, 2005]. Da der Anteil der Männer und Frauen in beiden BIS Gruppen ähnlich war, sind unsere Resultate in beiden Gruppen gleichmäßig beeinflusst worden. In Bezug zur POCD zählt das Geschlecht nicht zu den beeinflussenden Faktoren [MOLLER, 1998].

5.5. Einsparung von Anästhetika

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der Verbrauch von Anästhetika bei einer Narkosesteuerung nach BIS Kriterien im Vergleich zu einer Steuerung nach klinischen Kriterien. Für Propofol-basierte Anästhesien wurden einige Untersuchungen publiziert. In einer Studie wurde bei 120 orthopädischen Patienten eine Propofol-Remifentanil-Anästhesie durchgeführt, bei der die Propofolzufuhr als Target Controlled Infusion (TCI) erfolgte [KREUER, 2003]. Hierbei zeigte sich ein

geringerer Propofolverbrauch von 29 % bei Anästhesiesteuerung nach BIS Werten im Vergleich zu einer nach klinischen Kriterien gesteuerten Anästhesie. Bei vergleichbaren Untersuchungen mit einer Propofol-Alfentanil-Anästhesie kam es zu einer Reduktion von 33% [ANEZ, 2001]. YLI-HANKALA et al. [1999] zeigte eine 29%ige Propofoleinsparung bei der Kombination mit Fentanyl und Lachgas.

Für den spezifischen Bereich der ambulanten Anästhesien stellte eine Metaanalyse von LIU SS. [2004] einen verringerten Narkosemittelverbrauch von 19% fest.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob sich der Propofolverbrauch bei flachen Narkosen mit BIS Werten von 50 im Vergleich zu tieferen Narkosen mit BIS Werten von 35 unterscheidet. Hierbei ergab sich eine signifikante Propofoleinsparung für den einzelnen Patienten von 24,2%.

5.6. Awareness

Die intraoperative Wachheit ist eine seltene Komplikation mit einer Inzidenz zwischen 0,1-0,2% [SANDIN et al., 2000]. In zwei Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Überwachung des BIS-Wertes eine signifikante Verringerung der Wahrscheinlichkeit für Awareness möglich ist [MYLES, 2004; EKMAN, 2004]. In der vorliegenden Studie wurde seitens der Patienten keine intraoperative Wachheit angegeben.

In der Studie von SANDIN et al. [2000] wurden 3 Befragungen innerhalb von 2 Wochen durchgeführt. Die Hälfte der Patienten, die über intraoperative Wachheit berichteten, konnte erst nach einigen Tagen diese Angabe machen.

Anzumerken ist, dass in unserer Studie die Frage nach der Awareness 3 h nach dem Nennen des Namens gestellt und nicht nach einigen Tagen die Angabe überprüft wurde.

5.7. Fazit der vorliegenden Untersuchung

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der postoperativen Erholung von Patienten, die thoraxchirurgisch lobektomiert wurden. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert und erhielten eine Propofol-Remifentanil-Anästhesie mit einer monitorgesteuerten Narkosetiefe von BIS Zielwert 35 oder 50. Wir konnten zeigen, dass bei einem BIS Wert von 50 die Aufwachzeiten verkürzt werden konnten und ein schnelleres Wiedererlangen der psychomotorischen Fähigkeiten zu ermöglichen war. Zusätzlich kam zu einer signifikanten Reduktion des Propofol-Verbrauchs.

Die Überwachung des Narkose-EEG ist eine Möglichkeit eine individuelle Dosierung von Anästhetika durchzuführen. Diese Optimierung bedeutet eine Ökonomisierung durch Einsparung des Anästhetikaverbrauchs, durch Zeiteinsparung aufgrund schnellerer Ausleitungs-, Wechsel- und Überwachungszeiten sowie eine Reduktion von Personalkosten.

Aus diesen Gründen ist davon auszugehen, dass der Stellenwert zur Überwachung des Narkose-EEG in den kommenden Jahren zunehmend an Bedeutung gewinnen wird.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 1970; 49(6): 924-934
2. 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
3. Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993; 79: 1244-1249
4. Apfelbaum JL, Lichtor JL, Lane BS, et al. Awakening, clinical recovery, and psychomotor effects after desflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 83: 721-725
5. Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF: Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br.J.Anaesth.* 2000; 84: 378-93
6. 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
7. Barr G, Jakobsson J, Owall A, Andersen R. Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as adjunct to i.v anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 827-830
8. Berger H. Über das Electroencephalogramm des Menschen. *Arch f Psychiatr Nervenkr* 1929; 87:527-52
9. Billard V, Gambus PL, Chamoun N, Stanski DR, Shafer SL. A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 45-58
10. Bispectral Index Monitor A-2000 Version 3.0, Stand 2000, Aspect Medical Systems, Natick, USA
11. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan J-AJ, Wu CL: Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 290: 2455–2463.

12. Bruhn J, Lehmann LE, Röpcke H, Bouillon TW, Hoeft A. Shannon entropy applied to the measurement of the electroencephalographic effects of desflurane.
Anesthesiology 2001; 95: 30-35
13. Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Bertaccini E, Park S, Shafer S: Non-steady state analysis of the pharmacokinetic interaction between propofol and remifentanyl.
Anesthesiology 2002; 97:1350-62
14. Bruhn J. Vergleich verschiedener EEG-Parameter: Spektrale Eckfrequenz 95, approximate Entropie und Bispektralindex.
Anästhesiol Intensivmed 2003; 44. 17-21
15. Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Hoeft A, Bertaccini E, Shafer SL. Correlation of approximate entropy, bispectral index and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of "anesthetic depth" during co-administration of propofol and remifenanil.
Anesthesiology 2003; 98: 621-627
16. Bruhn J, Bouillon TW, Röpcke H, Hoeft A. A manual slide rule for target-controlled infusion of propofol: development and evaluation.
Anesth Analg. 2003; 96:142-7
17. Bruhn J, Kreuer S, Hoeft A, Wilhelm W. Narcotrend index versus bispectral index as EEG measures of anesthetic drug effect during isoflurane anesthesia.
Anesthesiology 2003; 99: A-338
18. Bruhn J, Bischoff P, Kreuer S, Schultz A, Wilhelm W. Überwachung der Narkosetiefe und neurophysiologisches Monitoring. Diaserie (CD-ROM) mit Begleitheft.
Forum moderne Inhalationsanästhesie Oberursel 2004
19. Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. Assessment of three parameter sets.
Anesthesiology 1995; 82: 1328-1345
20. Daunderer M, Schwender D. Messung der Narkosetiefe, Awareness und EEG.
Anaesthesist 2001; 50: 231-241
21. Detsch O: Intraoperative Wachheit: Monitoring und Vermeidung.
Anästhesiol Intensivmed 2001; 42:354 (Abstract)
22. Doi M, Gajraj J, Mantzaridis H, Kenny GN. Relationship between calculated blood concentrations of propofol and electrophysical variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index.

Br J Anaesth 1997; 82: 827-830

23. Domino K, Posner K, Caplan R, Cheney F. Awareness during anesthesia: closed claims analysis.
Anesthesiology 1999; 90: 1053-1061
24. Drover DR, Lemmens HJ, Pierce ET, Plourde G, Loyd G, Ornstein E, Prichep LS, Chabot RJ, Gugino L. Patient State Index: titration of delivery and recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia.
Anesthesiology 2002; 97: 82-89
25. Drummond JC. Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall.
Anesthesiology 2000; 93: 876-82
26. Eckert O: Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis.
Thieme Stuttgart New York 1981
27. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring.
Acta Anaesthesiol Scand 2004; 48: 20-26
28. Evans JM. Clinical signs and autonomic responses, Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia.
Edited by Rosen M, Lunn JN. Butterworth: London 1987, 18-34
29. Farag E, Chelune GJ, Schubert A, Mascha EJ: Is depth of anesthesia, as assessed by the Bispectral Index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery?
Anesth.Analg. 2006; 103: 633-40
30. Fechner J, Albrecht S, Ihmsen H, Knoll R, Schwilden H, Schuttler J: Predictability and precision of "target-controlled infusion" (TCI) of propofol with the "Diprifusor TCI" system.
Anaesthesist 1998; 47:663-8
31. 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
32. Gajraj RJ, Doi M, Matzaridis 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
33. Gan T, Glass P, 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

34. Gan TJ, Glass PS, Sigl J, Sebel P, Payne F, Rosow C, Embree P: Women emerge from general anesthesia with propofol/alfentanil/nitrous oxide faster than men.
Anesthesiology 1999; 90: 1283-7
35. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG: Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity.
Arch Intern Med 1937; 60:154-66
36. Glass P, 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
37. Grouven U, Schultz B, Bokelmann B, Schultz A: EEG-adaptierter Index zur automatischen Bewertung der Hypnosetiefe.
Abstractband Deutscher Anästhesiecongress 2002: A-200
38. Guedel AE. Inhalation anesthesia: A fundamental guide.
Macmilan: New York 1937, 61-62
39. Guignard B, Coste C, Menigaux C, Chauvin M. Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring.
Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 308-314
40. Hans P, Lecoq P, Brichant F, Dewandre P, Lamy M: Effect of epidural bupivacaine on the relationship between the bispectral index and the end-expiratory concentrations of desflurane.
Anaesthesia 1999; 54:899-908
41. Hindmarch I, Psychomotor function and psychoactive drugs.
Br J Clin Pharmacol 1980; 10: 189-209
42. Hoymark SC, Raeder J; Grimsmo B; Stehen PA: Bispectral index, serum drug concentrations and emergence associated with individually adjusted target-controlled infusions of remifentanil and propofol for laparoscopic surgery.
Br J Anaest 2003; 91:773-80
43. Hunt-Smith J, Donaghy A, Leslie K, Kluger M, Gunn K, Warwick N. Safety and efficacy of target controlled infusion (Diprifusor) vs manually controlled infusion of propofol for anaesthesia.
Anaesth Intensive Care 1999; 27: 260-264
44. Iselin-Chaves I, Flaishon R, Sebel P, Howell S, Gan T, Sigl J, Ginsberg B, Glass P. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index. Anesth Analg 1998; 87: 949-

- 955 Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring.
Anesthesiology 2000; 93: 1336-1344
45. Jasper H. The ten twenty electrode system of the international federation. Electroencephalography and clinical Neurophysiology 1958 ; 371-375
 46. Johansen JW, Sebel PS, Sigl J. Clinical impact of hypnotic-titration guidelines based on EEG bispectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care.
J Clin Anesth 2000, 12: 433-443
 47. Johansen JW, Sebel PS: Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring.
Anesthesiology 2000; 93:1336-1344
 48. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K: Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane.
Anesthesiology 1998; 88:642-650
 49. Kearse L, 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
 50. Kehlet H, Dahl JB: Anaesthesia, surgery and challenges in postoperative recovery.
Lancet 2003; 362: 1921–1928.
 51. Kenny GNC & White M: A portable computerised infusion system for propofol.
Anaesthesia 1990; 45:692
 52. Kerssens C, Klein J, Bonke B. Awareness: Monitoring versus remembering what happened.
Anesthesiology 2003; 99: 570-575
 53. Kraus G, Mogendorf F, Bartlog M, Grouven U, Schultz B: Propofoldosierungen und Aufwachzeiten bei Carotis-Ops ohne und mit EEG-Monitoring (Narcotrend®).
Anästhesiol Intensivmed 2000; 41:390 (Abstract)
 54. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Altmann S, Wilhelm W. The Narcotrend™ - a new EEG monitor, allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol/remifentanil anesthesia- A comparison with bispectral index monitoring and a standard anesthetic practice group.
Anesthesiology 2002; 96: A-1143

55. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 99: 34-41
56. Kruger – Thieme E: Continuous intravenous infusion and multicompartement accumulation. *Eur J Pharmacol* 1968; 4:317-24
57. Kugler J: *Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart New York 1981
58. Larsen B, Seitz A, Larsen R. Recovery of cognitive function after remifentanyl-propofol anesthesia: a comparison with desflurane und sevoflurane Anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 90: 168
59. Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 1996; 84:64-69
60. Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperativ recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg* 1997; 84: 185-197
61. Liu SS: Effects of Bispectral Index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. *Anesthesiology* 2004; 101: 311-5
62. Liu W, Thorp T, Graham S, Aitkenhead A: Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1991; 46:435-437
63. Loomis AL, Harvey EN, Hobart CA: Cerebral states during Sleep as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol* 1937; 21:127- 44
64. Luginbühl ML, Schnider TW. Detection of Awareness with the Bispectral Index: Two Case Reports. *Anesthesiology* 2002; 96: 241-243
65. Luginbühl M, Wüthrich 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
66. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN: Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67:41-8

67. Martin J, Faulconer A, Bickford R. Electroencephalography in anaesthesiology. *Anesthesiology* 1959; 20: 359-373
68. Mazzarella B, Melloni C, Montanini S, Novelli GP, Peduto VA, Santandrea E, Vincenti E, Zattoni J. Comparison of manual infusion of propofol and target-controlled infusion: effectiveness, safety and acceptability. *Minerva Anesthesiol* 1999; 65: 701-709
69. Milnik V. Grundwissen und Mindestanforderungen für technisch einwandfreie EEG-Ableitungen. *Neurophysiol Lab* 2001, 23: 124-166
70. Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anesthesia – Facts and feelings. *Anesthesiology* 1993; 79: 454-464
71. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, van BH, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS: Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. Lancet* 1998; 351: 857-61
72. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC: Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth.Analg.* 2005; 100: 4-10
73. Motsch J, Epple J, Fresenius M, Neffs, Schmidt W, Martin E. Desflurane versus isoflurane in geriatric patients. A comparison of psychomotor and postoperative well-being following abdominal surgical procedures. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 33(5): 313-20
74. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT: Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia. The B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363:1757-63
75. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA: Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N.Engl.J.Med.* 2001; 344: 395-402
76. Newman MG, Trieger N, Miller JC: Measuring recovery from anesthesia: A simple test. *Anesth. Analg* 1969; 48: 136-140
77. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M: Postoperative Cognitive Dysfunction after Noncardiac Surgery: A Systematic Review.

- Anesthesiology 2007; 106: 572-90
78. Ogilvy AJ. Awareness during total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl.
Anaesthesia 1998; 53: 308
 79. Olofson E, Dahan A. The dynamic relationship between end-tidal sevoflurane and isoflurane concentrations and bispectral index and spectral edge frequency of the electroencephalogram.
Anaesthesiology 1999; 90: 1345-1353
 80. Pichlmayr I, Lips U, Künkel H. Das Elektroenzephalogramm in der Anästhesie.
Springer-Verlag: Berlin Heidelberg New York 1983
 81. Produktinformation zur "Diprifusor" -TCI- Pumpe, Becton Dickinson Infusion System und Graseby Medical Limited, ZENECA Pharmaceuticals, Alderley House, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, UK, 03/1996
 82. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia.
Anesthesiology 1998; 89: 980-1002
 83. Ranta S, Laurila R, Saario J, Ali-Melkkila T, Hynynen M. Awareness with recall during general anesthesia: Incidence and risk factors.
Anesth Analg 1998; 86:1084-1089
 84. Recart A, Gasanova I, White PF, Thomas T, Ogunnaike B, Hamza M, Wang A. The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: a comparison of the auditory evoked potential and bispectral index devices with standard clinical practice.
Anesth Analg 2003; 97: 1667-1674
 85. Sandin R, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C: Awareness during anaesthesia: a prospective case study.
Lancet 2000; 355:707-711
 86. Schmidt GN, Bischoff P. Neuromonitoring zur Abschätzung der Narkosetiefe. Anästhesiol Intensivmed Schmerzth 2004; 39. 33-63
 87. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ: The influence of age on propofol pharmacodynamics.
Anesthesiology 1999; 90:1502-16
 88. Schultz B, Schultz A. EEG-Monitoring im Operationssaal und auf der Intensivstation.
In: Kramme J (Hrsg.). Medizintechnik: Verfahren, Systeme, Informationsverarbeitung. 2. Aufl., Springer-Verlag: Berlin Heidelberg New York 2002, 501-505, 509-510

89. Schwenk W, Spies C, Müller J. Beschleunigte Frührehabilitation in der operativen Medizin.
Dtsch Arztebl 2005; 102: 1514-1520
90. Sigl J, Chamoun N: An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram.
J Clin Monit 1994; 10:392- 404
91. Song D, Joshi GP, White P. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia.
Anesthesiology 1997; 87: 842-848
92. Struys M, Versichelen L, Byttebier G, Motier E, Moerman A, Rolly G. Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration.
Anaesthesia 1998; 53: 4-12
93. Tunstall ME. The reduction of amnesic wakefulness during caesarean section.
Anaesthesia 1979, 34: 316-319
94. Vespa PM, Nenov V, Nuwer MR. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit: early findings and clinical efficacy.
J Clin Neurophysiol 1999; 16: 1-13
95. White PF, Kehlet H, Neal JM, Schricker T, Carr DB, Carli F. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. Anesthesia Analgesia 2007, 104; 1380-1396
96. Wilhelm W, Schlaich N, Harrer J, Kleinschmidt S, Muller M, Larsen R: Recovery and neurological examination after remifentanil-desflurane or fentanyl-desflurane anaesthesia for carotid artery surgery.
Br.J.Anaesth. 2001; 86: 44-9
97. Wilhelm W, Kreuer S. Das interpretierte EEG als Überwachungsverfahren in der Anästhesiologie.
Anästhesiologie und Intensivmedizin 2003; 44: 8-15
98. Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S: Überwachung der Narkosetiefe. Grundlage und klinische Praxis.
Deutscher Aerzte-Verlag 2005
99. Wilhelm W, Buchinger H, Biedler A, Altmann S, Larsen R, Kreuer S: [Influence of gender on propofol consumption and recovery times].
Anaesthesist 2005; 54: 567-74
100. Wong J, Song D, Blanshard H, Grady D, Chung F. Triritation of isoflurane using BIS index improves early recovery of elderly patients undergoing orthopedic surgeries.
Can J Anaesth 2002; 49: 13-18

101. 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; 43: 545-549
102. Zschocke S, Hansen HC. Elektroenzephalographie (EEG). In: Stöhr M, Wagner W, Pfadenhauer K, Scheglmann K (Hrsg.). Neuromonitoring. Steinkopff-Verlag: Darmstadt 1999

7. LEBENSLAUF

Name: Miriam Dorothe Diehl
Geburtsdatum: 07.09.1979
Geburtsort: Kirchheimbolanden
Eltern: Martin Diehl (Pädiater, Arzt für Allgemeinmedizin)
Hella Diehl, geb. Segmehl (Grundschulpädagogin)
Konfession: Evangelisch
Familienstand: Ledig

Schule:

1986 – 1987 Grundschule Pestalozzischule, Kaiserslautern
1987 – 1990 Grundschule, Enkenbach-Alsenborn
1990 – 1998 Gymnasium an der Burgstrasse, Kaiserslautern
1998 High School, Whitehorse (Kanada)
1998 – 2000 IGS Bertha von Suttner, Kaiserslautern
06 / 2000 Abitur

Studium:

2000 – 2002 Studium der Humanmedizin an der Universität Jena
09 / 2000 Bestehen der Ärztlichen Vorprüfung
2002 – 2006 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes,
Homburg
09 / 2003 Bestehen des Ersten Abschnitts der ärztlichen Prüfung
03 / 2006 Bestehen des Zweiten Abschnitts der ärztlichen Prüfung
2006 – 2007 Studium der Humanmedizin an der Universität LMU München
05 / 2007 Bestehen des Dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung

Beruf:

Seit 07/2007 Augenärztin, Ludwigshafen

8. DANKSAGUNG

Meinen besonderen Dank an meinen Doktorvater Prof. Dr. Sascha Kreuer, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätskliniken des Saarlandes, für die Einweisung in meine Aufgabenstellung und für die tatkräftige Unterstützung bei der Betreuung und Korrektur dieser Arbeit.

Ganz herzlichen Dank geht an Herrn Dr. Heiko Buchinger, Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätskliniken des Saarlandes, der mir jederzeit bei fachlichen und praktischen Problemen mit Rat und Tat zur Seite stand und mit seiner Kritik und Vorschläge das Gelingen dieser Arbeit erst ermöglichte.

Danke an Herrn Dr. Patrick Bialas, Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätskliniken des Saarlandes, für die Hilfe bei der Durchführung der Narkosen und den zusätzlichen Aufwand, den man bei der Patientenauswahl und der prä- und postoperativen Visite hatte.

Danke an Herrn Dr. Stephan Ziegeler, Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätskliniken des Saarlandes, für die Unterstützung bei der Korrektur meiner Arbeit.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. T. Volk, Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinik des Saarlandes, für die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit.

Mein persönlicher Dank geht an meine Eltern und Großeltern für das Ermöglichen meines Medizinstudiums und für ihren wesentlichen Beitrag zu meinem Werdegang durch ihre große Anteilnahme an meinem Leben.

Abschliessend danke ich meinem besten Freund Andre Gaschler, der mir bei Computerfragen und beim Arbeiten mit Word sehr hilfreich war.