

Aus dem Bereich Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Vergleich der Narkosetiefemonitore
AEP Monitor /2,
BIS Vista und
Narcotrend-Compact Version 4.0
unter Target-Controlled Infusion mit Propofol und Sufentanil**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2018**

vorgelegt von Susanne Limbert
geboren am 29.6.1984 in Mainz

aus der Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
der BG Klinik Ludwigshafen
Chefarzt Prof. Dr. med. Stefan Kleinschmidt

Vergleich der Narkosetiefemonitore

AEP Monitor /2, BIS Vista und Narcotrend-Compact Version 4.0 unter Target-Controlled Infusion mit Propofol und Sufentanil

Inhalt

1 Zusammenfassung	5
2 Einleitung	7
3 Material und Methodik	13
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien, Votum der Ethikkommission, Aufklärung und Einverständnis	13
3.2 Gruppen	15
3.3 Grundlage des Narkosetiefemonitorings: Das EEG	16
3.4 Geräte und klinischer Referenzparameter	20
3.4.1 Übersicht	20
3.4.2 AEP Monitor /2	21
3.4.3 BIS Vista	22
3.4.4 Narcotrend-Compact Version 4.0	22
3.4.5 Klinischer Referenzparameter „Observer’s Assessment of Alertness and Sedation“-Skala (OAA/S)	24
3.4.6 Target-Controlled Infusion (TCI)	25
3.5 Vorbereitung	26
3.6 Ablauf der Studie	27
3.7 Statistische Tests	30
3.7.1 Kolmogorov-Smirnov-Test	30
3.7.2 P _K -Wert	31
3.7.3 Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks	34
4 Ergebnisse	36
4.1 Demographische Daten	36
4.2 Messreihen: Beispiele	39
4.3 Die P _K -Werte	43
4.3.1 Die P _K -Werte in den einzelnen Studiengruppen	44
4.3.1.1 Die P _K -Werte der Gruppe S _{ES} 0,0 ng.ml ⁻¹	44
4.3.1.2 Die P _K -Werte der Gruppe S _{ES} 0,25 ng.ml ⁻¹	47
4.3.1.3 Die P _K -Werte der Gruppe S _{ES} 0,5 ng.ml ⁻¹	50

4.3.2 Die P_K -Werte der gesamten Studienpopulation	53
4.4 Die Ergebnisse des Monitorvergleichs	55
4.4.1 Die Ergebnisse des Monitorvergleichs aus der gesamten Studienpopulation	55
4.4.2 Die Ergebnisse des Monitorvergleichs nach Gruppen	56
4.5 Zeiten ohne Anzeige von Indexwerten	57
4.6 Zusammenhang zwischen Sufentanil und der Güte der Messungen	58
4.7 Zusammenhang zwischen der Effect-Site-Konzentration von Propofol und der „Observer’s Assessment of Alertness and Sedation“-Skala (OAA/S)	58
5 Diskussion	67
5.1 Diskussion der Methode und deren Limitationen	67
5.2 Diskussion der Ergebnisse und deren Limitationen	70
5.3 Diskussion des Zusammenhangs zwischen der Effect-Site-Konzentration von Propofol und der „Observer’s Assessment of Alertness and Sedation“-Skala	73
5.4 Schlussfolgerung, Fazit für die Praxis	75
6 Angabe von Interessenskonflikten	77
7 Anmerkung zu Personenbezeichnungen	77
8 Anhang	
8.1 Patienteninformation und Einverständniserklärung	78
8.2 Materialliste	80
8.3 Protokollbogen	82
9 Verzeichnis der Tabellen	83
10 Verzeichnis der Abbildungen	84
11 Verzeichnis der Abkürzungen	86
12 Literaturverzeichnis	88
13 Dank	92

Vergleich dreier Narkosetiefemonitore:

AEP Monitor /2, BIS Vista und Narcotrend-Compact Monitor Version 4.0 unter Target-Controlled Infusion mit Propofol und Sufentanil

1 Zusammenfassung

Um die Narkosetiefe von Patienten einzuschätzen, stehen für den klinischen Einsatz verschiedene Narkosetiefemonitore zur Verfügung. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, AEP Monitor /2 (er berechnet den composite Alaris AEP Index, cAAI), BIS Vista (er berechnet den Bispectral Index, BIS) und Narcotrend-Compact (er errechnet den Narcotrend Index) miteinander zu vergleichen. Durchgeführt wurde der Vergleich unter Effect-Site Target-Controlled Infusion von Propofol und Sufentanil. In die Studie eingeschlossen wurden 60 Patienten, die in drei Gruppen zu jeweils 20 aufgeteilt wurden. Die Gruppen unterschieden sich in der verabreichten Dosis von Sufentanil. Es zeigte sich, dass BIS die Narkosetiefe am genauesten abbildet, gefolgt vom Narcotrend Index, der dem cAAI noch überlegen war. Der Narcotrend-Compact Monitor hatte in der Studie die längsten Ausfallzeiten, Zeitspannen während derer keine Werte auf dem Bildschirm angezeigt wurden. Ferner zeigte sich, dass Sufentanil die Messgenauigkeit der verglichenen drei Narkosetiefemonitore nicht beeinflusst.

Ergänzend wurde untersucht, ob von der Propofol-Effect-Site-Konzentration auf die klinische Sedierungstiefe, ermittelt mit Hilfe der „Observer’s Assessment of Alertness and Sedation“-Skala (OAA/S), geschlossen werden kann. Ein eindeutiger Zusammenhang konnte anhand der Daten aus dieser Studie nicht abgeleitet werden.

Comparison of three monitors of depth of anaesthesia: AEP Monitor /2, BIS Vista and Narcotrend-Compact Version 4.0 under target-controlled infusion of propofol and sufentanil

Summary

When seeking to assess a patient's level of sedation, clinicians face the choice of a number of different monitors of anaesthetic depth. The objective of this study was to compare AEP Monitor /2 (computing Alaris AEP Index, AAI), BIS Vista (computing Bispectral Index, BIS) and Narcotrend-Compact (computing Narcotrend Index). The comparison was performed under effect-site target-controlled infusion of propofol and sufentanil. The study comprised 60 patients who were allocated to three groups of 20. The groups differed in the effect-site concentrations of sufentanil. We found that BIS is the most accurate of the three indices at predicting levels of sedation, followed by Narcotrend Index, which proved to be still more accurate than AAI. Narcotrend-Compact proved to have the most outage time, i.e. periods in which no index values were displayed on the screen. In addition, we found that sufentanil does not influence the accuracy of the prediction of sedation levels of these three monitors.

In addition, we investigated whether propofol effect-site concentration hints at the clinical depth of sedation, measured with the „Observer's Assessment of Alertness and Sedation“ scale (OAA/S). A definite correlation could not be demonstrated on the basis of the data at hand.

2 Einleitung

Die Einschätzung der Narkosetiefe ist seit den Anfängen der Narkose ein Bestandteil der Narkoseführung und Gegenstand der Forschung. Mit wachsender wissenschaftlicher Erkenntnis wurden Narkosen präziser steuerbar und ärmer an Nebenwirkungen. Zugleich wurden die Möglichkeiten zur Überwachung der Narkose weiterentwickelt. Während einer Operation in Allgemeinanästhesie kann der Patient vom Anästhesisten nicht nur die Ausschaltung des Schmerzempfindens erwarten, sondern auch die Ausschaltung der bewussten Wahrnehmung und des Erinnerungsvermögens für die Dauer der Operation.^{3, 6} Mit der Überwachung der Bewusstseinsausschaltung beschäftigt sich diese Studie.

Für das erste Narkoseverfahren, die Äthernarkose, galt die Einteilung in vier Narkosestadien nach Guedel:

1. Stadium der Analgesie
2. Stadium der Exzitation
3. chirurgisches Stadium, unterteilt in vier von Guedel definierte Ebenen
4. Stadium der Atemlähmung^{31 (S. 345-349)}

Die Einteilung in die vier Narkosestadien erfolgte anhand charakteristischer klinischer Erkennungsmerkmale, durch Beobachtung von Atmung, Augen, Reflexen und Muskeltonus^{22 (S. 14-40)} und wurde vom amerikanischen Arzt Arthur Ernest Guedel (1883-1956) verfasst.¹⁵

Seitdem wurden neue Methoden für die Einschätzung der Narkosetiefe entwickelt. Während der anästhesierende Arzt in den Anfangsjahren als „Messinstrument“ lediglich seine Sinnesorgane und seinen Verstand zum Einsatz bringen konnte, stehen dem Anästhesisten heute speziell für diesen Zweck entwickelte Geräte zur Verfügung: die auf der Elektroenzephalographie (EEG) basierenden Narkosetiefemonitore.

Da Anästhetika im Rahmen der Bewusstseinsausschaltung die elektrische Aktivität des Gehirns beeinflussen, bietet es sich an, das EEG für die Überwachung der

„Dämpfung der Hirnaktivität“ während einer Allgemeinanästhesie einzusetzen. Bereits kurz nach der Einführung der Technik des EEG beim Menschen 1929 wurden erste EEG-Ableitungen unter Chloroformnarkose durchgeführt. Zunächst wurde die Idee, das EEG zur Narkosetiefeüberwachung einzusetzen, jedoch nicht weiter verfolgt. Zum einen standen zunächst andere klinische Probleme im Vordergrund: Die Sicherheit der Anästhesietechniken musste verbessert und die Anästhetika mussten besser steuerbar werden. Zum anderen war das EEG als Narkoseüberwachungsverfahren zunächst wenig praktikabel: Da ein EEG nur als Roh-EEG auf Papier dokumentiert werden konnte, hätte ein Anästhesist über die Dauer einer Narkose die Narkosetiefe „von Hand“ aus einer Vielzahl von EEG-Ableitungen auf einem meterlangen Papierstreifen interpretieren müssen. Dies wäre nicht nur unhandlich gewesen, sondern auch zu zeitintensiv. Die ersten Computer versprachen Abhilfe bei komplexen Rechenoperationen. Jedoch dauerte es noch Jahrzehnte, bis Geräte entwickelt werden konnten mit ausreichender Leistungsfähigkeit, um die gewünschte Information über die Narkosetiefe binnen Sekunden aus dem Roh-EEG zu extrahieren und in einer übersichtlichen Zahl zu präsentieren, und die klein genug waren für den Einsatz im Operationssaal. Erst als diese Voraussetzungen erfüllt waren, konnten Hirnströme als nützliche Zusatzinformation für den Anästhesisten zum Einsatz kommen.

Der Nutzen der EEG-basierten Narkosetiefemonitore besteht nicht nur in der Tatsache, damit ein weiteres Instrument zur Überwachung des Patienten während der Narkose anwenden zu können. Im Verlauf einer Operation, aber vor allem von Patient zu Patient, existieren große Unterschiede im Anästhetikabedarf. Mit Hilfe der Narkosetiefemonitore kann die Narkosesteuerung individueller durchgeführt und der Einsatz von Anästhetika reduziert werden. Gleichzeitig wird durch Narkosetiefemonitore die Häufigkeit von intraoperativer Wachheit, bezeichnet als Awareness, reduziert.⁵⁵

Jiang et al. konnten in ihrer 2013 veröffentlichten Studie an 80 Säuglingen während kardiochirurgischer Eingriffe in totaler intravenöser Anästhesie (TIVA) zeigen, dass mit Narcotrend-Monitoring gegenüber Narkosetiefeabschätzung nach klinischen Parametern die benötigten Dosen von Anästhetikum, Opioid und Muskelrelaxans

signifikant niedriger waren und dass die Aufwachzeit durch Narcotrend-Monitoring verkürzt wurde.²⁶

Amornyotin et al. verglichen in ihrer 2011 veröffentlichten Studie Narcotrend-Narkosetiefemonitoring mit klinischer Narkosetiefeüberwachung während Analgosedierungen für endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographien (ERCP). Hinsichtlich der benötigten Anästhetikadosierung (Propofol), der Aufwachzeit und der Zufriedenheit von Untersucher und Patienten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Verfahren. Jedoch traten unter Narcotrend-Monitoring weniger unerwünschte Wirkungen der Sedierung auf, wie Hypo- und Hypertension, Tachy- und Bradykardie, vorübergehende Hypoxie und Verlegung der oberen Atemwege.⁵

Arya et al. kamen in ihrer im Jahre 2013 veröffentlichten Studie an 70 Patienten zu dem Ergebnis, dass durch Anwendung des Bispectral Index (BIS)-Monitorings der Anästhetikabedarf bei Narkoseeinleitung nicht verringert werden kann. Die Patienten erhielten zur Narkoseeinleitung dieselbe, an das individuelle Körpergewicht adaptierte, Dosis Fentanyl und drei Minuten später Propofol in einer körperlsgewichtsadaptierten Dosis als kontinuierliche Infusion bis zum Erreichen der als Endpunkt definierten Narkosetiefe. Bei den klinisch überwachten Patienten war dies das Ausbleiben einer verbalen Antwort. Für die mit BIS überwachten Patienten war als Endpunkt ein BIS zwischen 46 und 50 über eine Minute definiert. Arya et al. fanden keinen signifikanten Unterschied der für die Endpunkte erforderlichen Propofoldosen.⁷ Hierzu sei jedoch angemerkt, dass ein BIS zwischen 46 und 50 auf eine adäquate Narkosetiefe hinweist, wovon beim Ausbleiben einer verbalen Antwort dagegen nicht ausgegangen werden kann.

Wird eine Narkose zu flach, kann Awareness auftreten. Dies wird auch als „intraoperative Wachheit“ bezeichnet. Awareness war nicht Gegenstand dieser Studie, jedoch sollte dieses wichtige Thema nicht unerwähnt bleiben. Awareness wird definiert als Erlangung des Bewusstseins während eines Eingriffs unter Allgemeinanästhesie. Hierbei wird unterschieden zwischen Awareness mit Recall, wobei der Betroffene eine Erinnerung an die Episode hat, und Awareness ohne Recall. Der Recall hat wiederum zwei mögliche Formen: Im Falle des expliziten

Recalls kann sich der oder die Betroffene spontan an Ereignisse erinnern, die während der Allgemeinanästhesie auftraten. Im Falle des impliziten Recalls treten Veränderungen beim Betroffenen auf, zum Beispiel im Verhalten, jedoch sind keine konkreten Ereignisse erinnerlich. Bei Träumen handelt es sich definitionsgemäß nicht um Awareness.⁴

Awareness tritt bei 0,1 bis 0,2% aller chirurgischen Patienten auf.^{4, 37, 50} Narkosetiefemonitore können die Inzidenz von Awareness senken. In der B-Aware-Studie, die 2463 Patienten einschloss, wurde durch den Einsatz des Bispectral Index (BIS) das Awareness-Risiko signifikant um 82% gesenkt: Unter BIS-gesteuerter Narkose trat Awareness mit einer Inzidenz von 0,17% auf, in der Kontrollgruppe mit einer Inzidenz von 0,91%.³⁷ Ekman et al. führten eine Studie mit 4945 Patienten durch und fanden ebenfalls ein signifikant niedrigeres Awareness-Risiko bei der Anwendung des BIS (Awareness-Inzidenz von 0,04% versus 0,18% in der Kontrollgruppe).²¹

Dagegen wird von anderen Autoren die Zuverlässigkeit des BIS durch Studienergebnisse in Frage gestellt: Schneider et al. zeigten, dass BIS nur unzuverlässig Wachheitsreaktionen vorhersagt, z.B. das Drücken der Hand des Untersuchers oder Armbewegung auf Aufforderung in Tunstalls isolierter Unterarmtechnik („isolated forearm technique“). Bei letzterer wird unmittelbar vor Injektion des Muskelrelaxans eine Blutsperre angelegt und damit über einen Zeitraum von mehreren Minuten der Blutfluss in einen Unterarm unterbrochen. Als Folge ist die Muskulatur in diesem Unterarm nicht relaxiert und aktive Bewegung des Unterarms ist möglich. Bewegt der narkotisierte Patient auf Aufforderung den Unterarm oder die Hand, wird dies als bewusste Reaktion gewertet.^{45, 46}

Russell untersuchte in einer Studie an 22 gynäkologischen Patientinnen während TIVA unter BIS-Monitoring ebenfalls das Auftreten von Awareness im Sinne einer Handbewegung in isolierter Unterarmtechnik. Auch diese Studie ergab eine unzureichende Vorhersage dieser Wachheitsreaktion durch BIS.³⁸ Jedoch sei angemerkt, dass der Zielbereich des BIS für die Aufrechterhaltung der Narkose in dieser Studie zwischen 55 und 60 lag, also im oberen Viertel des vom Hersteller empfohlenen Bereiches für Narkose (40 bis 60). Nur, wenn der BIS mindestens 60

Sekunden lang über 60 lag, war die Bedingung für die Vorhersage einer Wachheitsreaktion erfüllt. Kürzere Episoden von BIS > 60 gingen nicht in die Betrachtung ein.

BIS wurde von Struys et al. als nützlich beschrieben für die Messung der Sedierungstiefe unter Target-Controlled Infusion (TCI) von Propofol. Eine nähere Beschreibung der Narkoseführung mit TCI befindet sich im Kapitel „Material und Methodik“. In ihrer Studie untersuchten Struys und Kollegen 58 gynäkologische Patientinnen während Follikelpunktionen in Allgemeinanästhesie. Bei allen Patientinnen wurde die Bewusstseinstiefe mittels BIS während der Narkose gemessen. Der Anästhesist konnte bei den Patientinnen einer Studiengruppe die Messwerte des BIS einsehen und diese in die Steuerung der Narkose einbeziehen, wobei BIS-Werte zwischen 40 und 60 angestrebt wurden. Die Messwerte bei den Patientinnen der anderen Studiengruppe waren dem Anästhesisten nicht zugänglich, weshalb dieser die Narkosetiefe über indirekte Parameter steuern musste: Blutdruck, Herzfrequenz, vegetative Reaktionen und somatische Reaktionen wie Schlucken oder Bewegen.⁵³

Neben dem BIS sind viele andere Geräte zur Überwachung der Narkosetiefe erhältlich. In dieser Studie verglichen wir drei Geräte in Bezug auf die Korrektheit ihrer Messung der Narkosetiefe. Der tatsächliche Grad der Sedierung wurde definiert mit Hilfe der „Observer’s Assessment of Alertness and Sedation“-Skala (OAA/S). BIS und Narcotrend Index werden aus spontaner elektroenzephalographischer Aktivität errechnet, während dem composite Alaris AEP Index (cAAI) evozierte Potenziale als Antwort auf auditorische Stimuli zugrunde liegen.⁴

Bis zum aktuellen Zeitpunkt (Juli 2018) wurde keine direkte Vergleichsstudie von AEP Monitor /2, BIS Vista und Narcotrend-Compact Version 4.0 veröffentlicht. Um die Patientenversorgung in Zukunft zu optimieren, sollen mit der vorliegenden Arbeit folgende Fragen beantwortet werden:

Welcher der drei untersuchten Narkosetiefemonitore bildet den tatsächlichen Bewusstseinszustand des Patienten am besten ab?

Welcher der drei untersuchten Narkosetiefemonitore ist in der Praxis am zuverlässigsten, da er am wenigsten aus gerätebedingter Ursache ausfällt?

Beeinflusst die Anwendung eines Opioids, in der vorliegenden Arbeit Sufentanil, die Messgenauigkeit der drei untersuchten Narkosetiefemonitore?

Wie eng ist der Zusammenhang zwischen der Target-Controlled Infusion (TCI) Effect-Site-Konzentration von Propofol und dem tatsächlichen Bewusstseinszustand des Patienten?

3 Material und Methodik

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien, Votum der Ethikkommission, Aufklärung und Einverständnis

Die Studienpopulation bestand aus 60 Patienten beider Geschlechter, zugeordnet zu den Klassen I und II des „American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System“, das im deutschen Sprachgebrauch als ASA-Klassifikation bezeichnet wird. In dieser Einteilung existieren sechs Klassen, denen jeder Patient aufgrund seines Allgemeinzustandes zugewiesen werden kann. Erstmals wurde die ASA-Klassifikation 1941 durch Meyer Saklad in *Anesthesiology* publiziert.⁴⁰

Seitdem wurde die Klassifikation durch die American Society of Anesthesiologists mehrfach modifiziert. Folgende Übersicht² erklärt detaillierter die verschiedenen aktuellen ASA-Klassen.

ASA I	Gesunder Patient
ASA II	Patient mit leichter Erkrankung, ohne Leistungseinschränkung
ASA III	Patient mit schwerer Erkrankung, die eine Leistungseinschränkung bewirkt
ASA IV	Patient mit schwerer Erkrankung, von der eine Lebensbedrohung ausgeht
ASA V	Moribunder Patient, der ohne Operation wahrscheinlich nicht überlebt
ASA VI	Hirntoter Patient, dessen Organe zur Transplantation entnommen werden

Die Patienten waren zwischen 18 und 65 Jahren alt und unterzogen sich einem operativen Eingriff im HNO-Bereich. Die Beschränkung auf Patienten der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde ergab sich aus organisatorischen Gründen.

Ausschlusskriterien von dieser Studie waren

- Body Mass Index (BMI) über 30 kg/m²,
- Alkohol- oder Drogenabusus,
- Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion,
- psychische oder neurologische Vorerkrankungen und

- die Einnahme von Arzneimitteln, die die Psyche oder das Nervensystem beeinflussen.

Patienten mit einem BMI über 30 kg/m² wurden ausgeschlossen, um eine Fehldosierung durch die verwendeten Target-Controlled Infusion- (TCI)-Modelle auszuschließen. Die Dosierung einer TCI Effect-Site erfolgt computergesteuert anhand von pharmakologischen Modellen. Diese pharmakologischen Modelle errechnen aus den Angaben

- Geschlecht,
- Alter,
- Gewicht und
- Größe des Patienten

dessen Gehirnmasse. Auf diese errechnete Gehirnmasse wird die intravenöse Dosierung des Anästhetikums bezogen. Ziel der TCI Effect-Site ist das Erreichen einer bestimmten Anästhetikakonzentration im Gehirn. Die zunächst schnelle Umverteilung des Anästhetikums im Körper, die mit zunehmender Aufsättigung des Gewebes abnimmt, wird von den Modellen ebenfalls berücksichtigt. Jedoch sind die pharmakologischen Modelle abgestimmt auf normalgewichtige Patienten. Bei Übergewicht oder Adipositas, wo die Körperfettmasse die fettfreie Körpermasse unproportional überwiegt, kann es zu Fehldosierungen kommen. Der Grenzwert von 30 kg/m² wurde bereits in anderen Studien angewandt.²⁴

Zudem sollte eine pathologische Metabolisierung der verabreichten Medikamente vermieden werden, weshalb keine Patienten mit Alkohol- oder Drogenabusus in der Anamnese in die Studie eingeschlossen wurden, ebenso wie Patientinnen oder Patienten mit reduzierter Funktion von Leber und/oder Nieren. Veränderungen der Psyche und des zentralen Nervensystems durch Medikation, Erkrankungen oder stattgehabte Verletzungen waren Ausschlusskriterien, um Verfälschungen der Hirnströme zu vermeiden, die die Grundlage der Narkosetiefemonitore darstellen.

Der Plan der Studie wurde der Ethikkommission an der Universität Regensburg vorgelegt. Diese Kommission befasst sich mit den biomedizinischen

Forschungsvorhaben am Menschen, die von Mitgliedern der Universität Regensburg durchgeführt werden, und hat die Aufgabe, die ethische und rechtliche Unbedenklichkeit zu prüfen.²³ Zu dieser prospektiven randomisierten Pilotstudie hat die Ethikkommission an der Universität Regensburg ihr zustimmendes Votum abgegeben. Das Votum trägt die Nummer 04/202 und datiert vom 10. November 2004.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten waren über die Freiwilligkeit, den Ablauf und die Risiken der Studie aufgeklärt worden und hatten nach ausreichender Bedenkzeit ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben. Anhang 8.1 zeigt die Patienteninformation und Einverständniserklärung, die für diese Studie verwendet wurden.

3.2 Gruppen

Die 60 Patienten wurden per Losverfahren in Gruppen zu je 20 randomisiert. Die Gruppen unterschieden sich in der Dosierung von Sufentanil während der Studie. Sufentanil unterscheidet sich in pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Aspekten von anderen Opioiden.^{12, 35} Bovill et al. beschrieben einen sedierenden Effekt von Sufentanil, der entsprechende elektroenzephalographische Veränderungen verursache. Um zu diesem Ergebnis zu gelangen, führten Bovill und seine Kollegen eine Studie an zwölf kardiochirurgischen Patienten durch. Nach oraler Prämedikation mit 4-5 mg Lorazepam wurden die Patienten mit 15µg/kgKG Sufentanil und 8 mg Pancuronium narkotisiert. Mittels EEG wurden die Veränderungen der Großhirnaktivität gemessen. Nach Injektion der Einleitungsdosis des Sufentanils wurde eine Abnahme der Frequenz der Signale beobachtet, bis schließlich Delta-Wellen das EEG-Muster dominierten.¹³

In unserer Studie untersuchten wir, ob Sufentanil, insbesondere in zwei verschiedenen Effect-Site-Konzentrationen, die Korrektheit der Messung der Sedierungstiefe von cAAI, BIS und Narcotrend Index beeinflusst. Die Patienten erhielten entweder kein Sufentanil (0,0 ng.ml⁻¹ Effect-Site-Konzentration), eine

geringe Dosis ($0,25 \text{ ng.ml}^{-1}$ Effect-Site-Konzentration) oder eine hohe Dosis ($0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$ Effect-Site-Konzentration).

3.3 Grundlage des Narkosetiefemonitorings: Das EEG

Das Elektroenzephalogramm (EEG) bildet die Grundlage des Narkosetiefemonitorings. Beim EEG handelt es sich um ein nichtinvasives Verfahren, mit dem von der Kopfoberfläche aus die Hirnfunktion überwacht und untersucht werden kann. Wird ein Neuron über eine Synapse erregt, kommt es postsynaptisch an der Zellmembran zu einer lokalen Änderung des Membranpotentials. Durch das resultierende elektrische Potentialgefälle zur restlichen Neuronoberfläche entsteht ein sogenanntes postsynaptisches Potential, das sich über das Neuron ausbreitet. Es bildet sich ein elektrischer Dipol aus, dessen Pole an beiden Enden des Neurons liegen. Die Aktivierung eines Neurons an einer exzitatorischen Synapse erfolgt in der Regel an den apikalen Dendriten. Diese sind nach der Aktivierung negativ geladen im Vergleich zu ihrer Umgebung und der restlichen Zellmembran des Neurons. Die Aktivierung an inhibitorischen Synapsen geschieht vorwiegend im Bereich des Zellkörpers (Perikaryon), sodass sich in diesem Fall der Dipol in umgekehrter Richtung ausbildet. Mit dem EEG ist die Summe aus einer Vielzahl solcher Dipole ableitbar, sogenannte Summendipole oder kortikale Feldpotentiale. Sie werden im EEG als „Wellen“ sichtbar. ⁵⁶ (S. 6-7)

Eine einzelne EEG-Ableitung entsteht immer aus den Signalen von zwei Elektroden: einer Ableitelektrode und einer Referenzelektrode. Nach dem Eingang dieser zwei Signale kommt ein Differenzverstärker zum Einsatz. Dieser berechnet die Spannungsdifferenz zwischen beiden Elektroden, verstärkt sie und leitet sie weiter. Die Differenzverstärkung ist notwendig, um Störsignale, die beide Elektroden gleichermaßen betreffen, z.B. Netzspannung, weitgehend zu eliminieren. Daraus ergibt sich, dass technisch bedingte Asymmetrien an den Ableitorten vermieden werden müssen. Alle Elektroden müssen aus dem gleichen Material sein, und die Haut muss in gleicher Weise und Intensität vorbereitet werden. In unserer Studie war dies der Fall (siehe Abschnitt „Vorbereitung“ in „Material und Methodik“). ⁴⁸ (S. 27-30), ⁵⁶ (S. 9-11)

Eine weitere Technik zur Einschränkung der abgeleiteten EEG-Signale auf das Wesentliche stellen Filter dar. Man unterscheidet zwischen Hochpass- und Tiefpassfiltern. Hochpassfilter lassen hohe Frequenzen passieren und dämpfen niedrige Frequenzen, Tiefpassfilter lassen tiefe Frequenzen passieren und dämpfen hohe Frequenzen. Für EEG in der neurologischen Diagnostik werden üblicherweise ein 0,53-Hz-Hochpassfilter als „unterer Rand“ des betrachteten Frequenzbereichs und ein 70-Hz-Tiefpassfilter als „oberer Rand“ verwendet. Zum Zweck des Narkosetiefemonitorings ist es sinnvoll, den durch die Filter begrenzten Bereich auf tiefere Frequenzen zu verschieben, zum einen, damit die für tiefe Narkosestadien typischen EEG-Wellen niedriger Frequenz sichtbar bleiben, und zum anderen, um hochfrequente Muskelartefakte zu reduzieren. ⁴⁸ (S. 30-31)

Da ein EEG von der Oberfläche des Kopfes abgeleitet wird, hat es eine geringe räumliche Auflösung. Die im Kortex, also oberflächennah, entstehenden Potentiale werden zwar durch tiefer liegende Gehirnstrukturen moduliert, jedoch sind diese im Roh-EEG nicht identifizierbar. Möchte man Informationen über die Funktion tiefer im Hirn gelegener Strukturen erhalten, z.B. für die Ableitung evozierter Potentiale, müssen Mittelungstechniken zu Hilfe genommen werden. ⁵⁶ (S. 6, 8)

Die erste Rechenoperation, die für die Narkosetiefemessung durchgeführt wird, ist die Fourier-Transformation. Sie kommt in den Algorithmen aller drei verwendeter Geräte zur Anwendung. Durch Fourier-Transformation werden kontinuierliche aperiodische Signale in – definitionsgemäß periodische – Sinus- und Cosinuskurven zerlegt. Im Fall der Narkosetiefe-Monitore wird das aperiodische Signal des Roh-EEG als Summation mehrerer periodischer Kurven angesehen und durch Fourier-Transformation in diese zerlegt. Aus den resultierenden Sinus- und Cosinuskurven kann das Frequenzspektrum des EEG-Signals im zu analysierenden Zeitraum bestimmt werden ¹¹ (S. 64-65), ¹⁴ (S. 92-93), ²⁹ (S. 114-115), ⁴¹ (S. 40-41)

Die Frequenz ist der grundlegende Parameter des EEG. Sie wird in Hertz (Hz; 1/s) angegeben. Das Frequenzband des EEG wird in vier willkürlich festgelegte Bereiche unterteilt und mit griechischen Buchstaben bezeichnet:

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

Der Bereich unterhalb 0,5 Hz wird als Subdelta-Bereich bezeichnet.

Bei einer Frequenz von 0 Hz liegt Gleichspannung vor. Dies geschieht, wenn keine Potentialschwankungen auftreten, das heißt, wenn das Gehirn keine Aktivität mehr zeigt. ^{56 (S. 11)}

Wird bei einer gesunden, mit geschlossenen Augen ruhig liegenden Person ein EEG abgeleitet, ein so genanntes Ruhe-EEG, zeigt sich der Grundrhythmus des EEG. Bei 86% aller Menschen ist der Grundrhythmus die Alpha-Aktivität. Öffnet diese Person die Augen und fixiert bewusst einen Gegenstand in ihrer Umgebung, kommt es zur Alpha-Blockierung und der Rhythmus des EEG verschiebt sich in den Beta-Bereich. Bei ausgeprägter Müdigkeit und wenn die Person mit dem Blick nichts fixiert, kann die Alpha-Blockierung ausbleiben. Bei 7% der Menschen liegen Beta-Wellen bereits als Grundrhythmus im EEG vor. Selten ist der EEG-Grundrhythmus einer Person langsamer als Beta-Aktivität. ^{56 (S. 13-15)}

Die in der Neurologie eingesetzten EEG-Geräte registrieren eine relativ große Anzahl von Kanälen, in der Regel 12 oder 24 an der Zahl. Für das Narkosetiefemonitoring reicht eine deutlich niedrigere Anzahl an Kanälen aus. Üblich sind hierfür Ein-Kanal-Ableitungen. ^{48 (S. 27-29)}

In der EEG-Diagnostik spielen Herdbefunde eine bedeutende Rolle. Sie treten auf bei lokal begrenzten Schädigungen oder Prozessen der Hemisphären. Verursacht eine solche Läsion klinische Symptome, liegt in 90% der Fälle eine korrespondierende EEG-Veränderung vor. Ein Herdbefund äußert sich fast immer in Form von umschriebenen Verlangsamungen. Diese können noch im Alpha-Bereich liegen oder, bei ausgeprägteren Herdbefunden, Delta- oder Subdeltawellen aufweisen. Die schwerste Form eines Herdbefundes ist die regionale Suppression der Hirnaktivität. Die Lokalisierung einer Läsion ist mittels EEG eingeschränkt

möglich, ein Rückschluss auf die Art des Prozesses kann durch das EEG jedoch nicht gezogen werden. ⁵⁶ (S. 15-16)

Generalisierte (diffuse) EEG-Veränderungen treten in Folge von diffusen Hirnfunktionsstörungen auf. Je nach Ausmaß der Verlangsamung werden hierbei folgenden Schweregrade unterschieden:

- Leichte Allgemeinveränderung: vorherrschende EEG-Frequenz 6-8 Hz
- Mäßige Allgemeinveränderung: Aktivität vor allem im Theta-Bereich, oft auch Delta-Wellen
- Schwere Allgemeinveränderung: überwiegend bis ausschließlich diffuse polymorphe Deltaaktivität ⁵⁶ (S. 16-17)

Mit dem Schweregrad der Allgemeinveränderung sinkt die Reaktivität auf Außenreize. Bereits bei einer mäßigen Allgemeinveränderung führt das Augenöffnen nicht mehr zu Veränderungen im EEG. Bei schweren Allgemeinveränderungen sind oft Schmerzreize das einzige Mittel, um Reaktionen im EEG auszulösen. ⁵⁶ (S. 16-17)

Das „Burst Suppression“-Muster besteht aus kurzen Ausbrüchen kortikaler Aktivität, zwischen denen mehrere Sekunden kortikaler Inaktivität liegen. Dies ist Ausdruck einer schweren Desintegration und abnormer Aktivitätssteigerung kortikaler Neurone. Es tritt auf nach schwerer hypoxischer Hirnschädigung und spricht hier meist für eine infauste Prognose. „Burst Suppression“ kann jedoch auch durch hohe Dosen von Anästhetika ausgelöst werden. In diesem Fall ist der EEG-Befund reversibel. ⁵⁶ (S. 18-20)

3.4 Geräte und klinischer Referenzparameter

3.4.1 Übersicht



Abbildung 1: Die in der Studie eingesetzten Geräte (von links nach rechts): TCI-Pumpe Fresenius Base Primea. Narkosetiefemonitore BIS Vista, Narcotrend-Compact und AEP Monitor /2

Die drei in dieser Studie verglichenen Narkosetiefemonitore waren

- AEP Monitor /2 mit der Softwareversion 1.61, zur Berechnung des composite Alaris AEP Index (cAAI) (Danmeter, Odense C, DK),
- BIS Vista mit Softwareversion 1.02, um den Bispectral Index zu errechnen (Aspect Medical Systems Inc., Norwood, MA, USA) und
- Narcotrend-Compact Version 4.0 mit Softwareversion 4.6 zur Berechnung des Narcotrend Index (MT MonitorTechnik GmbH & Co. KG, Bad Bramstedt, D).

Monitor	Software-version	Index	Hersteller
AEP Monitor /2	1.61	composite Alaris AEP Index (cAAI)	Danmeter, Odense C, DK
BIS Vista	1.02	Bispectral Index (BIS)	Aspect Medical Systems Inc., Norwood, MA, USA
Narcotrend-Compact Version 4.0	4.6	Narcotrend Index	MT MonitorTechnik GmbH & Co. KG, Bad Bramstedt, D

BIS Vista und Narcotrend-Compact sind passive Systeme, die Signale des Spontanelektroenzephalogramms (Spontan-EEG) erfassen und verarbeiten. AEP Monitor / 2 arbeitet sowohl passiv, ebenfalls mit der Ableitung von Spontan-EEG-Signalen, als auch aktiv, indem es auditorische Stimuli liefert und die Reaktion des Gehirns darauf, in Form von akustisch evozierten Potentialen (AEP), erfasst und auswertet.

Eine vollständige Liste aller verwendeten Materialien mit deren Herstellern befindet sich in Anhang 8.2.

3.4.2 AEP Monitor /2

Der AEP Monitor /2 ist das einzige der drei in der Studie angewandten Geräte, das die Messung der Sedierungstiefe anhand von akustisch evozierten Potentialen (AEP) ermöglicht. Dies sind elektrische Antworten des Hirnstamms, der Hörstrahlung und des auditorischen Kortex auf akustische Stimuli (Klickgeräusche), die durch Kopfhörer übermittelt werden. Mit steigender Anästhetikakonzentration im Gehirn nimmt die Latenz der AEP zu und die Amplituden der verschiedenen Ableitungen nehmen ab. Diese Signale sind sehr klein ($<1 \mu\text{V}$), weshalb man sie mit Mittelungstechniken aus dem Spontan-Elektroenzephalogramm extrahieren muss. Der AEP-Index wird durch eine mathematische Analyse der AEP-Wellenform erzeugt und stellt ein Korrelat der Anästhetikakonzentration im Gehirn dar. Der AEP-Index, oder cAAI, ist skaliert von null bis 100, wobei 100 die vollständige Wachheit bezeichnet.⁴

Primär arbeitet der AEP Monitor / 2 mit den AEP. Wenn die AEP unterdrückt sind oder nicht messbar, greift der Monitor auf das Spontan-EEG zurück. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn der Patient die Klickgeräusche nicht hört, wenn elektrische Artefakte aus dem OP-Gebiet auftreten und in tiefer Narkose. In tiefer Narkose sind die AEP fast komplett unterdrückt. Die Lautstärke der Klickgeräusche wird vom Gerät kontinuierlich angepasst und liegt zwischen 45 und 70 dB. Die „Signal to Noise Ratio“ SNR ist ein Maß für das Verhältnis von extrahiertem AEP zum „Rauschen“ durch Interferenzen. Der AEP Monitor / 2 wählt die Lautstärke der Klickgeräusche so, dass

sich die beste SNR ergibt und konstant gehalten wird. Hiermit wird dem unterschiedlich guten Hörvermögen verschiedener Personen und der schwankenden Umgebungslautstärke Rechnung getragen. Zusätzlich erfasst der AEP Monitor / 2 Burst Suppression. Dies besteht aus Wellen hoher Amplitude (bursts) gefolgt von Wellen sehr niedriger Amplitude, wobei beide Phasen bis zu mehreren Sekunden anhalten können. Burst Suppression kommt in sehr tiefer Narkose vor, aber auch bei anderen Zuständen mit stark reduzierter Hirnaktivität wie Hypothermie oder Minderperfusion des Gehirns. ¹⁶

3.4.3 BIS Vista

Der Bispectral Index (BIS) ist ein urheberrechtlich geschützter Algorithmus, der einen Index der Sedierungstiefe aus einem frontalen Ein-Kanal-Enzephalogramm ableitet. Für die Berechnung des BIS werden mehrere Variablen in einem einzigen Index der Sedierungstiefe zusammengefasst. Diese Variablen sind zeitlicher Natur (Burst-Suppression-Analyse) oder sind bezogen auf die Frequenz (Power Spectrum, Bispectrum, Interfrequenzphasenbeziehungen)

Die Zunahme der Plasmakonzentration verschiedener Anästhetika führt zu nicht-linearen Veränderungen in der elektroenzephalographischen Aktivität. Das BIS-Modell trägt diesen nicht-linearen Stadien Rechnung: Im Zuge der Änderung des elektroenzephalographischen Musters lässt es unterschiedlichen Parametern eine dominierende Rolle bei der Errechnung des BIS zukommen. Dies führt zu einer linearen Abnahme des BIS. BIS-Werte sind von null bis 100 skaliert, wobei 100 für vollständige Wachheit steht. Die Spanne von 40 bis 60 wird für die Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie empfohlen, um das Risiko der unerwünschten Wachheit zu senken. ⁴

3.4.4 Narcotrend-Compact Version 4.0

Der Narcotrend hat seine Wurzeln in einem System für die visuelle Klassifikation der elektroenzephalographischen Muster, die mit den verschiedenen Schlafstadien

assoziiert sind. Der ursprüngliche elektronische Algorithmus des Narcotrend gliedert das (frontale) Roh-Elektroenzephalogramm (EEG) in sechs Stadien, nach Elimination von Artefakten und Fourier-Transformation. Die Stadien sind:

- A Wach
- B Sediert
- C flache Narkose
- D Allgemeinanästhesie
- E Allgemeinanästhesie mit tiefer Hypnose
- F Allgemeinanästhesie mit zunehmend Burst Suppression ⁴

Welches Stadium zu einem bestimmten Zeitpunkt vorliegt, wird bestimmt durch das führende Merkmal im EEG: Das führende Merkmal für Stadium A ist die α -Aktivität, für Stadium B die β - bzw. θ -Aktivität, für Stadium C die θ -Aktivität und für die Stadien D und E die δ -Aktivität. Stadium F wird definiert durch Burst-Suppression-Aktivität und kontinuierlicher Suppression. Auf dem Bildschirm des Narcotrend wird das Roh-EEG kontinuierlich dargestellt. ⁴⁷

Mit der Absicht, eine Skala zu schaffen, die dem BIS quantitativ ähnlich ist, verwendet Narcotrend ab der Softwareversion 4.0 einen einheitslosen Index, den Narcotrend Index. Es handelt sich dabei um eine „Übersetzung“ der Stadien A bis E und ist skaliert von 100 (wach) bis null (tief narkotisiert). ⁴ Die Narcotrend-Stadien und die zugehörigen Indexbereiche liegen zueinander wie folgt:

Narcotrend-Stadium	Narcotrend-Index	Klinisch
A	100 - 95	Wachheit
B	94 - 80	Müdigkeit/Sedierung
C	79 - 65	Oberflächliche Narkose
D	64 - 37	Allgemeinanästhesie
E	36 - 13	Tiefe Allgemeinanästhesie
F	12 - 0	Burst-Suppression bis Nulllinien-EEG

Aus: Gebrauchsanweisung Narcotrend Compact (Quelle ⁴⁷)

3.4.5 Klinischer Referenzparameter „Observer’s Assessment of Alertness and Sedation“-Skala (OAA/S)

Die Messergebnisse der Geräte wurden mit einem klinischen Referenzparameter für die Erfassung der Sedierungstiefe verglichen. Hierfür wird die „Observer’s Assessment of Alertness and Sedation“-Skala (OAA/S) als optimaler Vergleichsmaßstab („gold standard“) angesehen.⁵⁴ Mit einer Modifikation dieser Skala, beschrieben 2004 von Bauerle et al., wurden für diese Studie cAAI, BIS und Narcotrend Index verglichen. Der modifizierte OAA/S reicht von fünf (wach) bis null (reaktionslos). Definiert werden die Stufen über den Stimulus, der notwendig ist, eine Reaktion hervorzurufen. Prompte Reaktion auf Ansprache in normaler Lautstärke wird mit OAA/S 5 beschrieben. Erfolgt die Reaktion erst nach mehrfacher Ansprache oder verlangsamt, entspricht dies OAA/S 4. Als OAA/S 3 wird beschrieben, wenn eine Reaktion erst durch mehrfache laute Ansprache zu provozieren ist. Kann eine Reaktion nicht mehr durch Ansprache, sondern lediglich durch einen nicht schmerzhaften taktilen Reiz ausgelöst werden, liegt OAA/S 2 vor. Als nicht schmerzhaften Reiz setzten wir in unserer Studie das Rütteln an der Schulter des Patienten ein. OAA/S 1 ist erreicht, wenn eine Reaktion nur mit einem schmerzhaften Reiz ausgelöst werden kann. In unserer Studie wurde dieser durch Kompression des Musculus trapezius mit zwei Fingern vermittelt. Kann durch keinen der genannten Reize eine Reaktion des Patienten hervorgerufen werden, liegt OAA/S 0 vor.¹⁰

Bewertungskriterien				Stufe
Ansprechbarkeit	Sprache	Gesichtsausdruck	Augen	
Reagiert prompt auf Ansprache in normaler Lautstärke	Normal	Normal	Offen, keine Ptosis	5 (wach)
Reagiert verzögert auf Ansprache in normaler Lautstärke	Leicht verlangsamt	Leichte Entspannung	Leichte Ptosis (weniger als das halbe Auge bedeckend)	4
Reagiert auf laute oder mehrfache Ansprache	Deutlich verlangsamt oder verwaschen	Ausgeprägte Entspannung (offener Mund)	Ausgeprägte Ptosis (mehr als das halbe Auge bedeckend)	3
Reagiert auf sanftes Anstoßen oder Rütteln	Wenige verständliche Worte	--	--	2
Reagiert nicht auf sanftes Anstoßen oder Rütteln	--	--	--	1
Reagiert nicht auf Schmerzreiz	--	--	--	0

Abbildung 2: OAA/S¹⁰

3.4.6 Target-Controlled Infusion (TCI)

Die Medikamentengabe im Rahmen der Studie erfolgte als Target-Controlled Infusion (TCI). Dabei handelt es sich um eine Form der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA). Die Perfusoren werden bei einer TCI von einem Mikroprozessor gesteuert. Der Anwender gibt die gewünschte Dosierung des betreffenden Medikaments in einem Zielkompartiment oder -gewebe vor. Das Zielkompartiment einer TCI ist typischerweise entweder das Plasma oder der hauptsächliche Wirkort des Medikaments (effect site). In dieser Studie wurde TCI Effect-Site angewendet.³⁴ (S. 945 ff.)

Es existieren verschiedene pharmakokinetische Modelle, um bei intravenösen Anästhetika die Infusionsraten zur TCI-Dosierung zu berechnen. Diese Modelle beruhen alle auf der Grundannahme, dass sich die Konzentration eines

Anästhetikums im Gewebe durch Elimination und Umverteilung verändert. Im Rahmen der TCI wird initial ein Bolus verabreicht und im Anschluss hält eine kontinuierliche Gabe des Anästhetikums die Konzentration im Zielkompartiment aufrecht. Die Elimination eines Anästhetikums aus dem Körper findet mit konstanter Geschwindigkeit statt. Die Umverteilung dagegen nimmt mit zunehmender Expositionsdauer gegenüber dem Anästhetikum zu, da das Konzentrationsgefälle zwischen den Kompartimenten abnimmt. Somit sinkt im Verlauf einer Narkose mit TCI die benötigte Infusionsrate, sodass die Anästhetikakonzentration im Zielkompartiment konstant gehalten wird. ³⁴ (S. 945 ff.) Die in dieser Studie angewandten pharmakologischen Modelle für die TCI waren das Marsh-Modell für Propofol und das Schnider-Modell für Sufentanil.

3.5 Vorbereitung

Den Studienteilnehmern wurde keine medikamentöse Prämedikation verabreicht. Zur Überwachung des Kreislaufs wurden die Patienten mit Elektrokardiographie (EKG), nicht-invasiver Blutdruckmessung am Oberarm und Pulsoxymetrie am Finger ausgestattet. Den Patienten wurde ein peripher-venöser Zugang gelegt, eine Infusion mit Vollelektrolytlösung und die TCI-Perfusoren angeschlossen.

Die Geräte AEP Monitor /2, BIS Vista und Narcotrend-Compact wurden, den Herstellerempfehlungen entsprechend, angeschlossen. Als erstes wurde hierfür die Haut an Stirn, Schläfen und über dem Mastoid vorbereitet. Dies ist erforderlich, um ein angemessen festes Haften der Klebeelektroden zu gewährleisten und um einen möglichst geringen Hautwiderstand zu erhalten, was zur Qualität der Messungen wesentlich beiträgt. Die Haut wurde mehrfach mit alkoholbasiertem Desinfektionsmittel und Mullkompressen abgerieben und anschließend mit einer speziellen Peeling-Paste (Nuprep ECG & EEG Abrasive Skin Prepping Gel) massiert. Nachdem die Haut wieder getrocknet war, wurden die Klebeelektroden für die drei Narkosetiefemonitore angebracht.

Für den BIS-Monitor wurde die bandförmige Sensorelektrode Quatro verwendet. Bei diesem Sensor sind die Elektroden 1, 2 und 4 starr miteinander als Einheit

verbunden. Die Elektrode 3 liegt am Ende der Sensorelektrode und ist über einen dünnen Steg flexibel mit dem Block aus den anderen drei Elektroden verbunden. Am anderen Ende des Quatro-Bandes liegt der Steckanschluss für die Verbindung zum Messgerät. Die Elektrode 1 wurde auf die Stirnmitte geklebt, circa 5 cm oberhalb der Nasenwurzel, sodass der aufgedruckte Pfeil in dieselbe Richtung zeigte wie die Verlaufsrichtung des Nasenrückens. Elektrode 4 wurde unmittelbar oberhalb der Augenbraue angebracht, sodass der Rand der Elektrode parallel zur Augenbraue positioniert war. Elektrode 2 liegt beim Sensor Quatro fest zwischen 1 und 4, sodass sie automatisch an der richtigen Stelle zu liegen kommt. Die Elektrode 3 wurde an der Schläfe, zwischen Augenwinkel und Haaransatz, platziert.⁸

Für den Narcotrend wurden drei einzelne Silber/Silberchlorid-(Ag/AgCl-) Klebeelektroden auf der Stirn des Patienten platziert, alle möglichst nah am Haaransatz. Die Referenzelektrode „Ref“ wurde, wie die Elektrode 1 des BIS Quatro Sensors, auf die Medianlinie geklebt, jedoch über die BIS-Elektrode direkt am Haaransatz. Die Elektroden 1a und 1b des Narcotrend wurden in den Ecken der Haaransatzlinie platziert, 1a auf der rechten Seite, 1b auf der linken. Der Abstand zwischen den Elektroden 1a und 1b betrug vorschriftsgemäß mindestens 8 cm.³⁶

Für den AEP Monitor /2 genügen zwei Klebeelektroden. In der Studie kamen die gleichen Ag/AgCl-Klebeelektroden zum Einsatz wie für den Narcotrend (Alaris AEP™ Monitor Electrodes). Die Messelektrode wurde auf das rechte Mastoid des Patienten geklebt. Die Referenzelektrode fand ihren Platz auf der Stirnmitte. Die für die Ableitung der akustisch evozierten Potentiale notwendigen Reize wurden über In-Ear-Kopfhörer in beiden Ohren vermittelt. Da die für die Narkosetiefemessung relevanten Reize über das rechte Ohr gegeben wurden, wurde die Messelektrode über dem rechten, also zum Reiz ipsilateralen, Mastoid platziert.^{11 (S. 70)}

3.6 Ablauf der Studie

Jede Minute wurde das Bewusstseinsstadium der Patienten klinisch mit dem OAA/S¹⁰ bestimmt. Während der ersten fünf Minuten wurden cAAI, BIS und Narcotrend Index aufgezeichnet, ohne dass den Patienten ein Medikament

verabreicht wurde, um die Messwerte des Wachzustandes als Basis zu erhalten. Im Anschluss wurde die Applikation von Sufentanil und Propofol begonnen, als Effect-Site Target-Controlled Infusion (TCI). Hierfür wurden die Geräte Orchestra Base Primea und Orchestra Module DPS (Fresenius Vial Infusion Technology, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H., D) verwendet. Die in der Studie angewandten pharmakologischen Modelle waren das Schnider-Modell für Sufentanil und das Marsh-Modell für Propofol. Das Marsh-Modell wurde 1991 von Brian Marsh et al. im British Journal of Anaesthesia publiziert. ¹ (S. 241), 33

Während des zweiten Fünf-Minuten-Abschnitts erhielten die Patienten als einziges Medikament Sufentanil. Die Dosierung richtete sich nach der Studiengruppe des Patienten (Sufentanil-Effect-Site-Konzentration (S_{ES}) 0,0, 0,25 oder 0,5 ng.ml⁻¹). Die Effect-Site-Konzentration des Sufentanils wurde nach Beginn der Infusion während des gesamten Messzeitraumes konstant gehalten.

Beim Start des dritten Fünf-Minuten-Abschnitts kam Propofol als zweites Medikament hinzu. Begonnen wurde mit der Effect-Site-Konzentration von 0,5 mcg.ml⁻¹. Alle fünf Minuten wurde die Effect-Site-Konzentration um 0,5 mcg.ml⁻¹ erhöht, bis 4,0 mcg.ml⁻¹ erreicht waren. Die Verabreichung des Propofols lief in allen drei Studiengruppen nach diesem Schema ab.

Die für die Studie ausgewerteten Daten wurden während der vierten Minute jedes Fünf-Minuten-Abschnitts gesammelt. Zu diesem Zeitpunkt hat sich der „Steady State“ der neuen Medikamentenkonzentrationen eingestellt. ⁵³

Zur Dokumentation der Daten dienten zum einen die Gerätespeicher, die in regelmäßigen Abständen ausgelesen wurden. Zum anderen wurden bei jedem Patienten Werte von Hand auf Papier notiert. Hierzu diente ein speziell für diese Studie entworfener Protokollbogen. Auf dem Bogen wurden Angaben über den Patienten festgehalten:

- Körpergewicht, Körpergröße, BMI
- ASA-Klasse
- Bezeichnung und Datum der Operation,

sowie für die Durchführung der Studie notwendige Zuordnungsmerkmale:

- die Messungsnummern der drei Narkosetiefemonitore und
- der Studienarm.

Minütlich wurden ein Indexwert pro Narkosetiefemonitor und der OAA/S notiert. In der vierten Minute jedes Fünf-Minuten-Abschnittes wurden zusätzlich Kreislaufparameter und die aktuell von den TCI-Pumpen angezeigten „Ist“-Werte der Effect-Site-Konzentrationen von Propofol und Sufentanil dokumentiert. Bei bestimmten Ereignissen wurden die genannten Parameter gesondert, mit Uhrzeit, dokumentiert. Diese Ereignisse waren:

- Erstes Ausbleiben einer Reaktion auf verbale Stimuli (LOR_{verb})
- Erstes Ausbleiben einer Reaktion auf taktile Stimuli/ Schmerzreiz (LOR_{nox})
- Beginn der assistierten Beatmung
- Beginn der kontrollierten Beatmung
- Intubation (Dokumentation der Werte unmittelbar davor und 15 Sekunden danach).

Die Protokollbögen wurden mit einem Patientendatenetikett versehen, wodurch eine Zuordnung zu Personen möglich blieb. Für alle weiteren Schritte der Auswertung wurden die Daten anonymisiert, indem die Messungsnummern des Narcotrend-Monitors als Patientennummern verwendet wurden. Ein Protokollbogen ist in Anhang 8.3 zu sehen.

Die Studie wurde einfach verblindet durchgeführt: Dem Patienten und der Person, die den OAA/S erfasste, war die Zuordnung des Patienten zur Studiengruppe und somit die aktuelle Sufentanildosierung nicht bekannt. Die Bildschirme der Narkosetiefemonitore waren für diese Personen nicht einsehbar. Lediglich die Person, die die Geräte bediente und den Protokollbogen ausfüllte, war in Kenntnis über die genannten Merkmale.

3.7 Statistische Tests

Die Besonderheit der statistischen Auswertung bestand darin, dass gemessene Zahlen miteinander verglichen werden mussten, die nicht direkt miteinander in Relation gesetzt werden konnten. Die Werte der OAA/S-Skala können zwar direkt miteinander verglichen werden, da diese über alle Untersuchungen hinweg die gleiche Aussage behalten: unabhängig von allen Variablen, wie Sufentanil- und Propofoldosierung, besagt OAA/S 4 immer, dass der Patient verlangsamt reagiert. Die Messwerte der Narkosetiefemonitore dagegen können zwar jeweils Werte derselben Spanne annehmen, von null bis 100. Jedoch können diese zwischen den Geräten nicht gleichgesetzt werden. Es kann nicht angenommen werden, dass ein Messwert von zum Beispiel 80 bei allen drei Geräten dieselbe Narkosetiefe abbildet. So wurden Rangkorrelationen zwischen OAA/S und jeweils einem Narkosetiefemonitor erstellt und diese miteinander verglichen.

Die statistische Auswertung wurde durchgeführt mit Microsoft Excel 2003 und SigmaStat 3.5. Die Daten wurden auf Normalverteilung geprüft mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test. Die Güte der Narkosetiefemessung der drei Geräte wurde mit der Vorhersagewahrscheinlichkeit (englisch: Prediction Probability) P_K bewertet. P_K ist ein Gütemaß, das die Korrelation zwischen dem Wert des Narkosetiefeindex (hier cAAI, BIS und Narcotrend Index) und klinisch erfasster Sedierungstiefe (hier OAA/S) aufzeigt.⁵²

Für die Berechnung der P_K -Werte wurde das Tabellenkalkulationsprogramm PKMACRO verwendet. Dieses wird von Smith et al. angeboten, die diese statistische Methode eingeführt haben (Copyright 1996). Der Schätzwert (englisch „standard estimate“ SE) für den P_K -Wert wurde mit der „Jackknife“-Methode berechnet.⁵²

3.7.1 Kolmogorov-Smirnov-Test

Der Kolmogorov-Smirnov-Test ist ein Homogenitätstest. Er erfasst Unterschiede der Verteilungsformen aller Art: insbesondere Unterschiede der zentralen Tendenz (Mittelwert, Median), der Streuung, der Schiefe und des Exzesses, das heißt

Unterschiede der Verteilungsfunktion.³⁹ (S. 228-230) In der Auswertung dieser Studie fand der Test Anwendung zur Feststellung, ob eine Normalverteilung innerhalb von Gruppen von Werten vorliegt.

3.7.2 P_K-Wert

Der P_K-Wert wurde speziell für die Gütemessung von Narkosetiefemonitoren entwickelt. Soll ein Narkosetiefemonitor evaluiert werden, so wird er mit einem weiteren Parameter verglichen, der mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit den Bewusstseinszustand des Patienten korrekt abbildet, mit einem sogenannten „gold standard“. Dieser Parameter kann dichotom sein und nur zwischen „Reaktion“ und „keine Reaktion“ unterscheiden oder mehrere Abstufungen aufweisen. In dieser Studie wurde die klinische Skala OAA/S als Referenzparameter verwendet, wie oben beschrieben. Sie ist eine Ordinalskala mit sechs verschiedenen Ausprägungen. Bei dem Vergleich von Narkosetiefemonitor und klinischer Einschätzung des Patienten handelt es sich um einen Vergleich zweier ordinaler und somit nicht quantitativer Skalen. Die klinische Skala setzt sich zusammen aus mehreren Stufen zwischen wach und vollständig reaktionslos. Diese Skala ist ordinal, da ihre Stufen eine klare Rangfolge aufweisen. Als Beispiel: Eine prompte Reaktion auf einmaliges Ansprechen in normaler Lautstärke entspricht einer schwächeren Sedierung als eine verzögerte Reaktion auf den gleichen Stimulus. Dies wiederum entspricht einer schwächeren Sedierung, als wenn eine Reaktion erst nach mehrmaliger lauter Ansprache erfolgt. Nicht quantitativ ist die Skala, da die Stufen der Sedierungs- bzw. Narkosetiefe keine regelmäßigen Abstände aufweisen und somit aus den Ausprägungen keine Differenzen gebildet werden können. Bei den Narkosetiefemonitoren verhält es sich ebenso: Diese produzieren Zahlen, in dieser Studie zwischen null und 100, die zwar ordinal sind, jedoch kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Sedierungs- bzw. Narkosetiefe zwischen 100 und 90 in demselben Maß zunimmt wie zwischen 50 und 40.⁵²

Für die Bewertung von Narkosetiefemonitoren wird somit ein Maß benötigt, das die Übereinstimmung von Rangordnungen angibt und sich nicht an absoluten Zahlen orientiert. Zusätzlich weist die Skala eines Narkosetiefemonitors in der Regel bei

Weitem mehr Stufen auf als die des klinischen Vergleichsparameters. Der P_K -Wert erfüllt alle der genannten Voraussetzungen. Jedoch sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass er nicht die Korrelation der Messung des Narkosetiefemonitors mit der tatsächlichen Narkosetiefe aufzeigen kann. Er setzt die Indexwerte der Narkosetiefemonitore in Bezug zu dem verwendeten klinischen Bewertungsmaßstab, der als optimaler Vergleichsparameter angesehen wird.⁵⁴ Dieser stellt jedoch nur eine Abschätzung der klinischen Narkosetiefe dar.⁵²

Abbildung 3⁵² verdeutlicht das Zustandekommen des P_K -Wertes: Je weiter die zu einem Narkosetiefe-Indexwert gehörenden Werte des klinischen Referenzparameters entfernt voneinander liegen, desto flacher wird der resultierende „Berggrat“.

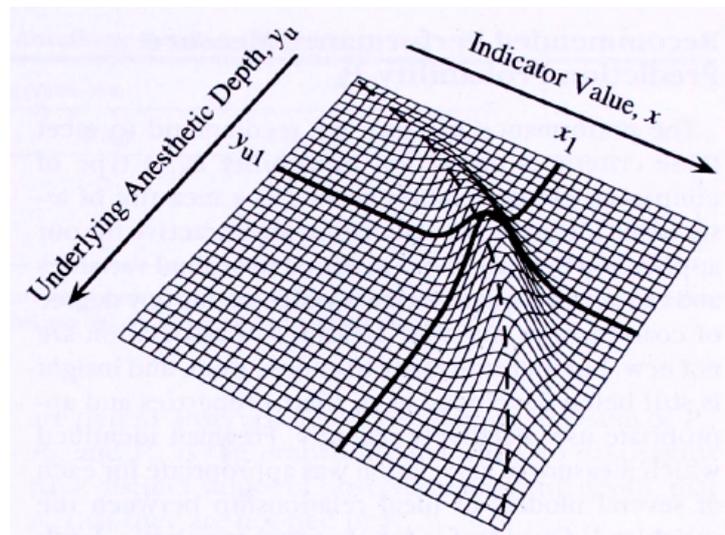


Abbildung 3⁵².
Bildliche Darstellung des Zustandekommens des P_K -Wertes

Auf der x-Achse befinden sich die vom Narkosetiefemonitor angezeigten Indexwerte, auf die y-Achse werden die klinisch abgeschätzten Werte der Narkosetiefe aufgetragen. An jedem Punkt der Narkosetiefe findet sich eine Spanne von Indexwerten. Als Konsequenz findet sich für jeden Indexwert eine Spanne an klinisch abgeschätzten Narkosetiefestufen. Zusätzlich verfügt die Grafik über eine z-Achse, die sich im rechten Winkel zur Ebene aus x- und y-Achse erhebt. Diese ist notwendig, um die Verteilung der Gesamtheit an Wertepaaren darzustellen. Somit wird P_K als gebogener Grat oder als Hügel abgebildet. Werden vom Gerät für eine bestimmte klinisch erfasste Narkosetiefe viele unterschiedliche Werte angezeigt, ist der Hügel an dieser Stelle flach. Zeigt ein Gerät für eine bestimmte klinische Narkosetiefe jedoch nur wenige verschiedene, eng beieinander liegende Werte an,

so ist der Hügel, also P_K , an dieser Stelle besonders hoch. Das ideale Verhalten eines Narkosetiefemonitors liegt demnach vor, wenn die beobachtete Narkosetiefe y einer monoton steigenden Funktion des Narkosetiefe-Indexwertes x entspricht.⁵²

P_K beruht auf der Rangordnung von Werten und zeigt auf, ob Konkordanz oder Diskordanz vorliegt. Konkordanz liegt vor, wenn Datenpaare eine in dieselbe Richtung verlaufende Rangordnung haben. Auf einem Schachbrett wären dies z.B. Datenpaar-Punkte auf den Feldern B2 und A1 oder B2 und C3. Diskordanz liegt vor, wenn x - und y -Werte Rangordnungen in die jeweils entgegengesetzte Richtung folgen. Im Schachbrett-Beispiel: Ein Datenpaar-Punkt läge auf B2, ein weiteres auf C1. Konkordanz ist somit das gewünschte Verhalten der verglichenen Rangordnungen. Eine weitere Verteilungsmöglichkeit der Rangordnungen ist die Bindung (englisch: tie). Auf der einen Seite steht die reine x -Bindung. Hierbei sind die Narkosetiefe-Indexwerte auf einen einzigen Wert beschränkt, während die klinische Einschätzung der Narkosetiefe variiert. Im Schachbrett-Beispiel würden sich alle Wertepaar-Punkte in einer Linie befinden, zum Beispiel auf B2 und auf B1. Dieser Fall ist unerwünscht, da durch einen Narkosetiefeindex mit diesem Verhalten keine Rückschlüsse auf die klinische Narkosetiefe gezogen werden können. Auf der anderen Seite steht die reine y -Bindung. Liegt diese vor, zeigt der Narkosetiefemonitor viele unterschiedliche Indexwerte an, die klinisch erfasste Narkosetiefe jedoch bleibt gleich. Im Schachbrett-Beispiel lägen im Falle einer solchen Bindung die Wertepaar-Punkte alle in einer Reihe, zum Beispiel auf B2 und A2.⁵²

Der ideale Narkosetiefeindex x sagt die klinische Narkosetiefe y mit Perfektion voraus. Somit ist die Konkordanz das gewünschte Muster der beiden verglichenen Rangordnungen. Hiermit sagt die Rangordnung der Narkosetiefeindexwerte x die klinische Narkosetiefe y in jedem Fall präzise voraus. Diskordanz und x -Bindung sind unerwünscht. Dagegen spielt die y -Bindung bei der Bewertung von Narkosetiefemonitoren keine Rolle. Der Grund für die bei einer y -Bindung gleich bleibende klinisch erfassbare Narkosetiefe ist nicht dem Narkosetiefemonitor zuzuschreiben, sondern anderen Einflussfaktoren.⁵²

Der P_K -Wert, als Maßzahl für den Vergleich von Narkosetiefemonitoren, wurde so entwickelt, dass er Konkordanzen belohnt, Diskordanzen und x-Bindungen bestraft und y-Bindungen außer Acht lässt. Da P_K ein nicht-parametrisches Maß ist, ist er unabhängig von Maßeinheiten. ⁵²

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit (englisch: Prediction Probability) P_K kann Werte annehmen zwischen 0 und 1. Wenn die Vorkommenswahrscheinlichkeit von Diskordanz und Narkosetiefeindex(x)-Verknüpfung null ist, so ist $P_K = 1$. In diesem Fall bildet das Gerät die klinisch beobachtete Sedierungstiefe perfekt ab. Wenn die Vorkommenswahrscheinlichkeit von Diskordanzen der von Konkordanzen entspricht, so ist $P_K = 0,5$. Das Gerät sagt in diesem Fall die Sedierungstiefe lediglich mit einer 50:50-Chance voraus. Ein P_K -Wert unter 0,5 bedeutet, dass Diskordanzen wahrscheinlicher sind als Konkordanzen. ⁵²

Bei jedem Patienten wurde P_K für jeden Narkosetiefeindex separat berechnet. Diese P_K -Werte wurden in verschiedenen Teilgesamtheiten verglichen:

- intraindividuell zwischen den Narkosetiefeindices, um die Messungen der drei Geräte unter denselben Bedingungen zu vergleichen,
- für jeden einzelnen der drei Narkosetiefeindices zwischen den Studiengruppen, um eine mögliche Beeinflussung der Messgenauigkeit durch Sufentanil erfassen zu können.

3.7.3 Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Der Vergleich der P_K -Werte wurde mit der „Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks“ durchgeführt, gefolgt von einem Vergleich von gepaarten Werten (englisch: paired samples test): „Tukey-Test“ für Untergruppen und „Dunn’s Method“ für Vergleiche, die die gesamte Studienpopulation umfassten. „Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks“ errechnet zunächst durch Rangkorrelation, ob signifikante Unterschiede zwischen verglichenen Datenmengen bestehen (z.B. zwischen den P_K -Werten von verschiedenen Studiengruppen). Der Vergleich der gepaarten Werte zeigt schließlich auf, zwischen welchen der verglichenen

Datenmengen diese Unterschiede liegen. Für diese Studie wurden p-Werte von $<0,05$ als signifikant festgelegt.

Der Kruskal-Wallis-Test ist ein parameterfreier Test, mit dem mehr als zwei Studiengruppen gleichzeitig verglichen werden können. Er basiert auf dem Mann-Whitney-U-Test, mit dem Unterschied, dass mit letzterem nur zwei Studiengruppen gleichzeitig betrachtet werden können. Beide Tests setzen nicht voraus, dass die Daten normalverteilt sind. Mit dem Mann-Whitney-U-Test oder Mann-Whitney-Rangsummentest kann untersucht werden, ob zwischen zwei Gruppen ein signifikanter Unterschied besteht. Hierfür werden zunächst alle Ausprägungen, das heißt alle Werte aus allen Gruppen, geordnet und mit Rangziffern versehen. Für jede Gruppe wird anschließend separat die Summe ihrer Rangziffern errechnet. Liegen die Rangsummen der verschiedenen Gruppen nah beieinander, so wird davon ausgegangen, dass auch die Medianwerte der Ränge nah beieinander liegen und die Gruppen somit statistisch gesehen der gleichen Grundgesamtheit entstammen. Dies bedeutet, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigt sich, indem die Rangsummen der einzelnen Gruppen stark voneinander abweichen.^{39, 51}

Die Berechnung der Durchschnittswerte, beispielsweise zur Beschreibung der Studienpopulation, wurden den allgemeinen statistischen Regeln folgend durchgeführt: Als Maß der Wahl diente das arithmetische Mittel. Dies wurde berechnet durch Addition der einzelnen Werte und anschließende Division durch die Anzahl der Werte. Bei allen Mengen, deren Werte nicht normalverteilt waren, und bei allen Mengen, die starke Ausreißer aufwiesen, wurde der Median als Durchschnittswert gewählt. Der Median ist der mittlere Wert einer nach der Größe sortierten Zahlenreihe. Er teilt die Zahlenreihe in zwei gleich große Hälften. Besteht die Zahlenreihe aus einer geraden Anzahl einzelner Werte, wird aus den beiden mittleren Werten das arithmetische Mittel berechnet, welches in diesem Fall den Median ausmacht.^{39 (S. 57-63 und 74-76)}

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

In der gesamten Studienpopulation von 60 Patienten lag das Durchschnittsalter bei 39,4 Jahren. Der durchschnittliche Body Mass Index (BMI) lag bei 25,2. Rund zwei Drittel (68,3%) der Patienten waren männlich, rund ein Drittel (31,7%) weiblich. In Gruppe 0,0 waren sechs Frauen (30,0%), in Gruppe 0,25 sieben Frauen (35,0%) und in Gruppe 0,5 sechs Frauen (30,0%). Tabelle 1 zeigt detaillierter die Eigenschaften der Studienpopulation in Bezug auf Geschlecht, Alter und BMI, einschließlich ihrer Verteilung über die drei Studiengruppen.

Tabelle 1: Anzahl der Patienten, Geschlecht, Durchschnittsalter und Body Mass Index BMI, insgesamt und nach Gruppen der Sufentanil-Effect-Site-Konzentrationen S_{ES}

Patienten	Geschlecht (Anzahl)			Durchschnittsalter (Jahre)		Body Mass Index BMI (Index)	
	Anzahl	Männlich	Weiblich	Arithm. Mittel	Standardab- weichung SD	Arithm. Mittel	Standardab- weichung SD
Alle	60	41	19	39.4	11.364	25.2	2.937
Gruppe 0.0	20	14	6	37.5	13.245	24.3	2.935
Gruppe 0.25	20	13	7	40.1	9.872	25.4	3.075
Gruppe 0.5	20	14	6	40.6	11.057	25.8	2.701

Gruppe 0.0: S_{ES} 0.0 ng.ml⁻¹; Gruppe 0.25: S_{ES} 0.25 ng.ml⁻¹; Gruppe 0.5: S_{ES} 0.5 ng/ml⁻¹

Tabelle 2 zeigt von jedem individuellen Studienteilnehmer das Geschlecht, das Alter, die ASA-Klassifikation, den Body Mass Index (BMI) und die Randomisierung zu einer Gruppe der Sufentanil-Effect-Site-Konzentrationen S_{ES} .

Zur Anonymisierung erhielt jeder Studienteilnehmer eine individuelle Nummer. Dies geschah, damit ohne Verwendung der Namen der Patienten eine zweifelsfreie Zuordnung von Messreihen zu einem Studienteilnehmer möglich war. Die verwendeten Nummern stammen vom Narcotrend-Compact Monitor, der für jede neu gestartete Messung eine neue laufende Nummer vergibt. Daraus erklärt sich einerseits, dass die Patientennummern nicht bei eins beginnen: Der in der Studie

eingesetzte Narcotrend-Compact Monitor war vor Beginn der Studie bereits an anderen Patienten zur Anwendung gekommen. Andererseits erklärt sich daraus, dass nicht alle Nummern zwischen 223 und 293 mit einem Teilnehmer dieser Studie besetzt sind: Der Monitor wurde während des Studienzeitraumes im Operationssaal auch für Patienten verwendet, die nicht an der Studie teilnahmen. Ferner vergibt der Narcotrend-Compact Monitor bei jedem Neustart eine neue Nummer, auch wenn zwischenzeitlich keine Messung erfolgte. Dies war in der Studie der Fall, wenn Patientendaten neu eingegeben werden mussten, zum Beispiel nach Falscheingabe.

Tabelle 2: Übersicht über die demographischen Daten der einzelnen Studienteilnehmer

Patienten- nummer	Geschlecht	Alter (Jahre)	ASA- Klasse	BMI	Gruppe S_{ES} (ng.ml⁻¹)
223	weiblich	40	2	20,0	0,25
225	männlich	50	2	30,0	0,25
226	männlich	48	1	24,0	0,25
227	männlich	23	1	28,7	0,25
228	weiblich	38	2	21,3	0,25
229	männlich	30	1	23,4	0,25
230	männlich	28	2	25,1	0,25
231	männlich	40	1	27,1	0,25
232	männlich	52	2	25,1	0,25
234	männlich	45	2	27,2	0,5
235	männlich	49	2	25,7	0,0
236	männlich	45	2	28,4	0,5
237	männlich	36	2	24,6	0,5
238	männlich	22	1	24,6	0,0
239	weiblich	43	1	23,9	0,5
240	männlich	45	1	27,5	0,5
241	weiblich	45	1	26,4	0,25
242	weiblich	21	1	20,4	0,0
243	männlich	37	2	27,2	0,5
244	männlich	32	1	21,7	0,0

245	weiblich	49	2	20,3	0,0
246	männlich	31	1	27,8	0,5
247	männlich	52	2	29,1	0,5
250	männlich	45	2	22,1	0,5
253	männlich	51	1	29,5	0,5
254	weiblich	48	1	26,9	0,25
255	männlich	49	2	28,4	0,0
256	männlich	36	1	23,0	0,25
257	männlich	28	1	24,7	0,0
258	weiblich	54	2	25,6	0,5
259	männlich	25	1	24,3	0,0
260	weiblich	41	2	29,9	0,25
261	männlich	52	1	26,4	0,5
262	weiblich	45	1	22,5	0,5
263	männlich	50	2	26,4	0,5
264	weiblich	26	1	22,0	0,0
265	männlich	19	2	19,9	0,25
266	männlich	44	2	24,0	0,25
268	männlich	24	1	24,6	0,0
269	weiblich	31	1	23,7	0,5
270	weiblich	49	2	28,2	0,25
271	weiblich	47	2	20,9	0,0
272	männlich	47	2	30,0	0,5
273	männlich	22	1	27,2	0,0
274	männlich	21	1	21,9	0,5
275	männlich	46	2	27,3	0,0
276	weiblich	31	1	24,1	0,0
277	männlich	27	1	24,3	0,25
278	weiblich	48	2	25,1	0,25
281	männlich	47	2	26,3	0,25
282	männlich	57	2	28,7	0,0
283	männlich	49	2	30,0	0,25
284	männlich	20	1	27,5	0,5

285	weiblich	18	1	20,8	0,5
287	weiblich	44	2	18,6	0,0
288	weiblich	43	1	24,8	0,5
289	männlich	27	1	25,3	0,0
290	männlich	59	2	23,1	0,0
292	männlich	34	1	28,4	0,0
293	männlich	57	1	26,1	0,0

4.2 Messreihen: Beispiele

Über die gesamte Zeitspanne der Datenerfassung wurden von den Narkosetiefemonitoren kontinuierlich Messwerte gespeichert. Diese wurden zum Zwecke der Auswertung von den Geräten ausgelesen und stellen die Rohdaten dieser Studie dar. Die Narkosetiefemonitore BIS Vista und AEP Monitor /2 speichern pro Sekunde einen Messwert, der Narkosetiefemonitor Narcotrend-Compact Version 4.0 speichert alle fünf Sekunden einen Messwert. Bei jedem Patient dauerte die Datenerfassung für die Studie 50 Minuten:

1. Fünf Minuten Erfassung der Ausgangswerte. Während dieser Anfangsphase erhielt der Patient noch keine Medikamente
2. Fünf Minuten Messung während der alleinigen Infusion des Opioids, das heißt Sufentanil dosiert nach Studienprotokoll und Randomisierung des Patienten. Die Dosierung „S_{ES} 0,0 ng.ml⁻¹“ zählt hier ebenfalls als Dosierungsstufe.
3. Messung über 40 Minuten, in denen alle fünf Minuten die Dosierung des Propofols um 0,5 µg.ml⁻¹ Effect-Site-Konzentration erhöht wurde, angefangen bei 0,5 µg.ml⁻¹. So ergeben sich in diesem zeitlichen Abschnitt für Propofol die Dosierungsstufen 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5 und 4,0 ng.ml⁻¹ Effect-Site-Konzentration.

Somit bietet jeder Patient einen Rohdatensatz von jeweils 3000 Messwerten für BIS und cAAI und 600 Messwerten für Narcotrend Index.

Im Folgenden veranschaulichen drei Abbildungen die Lage der Messwerte je eines Narkosetiefemonitors in Relation zu OAA/S, dem klinischen Referenzparameter. Als Beispiel dient jeweils eine repräsentative Messreihe des betreffenden Narkosetiefemonitors. Die Auswahl des Beispiels erfolgte mit Hilfe des Medians. Für jeden Narkosetiefemonitor lässt sich ein Medianwert für P_K berechnen. Da die Studienpopulation aus einer geraden Anzahl an Patienten besteht, ist der Median das arithmetische Mittel aus den beiden in der Mitte liegenden P_K -Werten. Die abgebildeten Beispiele sind Messreihen, aus denen einer dieser beiden Median bildenden P_K -Werte für den jeweiligen Narkosetiefemonitor hervorgeht.

Abbildung 4 zeigt eine exemplarische Messreihe des cAAI. Hier ist deutlich sichtbar, dass auf jeder klinischen Stufe der Narkosetiefe eine breite Spanne an cAAI-Werten gemessen werden.

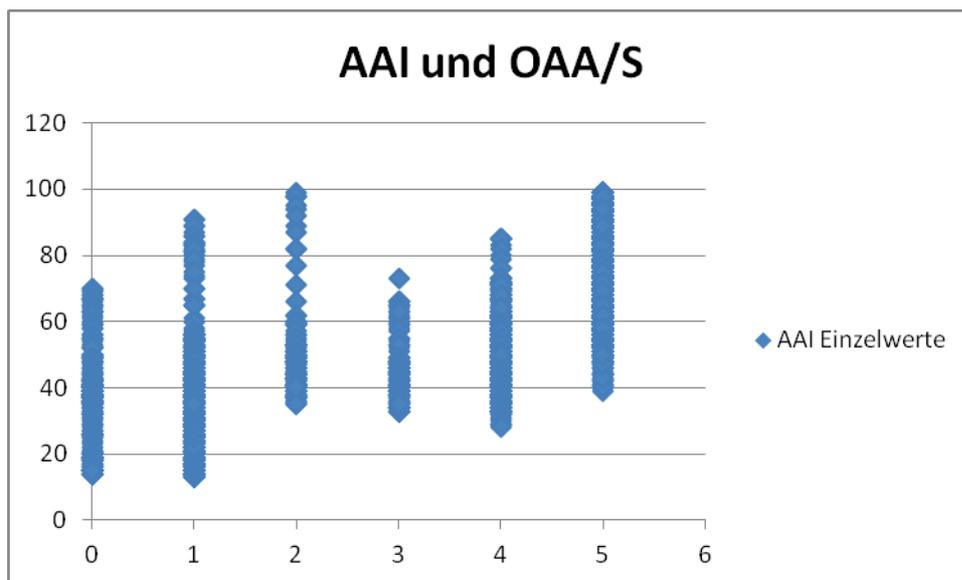


Abbildung 4: cAAI im Verhältnis zu OAA/S bei Patient 242

Abbildung 5 zeigt eine exemplarische Messreihe des Narcotrend Index. Im Vergleich zum cAAI fallen hier pro OAA/S-Stufe schmalere Bereiche an Narkosetiefeindexwerten auf.

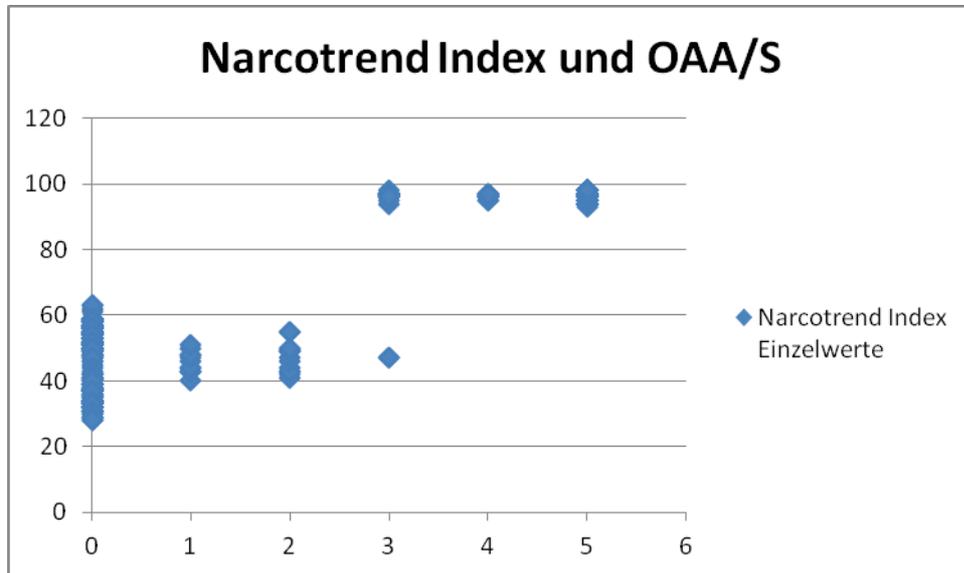


Abbildung 5: Narcotrend Index im Verhältnis zu OAA/S bei Patient 239

Abbildung 6 zeigt eine exemplarische Messreihe des BIS. Wie auch beim Narcotrend Index wird in dieser Abbildung die relativ schmale Spanne an BIS-Werten pro OAA/S-Stufe sichtbar. Zusätzlich ist hier ein klarer, stetiger Abwärtstrend zu erkennen: Mit sinkendem OAA/S sinken auch die gemessenen BIS-Werte.

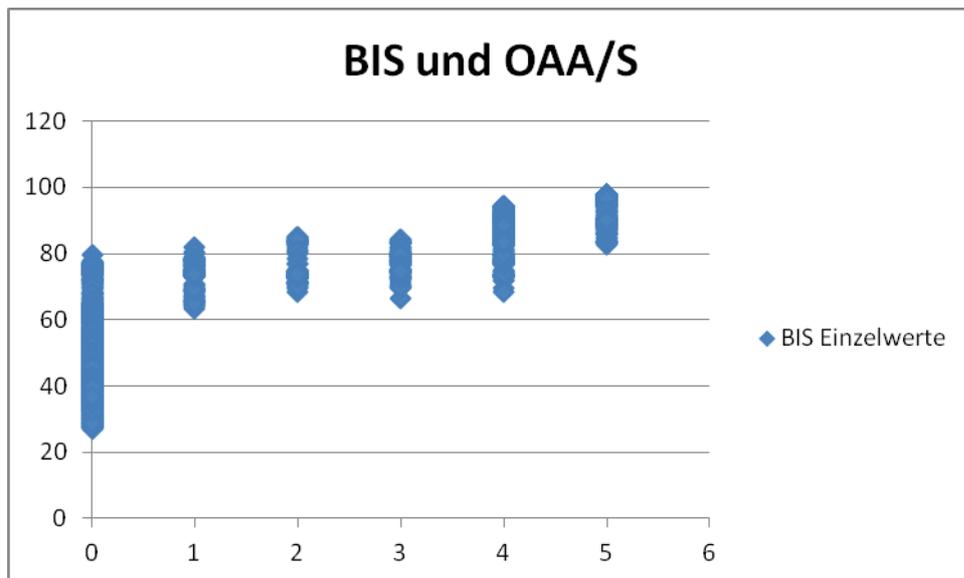


Abbildung 6: BIS im Verhältnis zu OAA/S bei Patient 253

Allen drei Abbildungen ist gemeinsam, dass sie für OAA/S 0 eine breite Spanne an Narkosetiefeindexwerten zeigen. Dies weist darauf hin, dass die rein klinische Überwachung der Narkosetiefe nicht genügt, um eine ausreichende Narkosetiefe festzustellen. Bei OAA/S 0 reagiert der Patient definitionsgemäß weder auf Ansprechen, noch auf Anfassen, noch auf Schmerzreiz. Klinisch spricht dies für eine ausreichende Narkosetiefe. Die dokumentierten Messwerte der Narkosetiefemonitore zeigen jedoch, dass die Narkosetiefe bei OAA/S 0 sowohl im Zielbereich als auch tiefer oder flacher sein kann als gewünscht.

4.3 Die P_K -Werte

Die Grundlage der statistischen Analyse der Daten bilden die P_K -Werte. Sie zeigen über den Weg der Rangkorrelation, ob zwei Zahlenreihen miteinander in Einklang stehen oder nicht. Die beiden verglichenen Zahlenreihen sind in dieser Studie die Messwerte der Monitore und die zeitlich korrespondierenden OAA/S-Werte. Bei jedem einzelnen Patienten wurde jeder der drei Narkosetiefemonitore separat mit OAA/S verglichen. Daraus ergeben sich pro Patient drei errechnete P_K -Werte und für jeden Monitor insgesamt 60 errechnete P_K -Werte.

Der P_K -Wert liegt zwischen 0,0 und 1,0, wobei 1,0 der bestmögliche Wert ist. Ein P_K -Wert von 1,0 bedeutet eine perfekte Korrelation zweier Messreihen. Dies ist der Fall, wenn jeder Wert der einen Reihe immer mit demselben Wert der anderen Reihe zeitgleich auftritt. Zudem müssen beide Zahlenreihen dabei in die gleiche Richtung verlaufen. Das heißt, die höchsten Werte der einen Reihe müssen mit den höchsten Werten der anderen Reihe gemeinsam auftreten und die niedrigsten Werte mit den niedrigsten. Eine genaue Beschreibung des P_K -Wertes, seiner Berechnung und der Bedeutung seiner Ausprägungen befindet sich im Kapitel 2 „Material und Methodik“, im Abschnitt 2.7 „Statistische Tests“.

Die P_K -Werte von allen Patienten für die einzelnen Narkosetiefemonitore werden im Folgenden durch Kurvendiagramme dargestellt. Die Verteilung der P_K -Werte wird mit Hilfe von Box Plots, auch als „Box and Whiskers“ bezeichnet, veranschaulicht. Ein Box Plot zeigt als Säule die Werte in den mittleren beiden Quartilen einer Zahlenpopulation. Mit einem Strich ist die Lage des Medians dieser Zahlenpopulation markiert. Wie in Kapitel 2.7 erläutert, ist der Median der mittlere Wert einer nach der Größe sortierten Zahlenreihe. Für die Bestimmung der Quartile wird die Zahlenpopulation ebenfalls nach Größe sortiert. Das untere oder erste Quartil wird begrenzt durch die Zahl, die am Ende des ersten Viertels dieser sortierten Zahlenreihe steht. Das obere oder dritte Quartil geht analog dazu bis zum Ende des dritten Viertels der Zahlenreihe. Zusätzlich beinhaltet ein Box Plot die „Whiskers“. Diese verlaufen von der Box zum Minimum-Wert und zum Maximum-Wert der Zahlenreihe.

4.3.1 Die P_K -Werte in den einzelnen Studiengruppen

4.3.1.1 Die P_K -Werte der Gruppe S_{ES} $0,0 \text{ ng.ml}^{-1}$

Abbildung 7 zeigt die P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration von $0,0 \text{ ng.ml}^{-1}$. Auf der x-Achse sind die 20 einzelnen Patienten der Gruppe aufgelistet, fortlaufend nummeriert von eins bis 20. Auf der y-Achse sind die P_K -Werte aufgetragen. Somit stehen untereinander die P_K -Werte von einem Patienten für alle drei Narkosetiefemonitore.

Diese Abbildung macht anschaulich, dass BIS in den meisten Fällen den anderen beiden Narkosetiefeindices überlegen ist.

Nur bei zwei vergleichenden Messungen erreicht der Narcotrend Index einen besseren P_K -Wert als die anderen beiden Indices: bei Patient 238 (in der Abbildung mit 2 beziffert) und bei Patient 271 (in der Abbildung mit 11 beziffert).

cAAI überliegt BIS und Narcotrend Index nur in einem Fall: bei Patient 268 (in der Abbildung mit 10 beziffert).

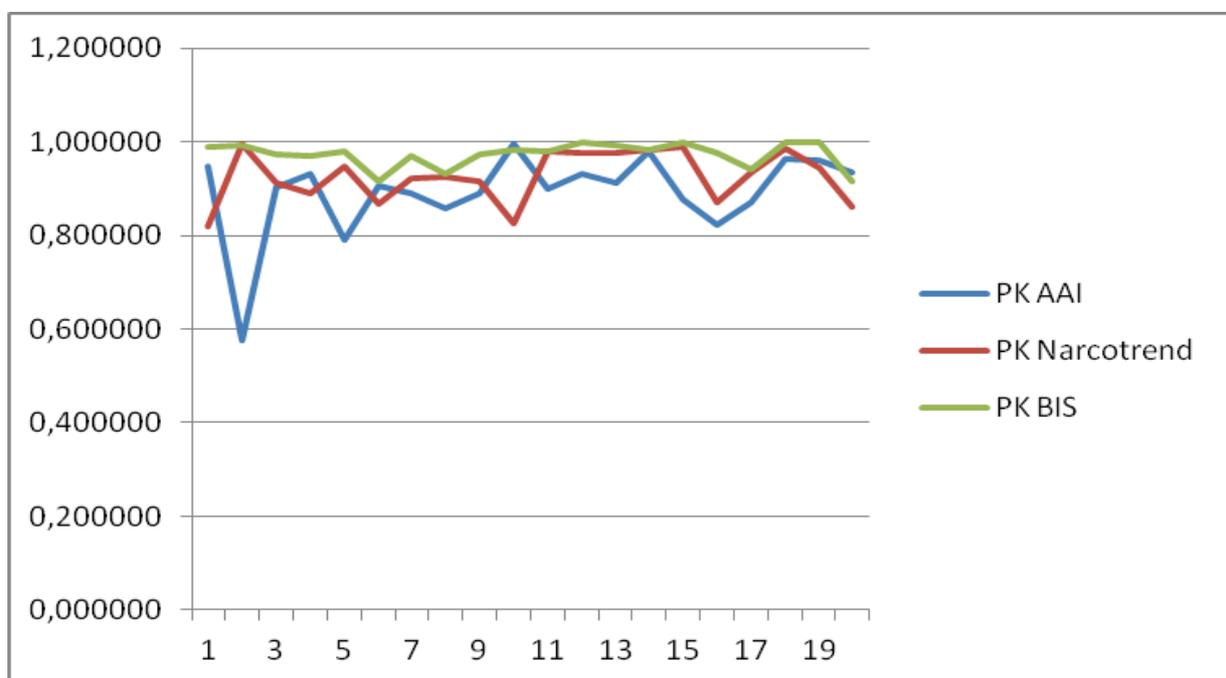


Abbildung 7: P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} $0,0 \text{ ng.ml}^{-1}$ für alle Narkosetiefemonitore

Die folgende Tabelle 3 zeigt die P_K -Werte im Einzelnen.

Tabelle 3: P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} 0,0 $ng.ml^{-1}$ für alle Narkosetiefemonitore

Lfd. Nr. in Abb.	Patient	P_K cAAI	P_K BIS	P_K Narcotrend Index
1	235	0,947547	0,990243	0,820862
2	238	0,575883	0,993291	0,994385
3	242	0,901956	0,972372	0,911943
4	244	0,932738	0,969175	0,890953
5	245	0,791299	0,980611	0,948579
6	255	0,904753	0,915648	0,867765
7	257	0,889193	0,971404	0,920807
8	259	0,857719	0,929789	0,926341
9	264	0,888727	0,973455	0,914807
10	268	0,996824	0,983157	0,825771
11	271	0,897862	0,980035	0,980429
12	273	0,930047	0,998705	0,975787
13	275	0,913048	0,991188	0,976137
14	276	0,978133	0,982298	0,982219
15	282	0,875425	0,999269	0,990380
16	287	0,823187	0,975796	0,870225
17	289	0,871548	0,942463	0,935836
18	290	0,962037	1,000000	0,986890
19	292	0,959857	0,998520	0,945743
20	293	0,935296	0,915700	0,860970

P_K -Werte der Gruppe S_{ES} 0,0 ng.ml⁻¹ für die Narkosetiefemonitore AAI (1), BIS (2), Narcotrend (3)

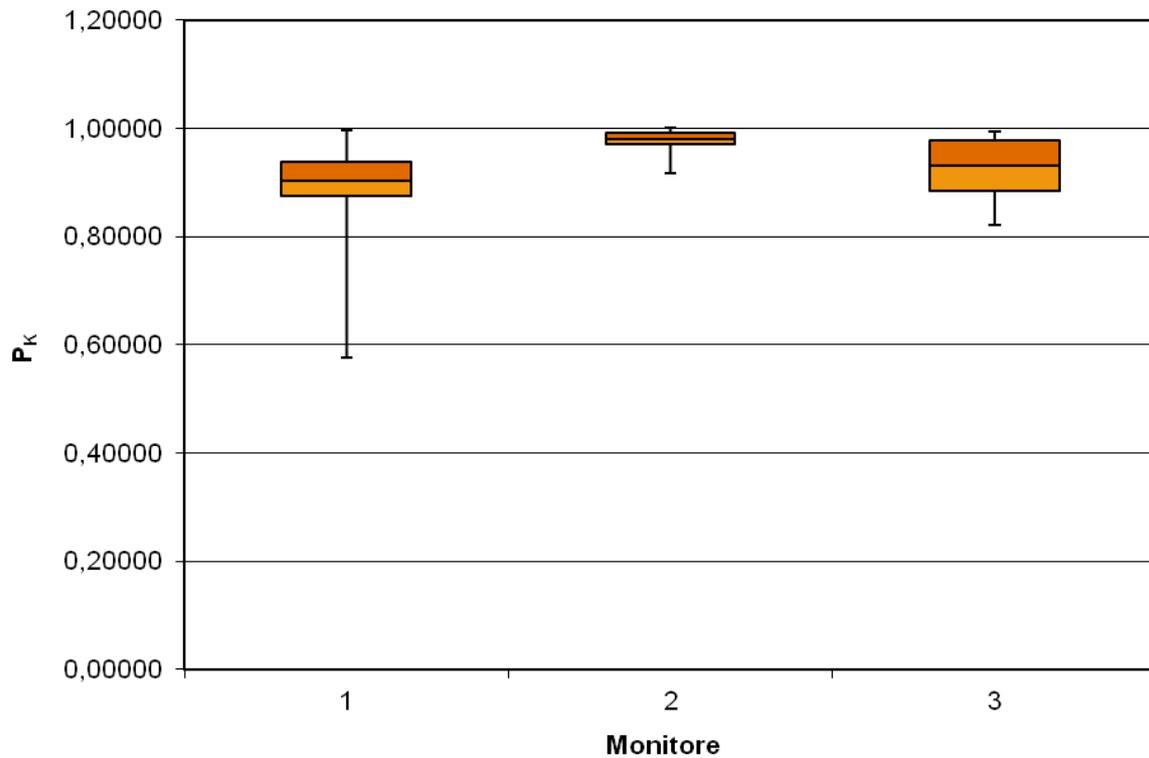


Abbildung 8: P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} 0,0 ng.ml⁻¹ für alle Narkosetiefemonitore als Box Plots

Tabelle 4: statistische Kennzahlen für Abbildung 8

S_{ES} 0,0 ng.ml ⁻¹	cAAI	BIS	Narcotrend
Maximum	0,99682	1,00000	0,99439
oberes Quartil	0,93836	0,99171	0,97721
Median	0,90335	0,98032	0,93109
unteres Quartil	0,87446	0,97085	0,88577
Minimum	0,57588	0,91565	0,82086

Die Box Plots lassen erkennen, dass die P_K -Werte für den BIS höher liegen als für die anderen beiden Narkosetiefeindices, und, dass sie weniger breit gestreut sind. Zusätzlich wird die leichte Überlegenheit des Narcotrend Index gegenüber dem cAAI sichtbar. Die mittleren 50% der P_K -Werte liegen bei allen drei Monitoren deutlich über 0,5.

4.3.1.2 Die P_K -Werte der Gruppe S_{ES} $0,25 \text{ ng.ml}^{-1}$

Abbildung 9 zeigt die P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration von $0,25 \text{ ng.ml}^{-1}$. Auf der x-Achse sind die 20 Patienten aufgelistet, die gemeinsam diese Gruppe bilden, fortlaufend nummeriert von eins bis 20. Auf der y-Achse sind die P_K -Werte aufgetragen. Somit stehen untereinander die P_K -Werte von einem Patienten für alle drei Narkosetiefemonitore.

Auch bei dieser Abbildung fällt auf, dass BIS den anderen beiden Narkosetiefeindices bei den meisten Messungen überlegen ist.

Der Narcotrend Index zeigt sich den anderen beiden Narkosetiefeindices in dieser Gruppe in drei Fällen überlegen: bei Patient 231 (in der Abbildung mit 8 beziffert), bei Patient 254 (in der Abbildung mit 11 beziffert) und bei Patient 283 (in der Abbildung mit 20 beziffert).

Der cAAI erreicht in dieser Gruppe in zwei Fällen einen besseren P_K -Wert als BIS und Narcotrend Index: bei Patient 256 (in der Abbildung mit 12 beziffert) und bei Patient 270 (in der Abbildung mit 16 beziffert).

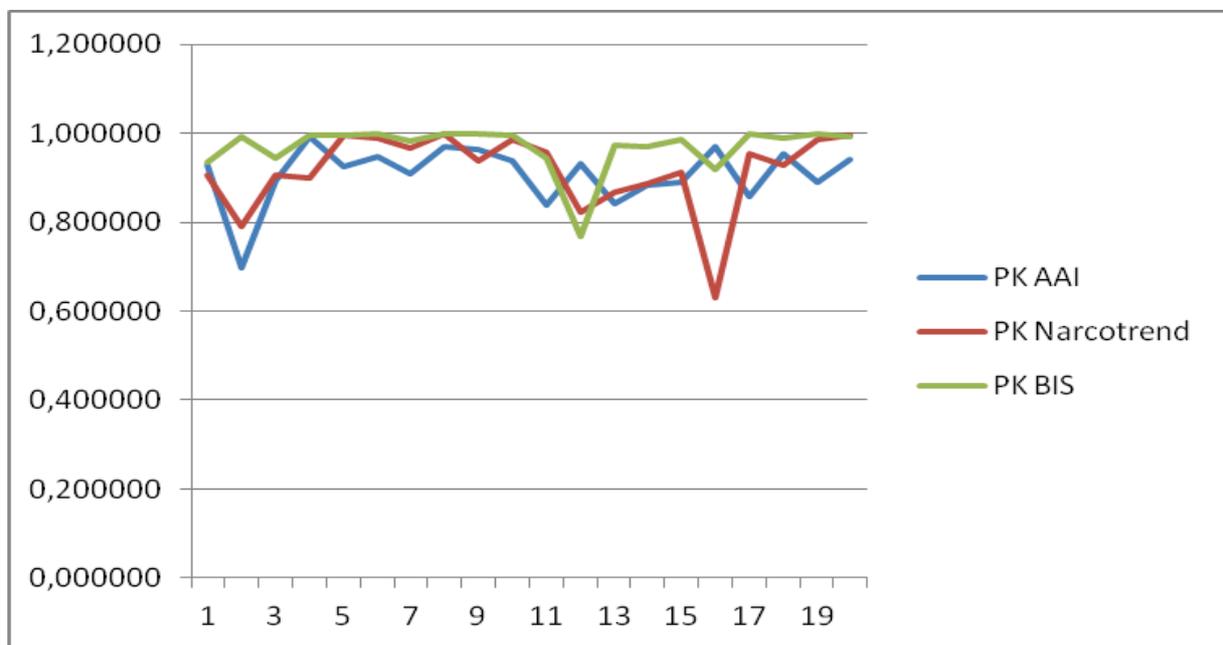


Abbildung 9: P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} $0,25 \text{ ng.ml}^{-1}$ für alle Narkosetiefemonitore

Die folgende Tabelle 5 zeigt die P_K -Werte in dieser Gruppe im Detail.

Tabelle 5: P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} $0,25 \text{ ng.ml}^{-1}$ für alle Narkosetiefemonitore

Lfd. Nr. in Abb.	Patient	P_K cAAI	P_K BIS	P_K Narcotrend Index
1	223	0,926841	0,9332003	0,905900
2	225	0,698259	0,991124	0,791218
3	226	0,894377	0,94431305	0,904345
4	227	0,991434	0,99693646	0,900457
5	228	0,926096	0,9970368	0,996361
6	229	0,947236	1,0000000	0,989301
7	230	0,908636	0,98383681	0,965259
8	231	0,969087	0,99812445	0,999780
9	232	0,964684	0,99787615	0,937663
10	241	0,937529	0,99611992	0,986714
11	254	0,838968	0,94365575	0,957001
12	256	0,932815	0,76784039	0,823332
13	260	0,841606	0,97349594	0,867405
14	265	0,884362	0,97113596	0,885565
15	266	0,889975	0,9865071	0,911650
16	270	0,968833	0,91996003	0,629215
17	277	0,857952	0,99990525	0,952504
18	278	0,953102	0,98936245	0,928323
19	281	0,888328	0,99920762	0,986661
20	283	0,940746	0,99304047	0,995811

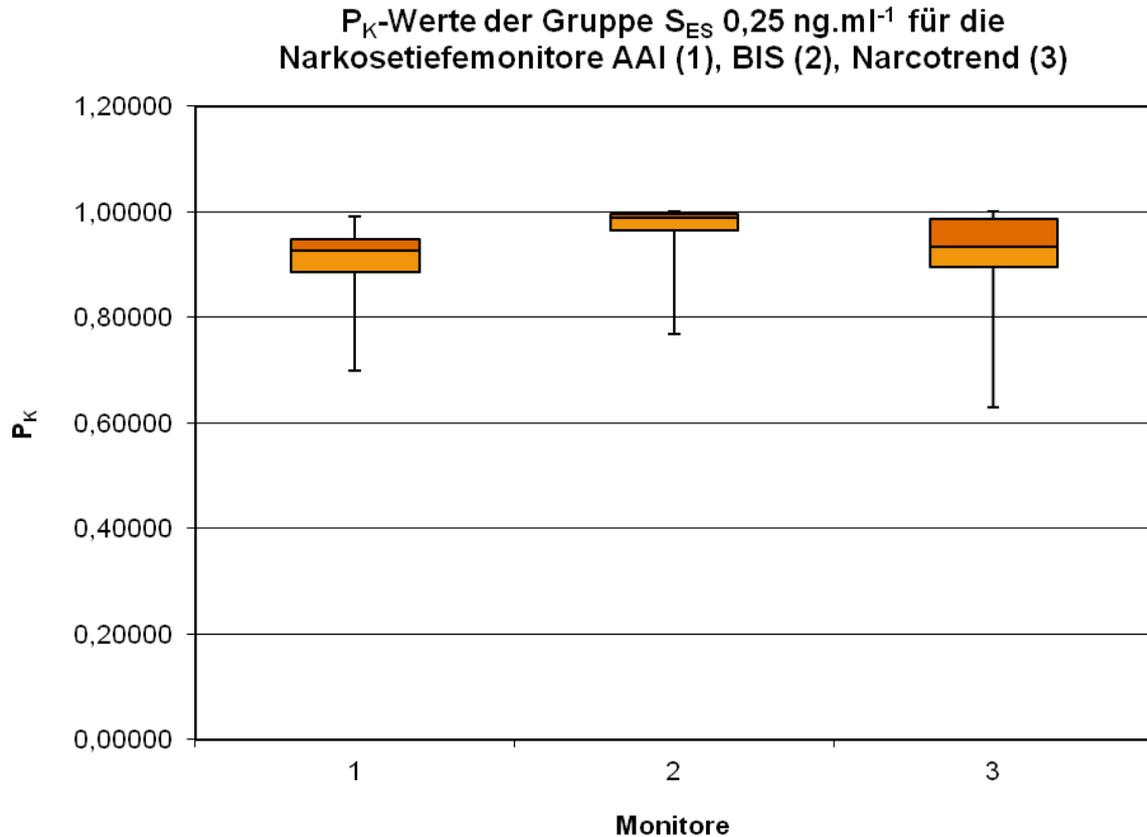


Abbildung 10: P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration $S_{ES} 0,25 \text{ ng.ml}^{-1}$ für alle Narkosetiefemonitore als Box Plots

Tabelle 6: statistische Kennzahlen für Abbildung 10

$S_{ES} 0,25 \text{ ng.ml}^{-1}$	cAAI	BIS	Narcotrend
Maximum	0,99143	1,00000	0,99978
oberes Quartil	0,94870	0,99725	0,98667
Median	0,92647	0,99024	0,93299
unteres Quartil	0,88734	0,96443	0,89673
Minimum	0,69826	0,76784	0,62921

Auch in diesem Studienarm veranschaulichen die Box Plots, dass die P_K -Werte für den BIS höher liegen als für die anderen beiden Narkosetiefeindices, und, dass sie weniger breit gestreut sind. Der Unterschied zwischen cAAI und Narcotrend Index ist in diesem Studienarm geringer ausgeprägt. Die mittleren 50% der P_K -Werte liegen bei allen drei Monitoren auch hier deutlich über 0,5.

4.3.1.3 Die P_K -Werte der Gruppe S_{ES} $0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$

Abbildung 11 zeigt die P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration von $0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$. Auf der x-Achse sind, mit fortlaufender Nummerierung von eins bis 20, die 20 einzelnen Patienten der Gruppe aufgelistet. Auf der y-Achse sind die P_K -Werte aufgetragen. Somit stehen die P_K -Werte von einem Patienten für alle drei Narkosetiefemonitore untereinander in der Abbildung.

Hier zeigt sich anschaulich, dass BIS bei fast jeder Messung dem cAAI und dem Narcotrend Index als Narkosetiefeindex überlegen ist.

Lediglich in drei Fällen erreicht der Narcotrend Index einen besseren P_K -Wert als BIS und cAAI: bei Patient 234 (in der Abbildung mit 1 beziffert), bei Patient 262 (in der Abbildung mit 13 beziffert) und bei Patient 274 (in der Abbildung mit 17 beziffert).

cAAI ist den anderen beiden Narkosetiefeindices hier in nur einem Fall überlegen: bei Patient 263 (in der Abbildung beziffert mit 14).

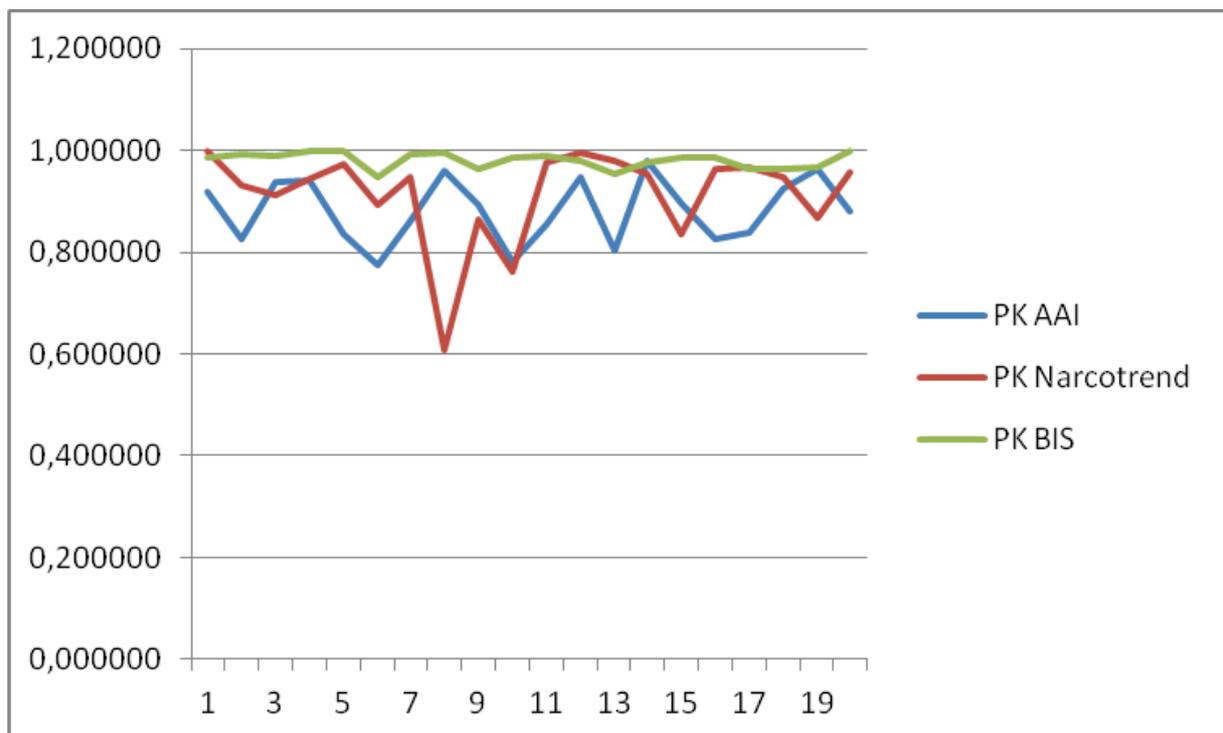


Abbildung 11: P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} $0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$ für alle Narkosetiefemonitore

Die folgende Tabelle 7 gibt die P_K -Werte in dieser Gruppe im Detail wieder.

Tabelle 7: P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} 0,5 $ng.ml^{-1}$ für alle Narkosetiefemonitore

Lfd. Nr. in Abb.	Patient	P_K cAAI	P_K BIS	P_K Narcotrend Index
1	234	0,919298	0,984689	1,000000
2	236	0,825778	0,992091	0,931705
3	237	0,937010	0,988932	0,910937
4	239	0,940977	1,000000	0,944271
5	240	0,836002	1,000000	0,971934
6	243	0,775234	0,946811	0,892327
7	246	0,862104	0,993471	0,948446
8	247	0,961043	0,996338	0,606944
9	250	0,893786	0,963535	0,863588
19	253	0,782275	0,984489	0,762745
11	258	0,855369	0,989120	0,977594
12	261	0,948032	0,979155	0,995608
13	262	0,803663	0,955270	0,978878
14	263	0,978167	0,975854	0,953094
15	269	0,894578	0,985916	0,835874
16	272	0,827059	0,986267	0,964260
17	274	0,837401	0,964137	0,966574
18	284	0,924504	0,964999	0,946544
19	285	0,962385	0,966125	0,866836
20	288	0,879951	1,000000	0,956613

P_K -Werte der Gruppe $S_{ES} 0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$ für die Narkosetiefemonitore AAI (1), BIS (2), Narcotrend (3)

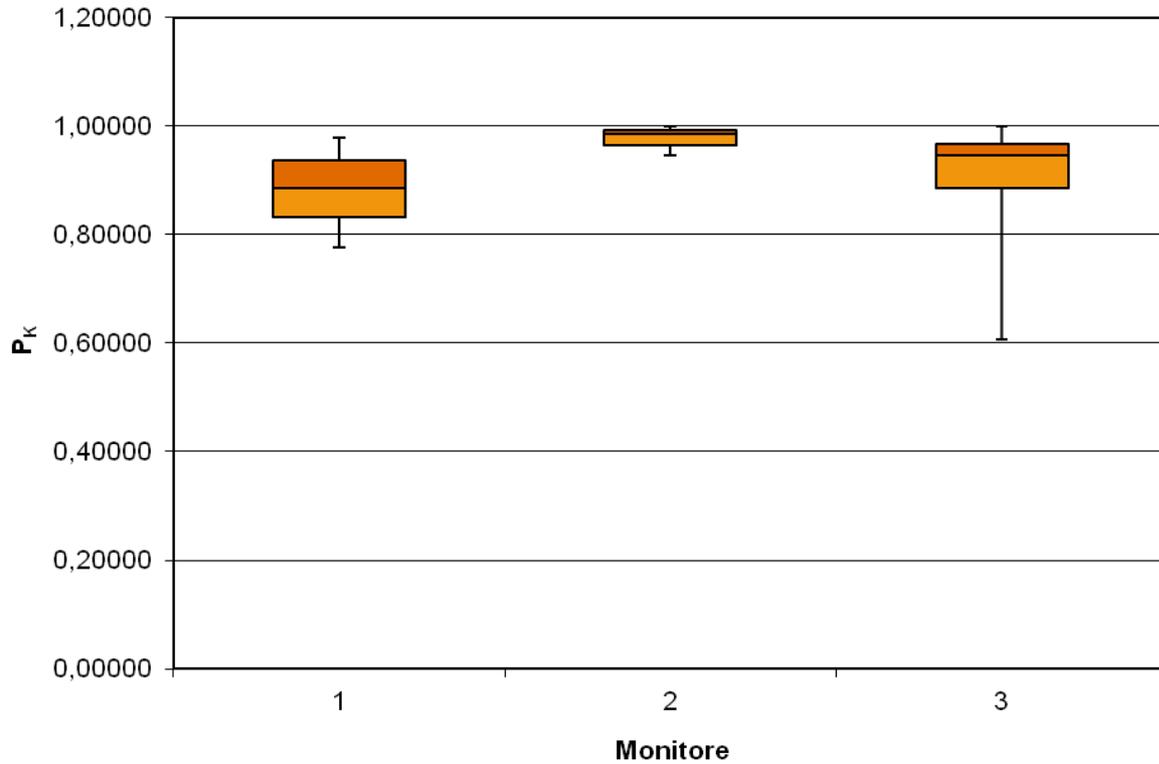


Abbildung 12: P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration $S_{ES} 0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$ für alle Narkosetiefemonitore als Box Plots

Tabelle 8: statistische Kennzahlen für Abbildung 12

$S_{ES} 0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$	AAI	BIS	Narcotrend
Maximum	0,97817	1,00000	1,00000
oberes Quartil	0,93800	0,99244	0,96791
Median	0,88687	0,98530	0,94750
unteres Quartil	0,83377	0,96584	0,88595
Minimum	0,77523	0,94681	0,60694

An den Box Plots lässt sich in diesem Studienarm ebenfalls erkennen, dass die P_K -Werte für den BIS deutlich höher liegen als für die anderen beiden Narkosetiefeindices. In diesem Studienarm zeigt sich zudem eine sehr enge Streuung der P_K -Werte für BIS.

4.3.2 Die P_K -Werte der gesamten Studienpopulation

Abbildung 10 zeigt die P_K -Werte aller Patienten der Studie, über alle drei Gruppen hinweg. Auf der x-Achse sind die 60 individuellen Studienteilnehmer aufgelistet, mit fortlaufender Nummerierung von 1 bis 60. Die Nummern 1 bis 20 sind die Patienten der Gruppe $S_{ES} 0,0 \text{ ng.ml}^{-1}$, die Nummern 21 bis 40 sind die Patienten der Gruppe $S_{ES} 0,25 \text{ ng.ml}^{-1}$ und die Nummern 41 bis 60 sind die Patienten der Gruppe $S_{ES} 0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$. Auf der y-Achse sind die P_K -Werte aufgetragen. Somit stehen die P_K -Werte von einem Patienten für alle drei Narkosetiefenmonitore untereinander in der Abbildung.

Diese Grafik macht anschaulich, dass die Messgenauigkeit der drei verglichenen Narkosetiefenmonitore sich zwischen den drei Studiengruppen nicht wesentlich unterscheidet. Daraus lässt sich schließen, dass eine unterschiedlich hohe Dosierung von Sufentanil die Messgenauigkeit der Monitore nicht beeinflusst. Dies ergab auch die statistische Auswertung mit dem Tukey-Test. Näheres dazu enthält Kapitel 3.5.

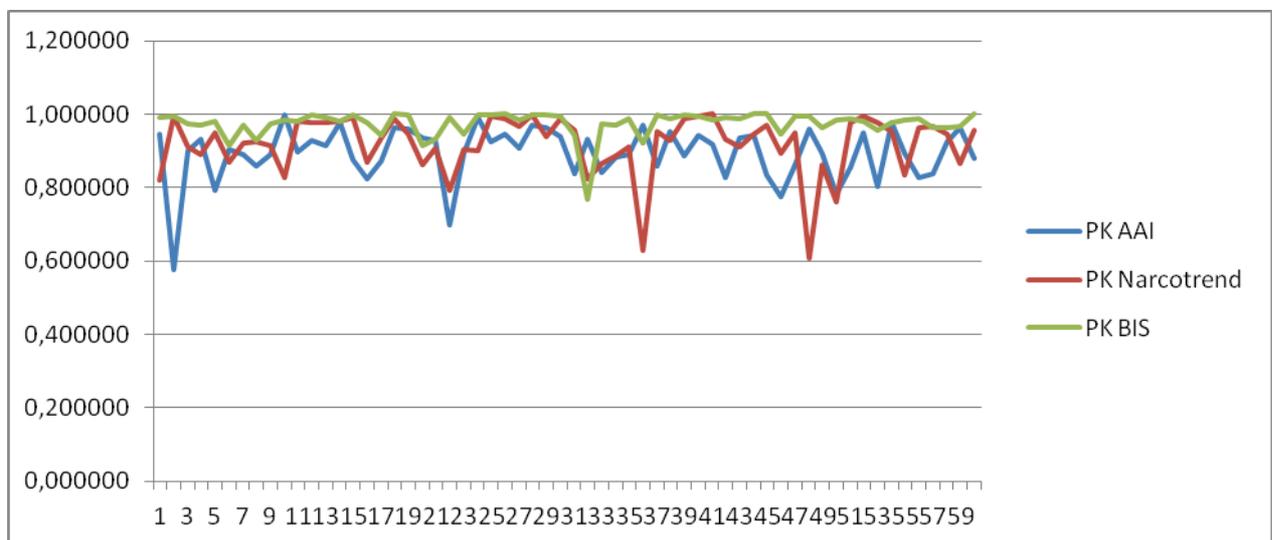


Abbildung 13: Die P_K -Werte der gesamten Studienpopulation für alle Narkosetiefenmonitore

P_K -Werte der gesamten Studienpopulation für die Narkosetiefemonitore AAI (1), BIS (2), Narcotrend (3)

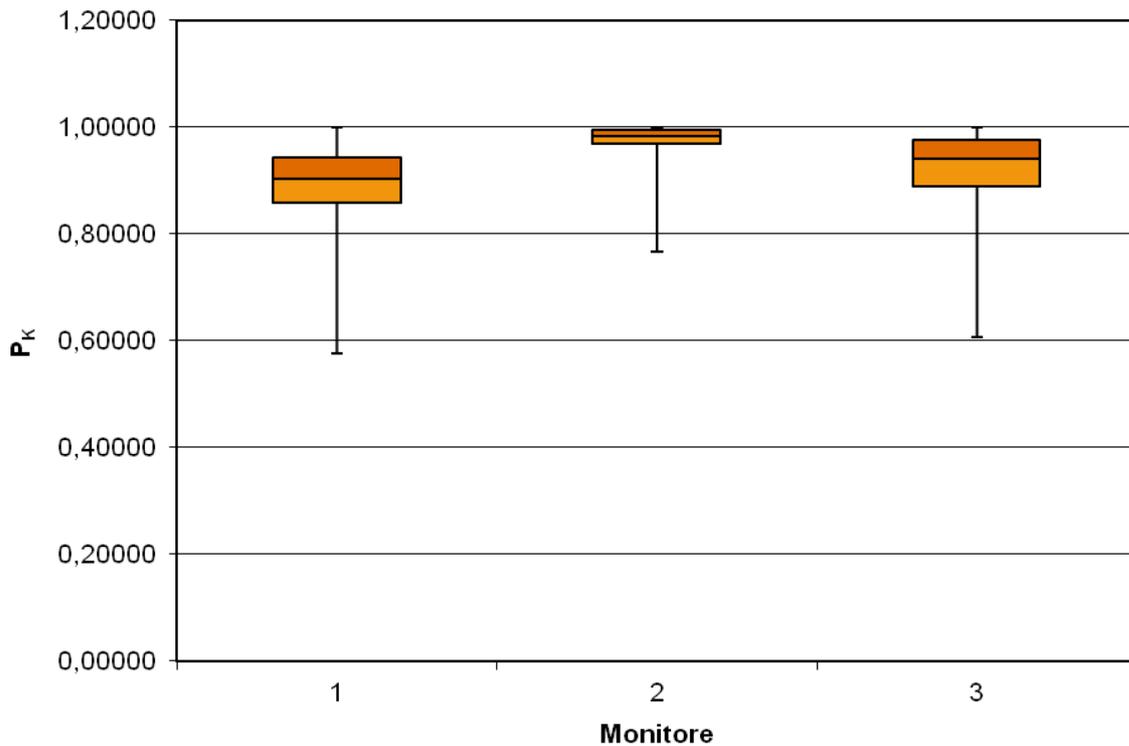


Abbildung 14: P_K -Werte der gesamten Studienpopulation für alle Narkosetiefemonitore als Box Plots

Tabelle 9: statistische Kennzahlen für Abbildung 14

Gesamte Population	cAAI	BIS	Narcotrend
Median	0,90335	0,98459	0,94097
oberes Quartil	0,94254	0,99617	0,97650
Maximum	1,00000	1,00000	1,00000
Minimum	0,57588	0,76784	0,60694
unteres Quartil	0,85789	0,96841	0,88961

Die Box Plots der P_K -Werte der gesamten Studienpopulation lassen bereits das Endergebnis der Studie erkennen: BIS ist der zuverlässigste Narkosetiefeindex der drei in dieser Studie verglichenen. Bei den anderen beiden ist der Narcotrend Index dem cAAI überlegen. Im Rahmen der Studienauewertung wurde dieser Schluss durch weitere statistische Tests herausgearbeitet, wie in Kapitel 3.5 dargelegt ist.

4.4 Die Ergebnisse des Monitorvergleichs

Das Endergebnis der Studie ist der Vergleich der Monitore untereinander. Daraus geht die Aussage hervor: „Monitor X gibt (signifikant) akkurater Auskunft über die Narkosetiefe des Patienten als Monitor Y. Monitor Y gibt wiederum (signifikant) akkurater Auskunft über die Narkosetiefe des Patienten als Monitor Z.“

Dieser Betrachtung liegen die beschriebenen P_K -Werte zugrunde. Prinzipiell gilt: Je höher der durchschnittliche P_K -Wert eines Gerätes, desto besser bildet es die tatsächliche Narkosetiefe ab. Um die Aussage „X ist besser als Y“ treffen zu können, insbesondere um herauszufinden, ob die Genauigkeitsunterschiede zwischen den Monitoren eine statistische Signifikanz erreichen, wurden die P_K -Werte einem weiteren statistischen Test unterzogen. Bei diesem Test handelte es sich um den „Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks“-Test, kurz Kruskal-Wallis-Test. Dieser errechnet über Rangkorrelation, nach vorheriger Festlegung eines Signifikanzniveaus, ob zwei Zahlenreihen der gleichen Grundgesamtheit entstammen; in anderen Worten, ob die Zahlenreihen gleich sind oder verschieden. Eine genaue Beschreibung des Kruskal-Wallis-Testes befindet sich im Kapitel 3 „Material und Methodik“, im Abschnitt 3.7 „Statistische Tests“.

4.4.1 Die Ergebnisse des Monitorvergleichs aus der gesamten Studienpopulation

Die Akkuratheit der Messung der Narkosetiefe der Patienten zeigte signifikante Unterschiede zwischen den drei verschiedenen Narkosetiefemonitoren. Die Medianwerte der Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K waren 0,903 für cAAI, 0,985 für BIS und 0,945 für Narcotrend. Tabelle 10 zeigt die Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K für cAAI, BIS und Narcotrend Index, nach Studiengruppen unterteilt.

Tabelle 10: Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K für cAAI, BIS und Narcotrend, insgesamt und nach Gruppen der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES}

Patienten	Anzahl	Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K		
		Median (25%- und 75%-Perzentile)		
		cAAI	BIS	Narcotrend
Alle	60	0.903 (0.858 0.944)	0.985 (0.968 0.996)	0.945 (0.888 0.977)
Gruppe 0.0	20	0.903 (0.873 0.941)	0.980 (0.970 0.992)	0.941 (0.881 0.978)
Gruppe 0.25	20	0.926 (0.886 0.950)	0.990 (0.958 0.997)	0.933 (0.893 0.987)
Gruppe 0.5	20	0.887 (0.832 0.939)	0.985 (0.966 0.933)	0.947 (0.880 0.969)

Gruppe 0.0: S_{ES} 0.0 ng.ml⁻¹; Gruppe 0.25: S_{ES} 0.25 ng.ml⁻¹; Gruppe 0.5: S_{ES} 0.5 ng/ml⁻¹

BIS war signifikant akkurater als Narcotrend Index ($q=7,257$, $P<0,05$) und cAAI ($q=10,876$, $P<0,05$). Narcotrend Index war signifikant akkurater als cAAI ($q=3,619$, $P<0,05$). Eine Übersicht über alle q-Werte gibt Tabelle 11 weiter unten.

4.4.2 Die Ergebnisse des Monitorvergleichs nach Gruppen

Die Analyse der Messgenauigkeit der drei Narkosetiefemonitore, jeweils innerhalb der drei Studiengruppen (d.h. drei unterschiedliche Effect-Site-Konzentrationen von Sufentanil (S_{ES})), zeigte signifikante Unterschiede:

In Gruppe 0,0 (S_{ES} 0 ng.ml⁻¹) war BIS signifikant akkurater als Narcotrend Index und cAAI. Zwischen Narcotrend Index und cAAI lag kein signifikanter Unterschied.

Auch in Gruppe 0,25 (S_{ES} 0.25 ng.ml⁻¹) war BIS signifikant akkurater als Narcotrend Index und cAAI. Zwischen Narcotrend Index und cAAI zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied.

In Gruppe 0,5 (S_{ES} 0.5 ng.ml⁻¹) war BIS ebenfalls signifikant akkurater als Narcotrend Index und cAAI. Wie in den anderen Gruppen fand sich zwischen Narcotrend Index und cAAI kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 11 zeigt die q-Werte des Tukey-Tests für den Vergleich gepaarter Werte, der das Ausmaß der statistischen Unterschiede zwischen den verglichenen Geräten beschreibt.

Tabelle 11: Vergleich von cAAI, BIS und Narcotrend Index, insgesamt und nach Gruppen der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} (q-Werte)

Patienten	BIS/cAAI	BIS/Narcotrend Index	Narcotrend Index/cAAI
Alle	10.876	7.257	3.619
Gruppe 0.0	5.928	3.905	keine signifikante Differenz
Gruppe 0.25	5.416	4.033	keine signifikante Differenz
Gruppe 0.5	7.497	4.776	keine signifikante Differenz

Gruppe 0.0: S_{ES} 0.0 ng.ml⁻¹; Gruppe 0.25: S_{ES} 0.25 ng.ml⁻¹; Gruppe 0.5: S_{ES} 0.5 ng.ml⁻¹

Für Werte mit $p < 0.05$ galten Differenzen als signifikant.

4.5 Zeiten ohne Anzeige von Indexwerten

Bei der Konstanz, mit der Indexwerte auf dem Bildschirm angezeigt wurden, fanden sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den drei Geräten.

AEP Monitor /2 und BIS Vista hatten beide sehr wenig Ausfallzeiten: im Durchschnitt 0% und in jedem Fall weniger als 10% der Messperiode. Der Vergleich dieser beiden Monitore zeigte in diesem Punkt keinen signifikanten Unterschied ($q=0.365$, $P<0.05$). Narcotrend-Compact hatte während der Studie signifikant mehr Ausfallzeiten als die anderen beiden Geräte: im Durchschnitt 13,92% der Messperioden, mit einem Maximum von 43,07% bei einem Patienten. Der Unterschied zwischen Narcotrend-Compact und AEP Monitor /2 war signifikant ($q=12,708$, $P<0,05$), ebenso der Unterschied zwischen Narcotrend-Compact und BIS Vista ($q=13,073$, $P<0,05$). Tabelle 12 zeigt die Dauer der Ausfallzeiten für alle drei Narkosetiefemonitore, und deren Verteilung in den drei Studiengruppen

Tabelle 12: Zeit, in der AEP Monitor /2, BIS Vista und Narcotrend-Compact keine Indexwerte angezeigt haben, insgesamt und nach Gruppen der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} , angegeben als [Median (Spanne)] in Prozent (%) der Messzeit

Patienten	AEP Monitor /2		BIS Vista		Narcotrend-Compact	
	Median	Spanne	Median	Spanne	Median	Spanne
Alle	0	(0.0-9.83)	0	(0.0-9.00)	13.92	(0.00-43.07)
Gruppe 0.0	0	(0.0-4.55)	0	(0.0-2.12)	10.84	(0.00-21.68)
Gruppe 0.25	0	(0.0-0.33)	0	(0.0-7.50)	13.47	(1.54-43.07)
Gruppe 0.5	0	(0.0-9.83)	0	(0.0-9.00)	19.62	(3.08-35.38)

Gruppe 0.0: S_{ES} 0.0 $ng.ml^{-1}$; Gruppe 0.25: S_{ES} 0.25 $ng.ml^{-1}$; Gruppe 0.5: S_{ES} 0.5 ng/ml^{-1}

4.6 Zusammenhang zwischen Sufentanil und der Güte der Messungen

Des Weiteren untersuchten wir, ob sich die Messgenauigkeit der Geräte zwischen den Studiengruppen, das heißt zwischen den drei unterschiedlichen Dosierungen des Sufentanils, unterschied. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen cAAI, BIS und Narcotrend Index bei den drei in der Studie verwendeten Dosierungen des Sufentanils.

4.7 Zusammenhang zwischen der Effect-Site-Konzentration von Propofol und der „Observer’s Assessment of Alertness and Sedation“-Skala (OAA/S)

Bei einer Target-Controlled Infusion geschieht die Steuerung der Narkosetiefe über die Eingabe eines Zielwertes für die Effect-Site-Konzentration des verwendeten Anästhetikums beziehungsweise Analgetikums. Die Effect-Site-Konzentration ist die durch ein pharmakologisches Modell berechnete Konzentration eines Medikaments am Ort seiner Wirkung. Dieser ist bei Narkotika das zentrale Nervensystem. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie gut von der berechneten Effect-Site-Konzentration des Narkotikums Propofol auf den tatsächlichen Bewusstseinszustand des Patienten geschlossen werden kann. Als Maß für das Bewusstsein des Patienten diente auch bei dieser Betrachtung OAA/S als Vergleichsparameter.

Die Skalen von Propofol-Effect-Site-Konzentration und OAA/S verlaufen gegenläufig. Die Propofol-Effect-Site-Konzentration steigt in Schritten von 0,5 von 0 bis 4,0. OAA/S sinkt in ganzzahligen Schritten von 5 bis 0. Mathematisch bedingt nimmt P_K in diesem Fall Werte zwischen 0 und 0,5 an, statt bei gleichsinnigem Verlauf beider betrachteter Skalen zwischen 0,5 und 1,0. In dieser Arbeit wurden deshalb die berechneten P_K -Werte von 1,0 subtrahiert. Die Tabellen 13 bis 15 zeigen die P_K -Werte für die Propofol-Effect-Site-Konzentration pro Studienteilnehmer.

Tabelle 13: P_K -Werte für die Propofol-Effect-Site-Konzentration pro Studienteilnehmer in der Gruppe $S_{ES} 0,0 \text{ ng.ml}^{-1}$

Gruppe $S_{ES} 0,0 \text{ ng.ml}^{-1}$		
Patientennummer	P_K absolut	$1-P_K$
235	0	1
238	0	1
242	0	1
244	0	1
245	0,038461	0,961539
255	0	1
257	0	1
259	0,040385	0,959615
264	0	1
268	0	1
271	0,038604	0,961396
273	0	1
275	0	1
276	0	1
282	0	1
287	0,043271	0,956729
289	0	1
290	0	1

292	0	1
293	0	1

Tabelle 14: P_K -Werte für die Propofol-Effect-Site-Konzentration pro Studienteilnehmer in der Gruppe $S_{ES} 0,25 \text{ ng.ml}^{-1}$

Gruppe $S_{ES} 0,25 \text{ ng.ml}^{-1}$		
PatNr	P_K absolut	1- P_K
223	0	1
225	0	1
226	0	1
227	0	1
228	0	1
229	0	1
230	0	1
231	0	1
232	0	1
241	0	1
254	0	1
256	0,095946	0,904054
260	0,056712	0,943288
265	0	1
266	0,022065	0,977935
270	0,022065	0,977935
277	0	1
278	0	1
281	0	1
283	0	1

Tabelle 15: P_K -Werte für die Propofol-Effect-Site-Konzentration pro Studienteilnehmer in der Gruppe $S_{ES} 0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$

Gruppe $S_{ES} 0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$		
PatNr	P_K absolut	1- P_K
234	0	1
236	0	1
237	0,056712	0,943288
239	0	1
240	0	1
243	0,055229	0,944771
246	0	1
247	0	1
250	0	1
253	0,023343	0,976657
258	0	1
261	0	1
262	0	1
263	0	1
269	0	1
272	0	1
274	0,025846	0,974154
284	0,046686	0,953314
285	0	1
288	0,025023	0,974977

Trotz der sehr hohen P_K -Werte für den intraindividuellen Vergleich der Propofol-Effect-Site-Konzentration mit OAA/S liegen die Werte für OAA/S bei der interindividuellen Betrachtung innerhalb einer Dosierungsstufe des Propofols teilweise weit auseinander. Bei einer TCI-Dosierungsstufe sind sogar alle sechs möglichen Ausprägungen von OAA/S vorhanden. Tabelle 16 bietet eine Übersicht über die Anzahl der Ausprägungen von OAA/S pro Effect-Site-Dosierungsstufe von Propofol, separat aufgeführt für alle drei Studienarme.

Tabelle 16: Anzahl der Ausprägungen von OAA/S pro Propofol-Effect-Site-Konzentration, nach Gruppen der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES}

P_{ES} [$\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$]	Anzahl Ausprägungen von OAA/S		
	Gruppe S_{ES} 0,0 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$	Gruppe S_{ES} 0,25 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$	Gruppe S_{ES} 0,5 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$
0,0	1	1	2
0,0	1	2	2
0,5	2	2	3
1,0	2	3	4
1,5	4	6	5
2,0	4	3	3
2,5	5	4	1
3,0	5	1	1
3,5	3	1	1
4,0	2	1	1

In der vorliegenden Studie wurde zusätzlich zum Propofol Sufentanil in verschiedenen Dosierungen eingesetzt, je nach Studienarm. Die Patienten erhielten während der Studie entweder kein Sufentanil oder in einer Effect-Site-Konzentration von 0,25 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ oder 0, 5 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$. Bei der Nebeneinanderstellung der Werte von OAA/S pro Effect-Site-Dosierungsstufe des Propofols fällt auf, dass sie sich zwischen den Gruppen der unterschiedlichen Sufentanil-Effect-Site-Konzentrationen deutlich unterscheiden. Mit Abbildung 15 wird dies grafisch dargestellt. Daraus folgt, dass man die Übereinstimmung zwischen Propofol-Effect-Site-Konzentration und OAA/S sinnvollerweise nur innerhalb eines Studienarms prüfen kann.

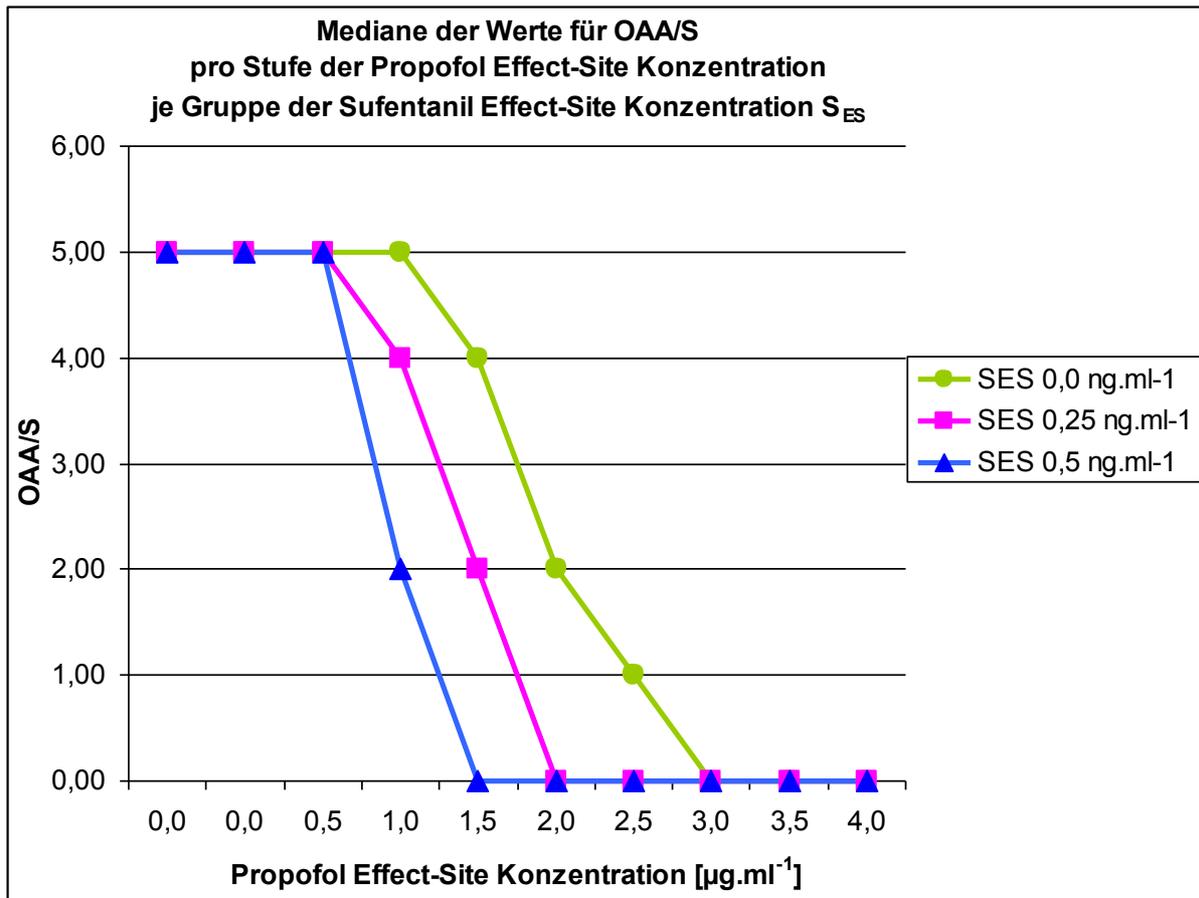


Abbildung 15: Mediane der Werte für OAA/S pro Stufe der Propofol-Effect-Site-Konzentration je Gruppe der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES}

Dort wo alle Mediane auf dem gleichen Wert für OAA/S liegen, ist in der Abbildung nur die blaue Linie sichtbar.

Bei der Anwendung von Propofol alleine, ohne die Zugabe von Sufentanil, blieb die Reaktion auf einen Schmerzreiz bei mehreren Patienten bis zum Ende der Studie, das heißt bis zu einer Propofol-Effect-Site-Konzentration von $4,0 \mu\text{g.ml}^{-1}$, erhalten. Mit einer Sufentanil-Effect-Site-Konzentration von $0,25 \text{ ng.ml}^{-1}$ blieben Reaktionen auf schmerzhafte Reize (entsprechend OAA/S 0) bei einer Propofol-Effect-Site-Konzentration von $3,0 \mu\text{g.ml}^{-1}$ bei allen 20 Patienten aus. Bei der höchsten in der Studie angewendeten Sufentanil-Effect-Site-Konzentration von $0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$ zeigte bereits bei einer Propofol-Effect-Site-Konzentration von $2,5 \mu\text{g.ml}^{-1}$ keiner der 20 Patienten mehr eine Reaktion auf Schmerzreize.

Lediglich bei sehr geringen und sehr hohen Propofol-Effect-Site-Konzentrationen können diese eingeschränkt zur Vorhersage des OAA/S dienen. Bei Propofol-Effect-Site-Konzentration $0,0 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ liegt OAA/S bei fast allen Studienteilnehmern bei 5. Bei Propofol-Effect-Site-Konzentration $4,0 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ liegt OAA/S bei fast allen Studienteilnehmern bei 0. Propofol-Effect-Site-Konzentrationen P_{ES} zwischen $0,5$ und $3,5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ lassen keine verlässliche Vorhersage von OAA/S zu. Das ist aus den folgenden Abbildungen 16 bis 18 ersichtlich. Sie zeigen die Anzahl der Werte für OAA/S je Propofol-Effect-Site-Konzentration, getrennt nach Gruppen der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration.

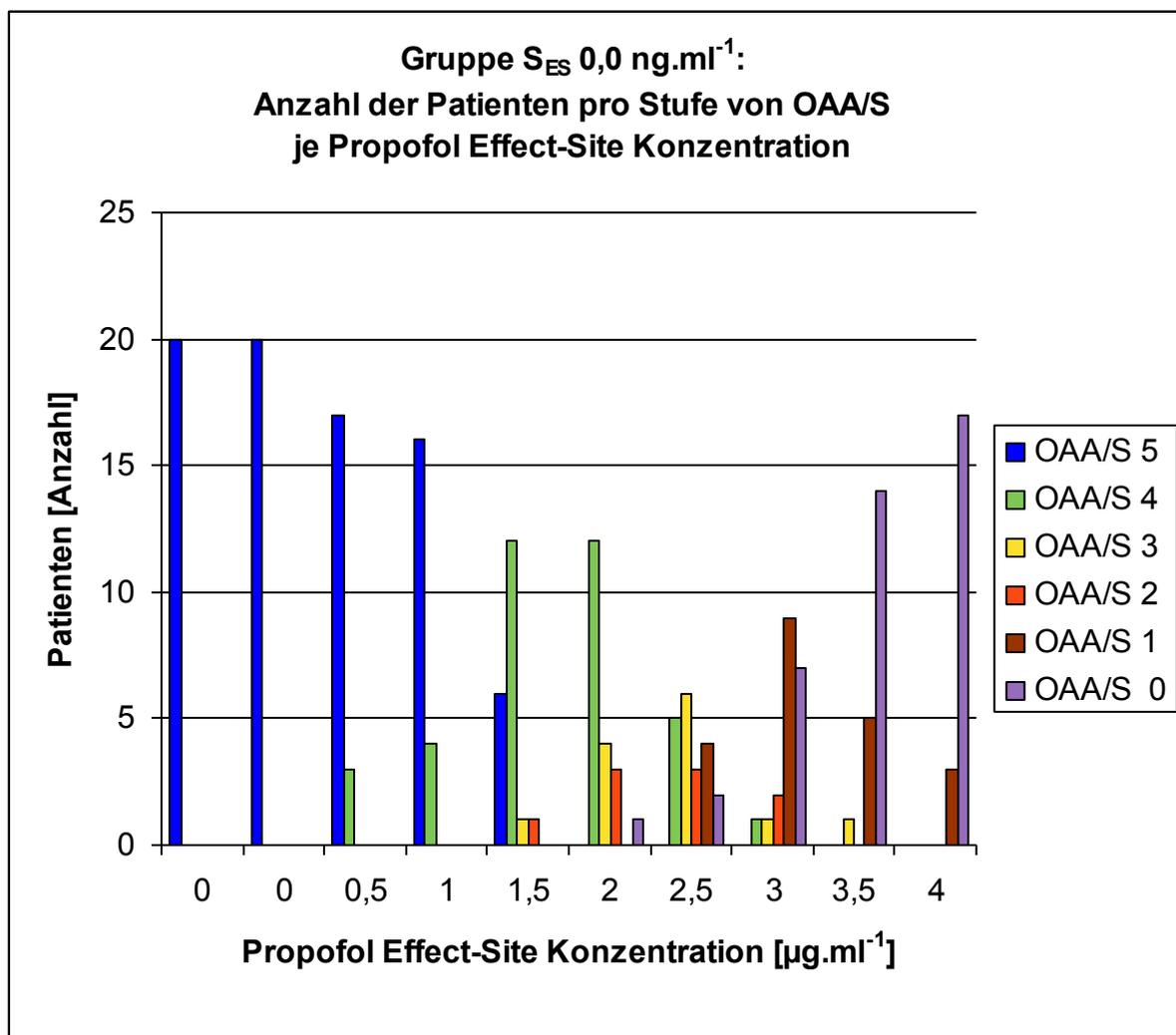


Abbildung 16: Anzahl der Patienten pro Stufe von OAA/S je Propofol-Effect-Site-Konzentration in der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration $0,0 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$

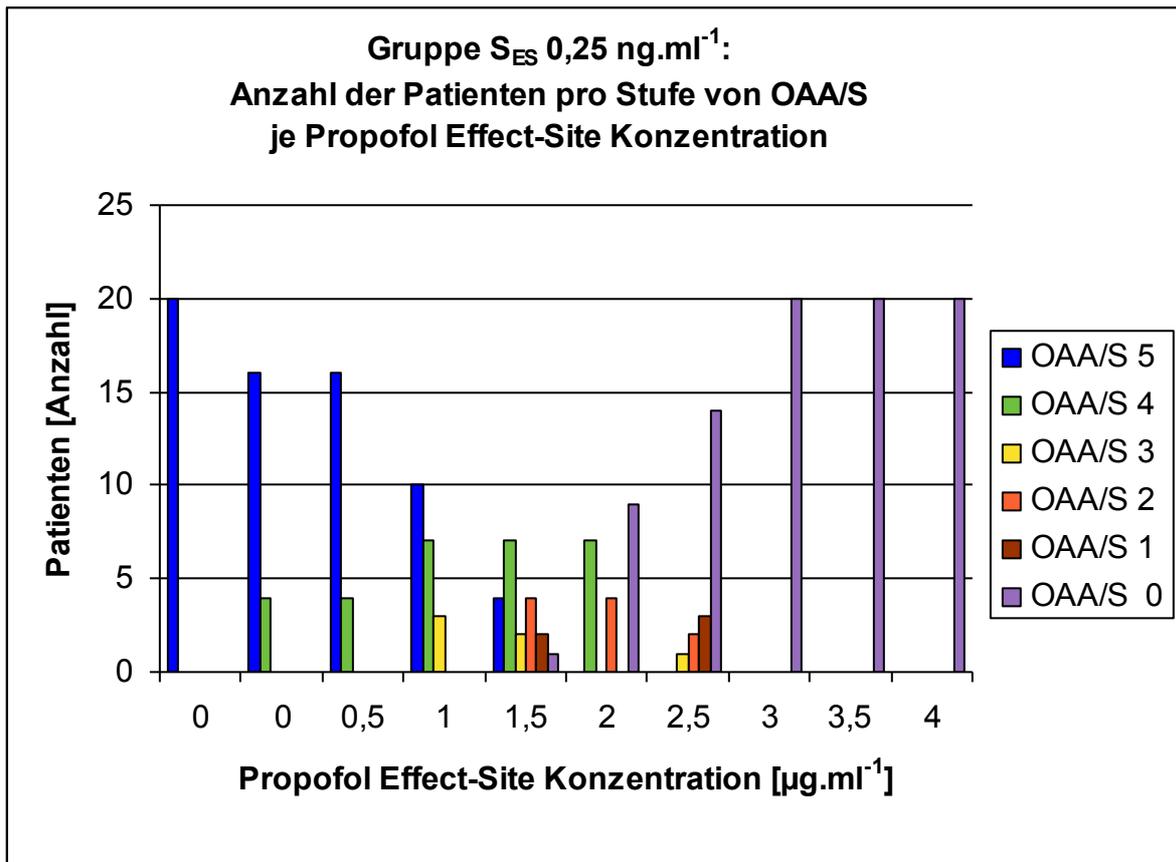


Abbildung 17: Anzahl der Patienten pro Stufe von OAA/S je Propofol-Effect-Site-Konzentration in der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration 0,25 ng.ml⁻¹

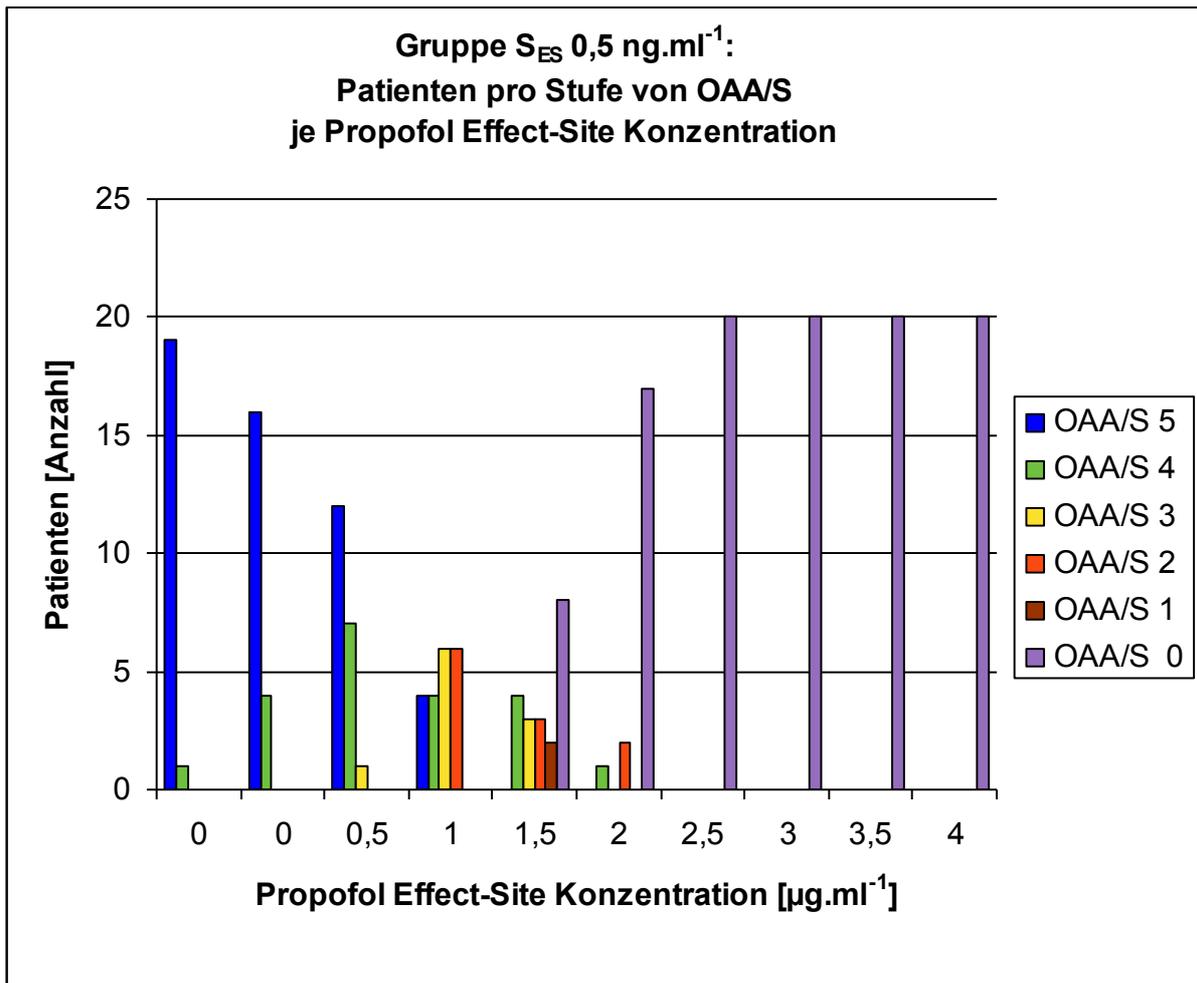


Abbildung 18: Anzahl der Patienten pro Stufe von OAA/S je Propofol-Effect-Site-Konzentration in der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration 0,5 ng.ml⁻¹

5 Diskussion

In dieser Studie konnten signifikante Unterschiede in der Korrektheit der Narkosetiefemessung festgestellt werden zwischen cAAI, BIS und Narcotrend Index. BIS erwies sich als besser bei der Messung der Narkosetiefe als Narcotrend Index und cAAI, Narcotrend Index wiederum erwies sich als besser als cAAI. Bezüglich der Konstanz, mit der Indexwerte auf dem Bildschirm angezeigt wurden, zeigte Narcotrend-Compact signifikant länger keine Werte an als AEP Monitor /2 und BIS Vista.

Ein signifikanter Einfluss von Sufentanil auf die Korrektheit der Narkosetiefemessung der drei verglichenen Geräte konnte nicht festgestellt werden.

Die Frage, ob die Propofol-Effect-Site-Konzentration die wahre Narkosetiefe, in Form des OAA/S, vorhersagen kann, lässt sich mit der vorliegenden Studie nicht zufriedenstellend beantworten, wenngleich die P_K -Werte für diesen Vergleich sehr hoch lagen.

5.1 Diskussion der Methode und deren Limitationen

Im klinischen Alltag wird die Narkosetiefe oft durch klinische Methoden eingeschätzt, wie die Überwachung des Auftretens von Bewegungen, des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Leslie et al. untersuchten in einer Studie, ob mit Pupillenreflexamplitude und systolischem Blutdruck das Auftreten von Bewegungen vorhergesagt werden kann. Hierbei zeigten sich beide Methoden als weniger zuverlässig als BIS. P_K für die Pupillenreflexamplitude lag bei 0,74, P_K für den systolischen Blutdruck bei 0,78 und P_K für den BIS bei 0,86.³⁰

Für die Unterscheidung der Ansprechbarkeit von der Bewusstlosigkeit wurden in Studien für den mittleren arteriellen Druck P_K -Werte zwischen 0,68 und 0,7 errechnet und für die Herzfrequenz ein P_K -Wert von 0,5.^{42, 44} Dennoch wurde das Auftreten von Awareness beobachtet ohne das Vorliegen einer Tachykardie oder Hypertension.¹⁸

Daraus lässt sich schließen, dass zusätzliche Verfahren notwendig sind, um die Narkosetiefe zuverlässig überwachen zu können.

In der vorliegenden Studie zeigten sich signifikante Unterschiede in der Messgenauigkeit der drei untersuchten Narkosetiefemonitore. Dies muss jedoch auch in Zusammenhang mit den Bedingungen betrachtet werden, unter denen ein Narkosetiefemonitor eingesetzt wird. Die Studie fand in einer abgeschirmten, lärmarmen Umgebung statt, die Patienten lagen ruhig auf einem OP-Tisch, und weder die Position der Patienten noch die des OP-Tisches wurde während der Durchführung der Studie verändert. Diese Bedingungen wurde bewusst geschaffen, um Verfälschungen der Messungen durch Umgebungslärm, Bewegung und eine Ablenkung von Studienteilnehmer und/oder Untersucher zu vermeiden. Im klinischen Einsatz befinden sich Narkosetiefemonitore jedoch die meiste Zeit in einem Operationssaal während eines laufenden chirurgischen Eingriffes. Die Durchführung einer Operation ist zwangsläufig mit Geräuschen verbunden, zum einen durch verbale Kommunikation der Beteiligten, zum anderen durch Geräusche von eingesetzten Geräten wie OP-Sauger, Fräsen, Hammer, Konvektionswärmegerät, maschinelle Beatmung und Alarmer der Überwachungsmonitore. Zusätzlich wird der Patient auf dem OP-Tisch gelegentlich bewegt und es entstehen Störungen durch den Einsatz von Elektrokoagulation. Die vorliegende Studie lässt offen, ob sich die Ergebnisse des Monitorvergleichs auf die intraoperativen Bedingungen übertragen lassen. Aus der vorliegenden Studie lässt sich nur schließen, dass unter optimierten Bedingungen BIS die Narkosetiefe am besten abbildet, gefolgt vom Narcotrend Index, und am wenigsten gut vom cAAI.

In der täglichen klinischen Praxis begegnet man häufig dem Vorwurf, der BIS lasse sich fast nie ableiten, der Monitor zeige meist nur eine Fehlermeldung an. Geht man dieser auf den Grund, findet man meist eine zu hohe Impedanz an einer oder mehreren Elektroden. Die Ursache dafür lässt sich fast immer in einer mangelhaften Hautpräparation und/oder Elektrodenplatzierung finden. Der BIS lässt sich sehr zuverlässig ableiten, wenn die Haut vor Elektrodenplatzierung mehrfach gründlich mit alkoholhaltigem Desinfektionsmittel entfettet wird, mit spezieller Peeling-Paste angeraut und diese Paste wieder entfernt wird. Auch ein korrektes Anbringen der

Sensorelektrode ist für eine gute Messqualität unabdingbar: Die designierte Lokalisation auf der Stirn muss eingehalten werden und es müssen zuerst alle Klebeflächen fest angedrückt werden, bevor Druck auf die Gelpolster unter den Messpunkten ausgeübt wird. Werden diese Gelpolster bereits vor Umfassung mit der Klebefläche komprimiert, tritt Gel auf die Klebeflächen aus, womit ein fester Halt auf der Stirn ausgeschlossen ist. Der feste Halt wird benötigt, um einen ausreichend engen Abstand zwischen Messpunkt und Haut herstellen zu können. Mit einem zu großen Abstand bleibt die Impedanz zu hoch als dass die nötigen EEG-Wellen abgeleitet werden können.

Um den wahren Bewusstseinszustand der Patienten zu bestimmen, wurde in der vorliegenden Studie die „Observer’s Assessment of Alertness and Sedation“-Skala (OAA/S) verwendet, die sehr gebräuchlich ist und weithin als der aussagekräftigste Bewertungsmaßstab angesehen wird.⁵⁴ Jedoch nimmt OAA/S keine Unterscheidung vor bezüglich der Herkunft einer Reaktion, die der Patient gibt. Eine Reaktion auf einen Stimulus kann einerseits als willkürliche Reaktion aus dem Kortex stammen, andererseits kann es sich um einen spinalen Reflex handeln.^{19, 20} Dies ist vor allem in dem Zeitraum relevant, während Reaktionen des Patienten nur noch durch Schmerzreize provoziert werden können. Diese fehlende Differenzierung führt zu einer gewissen Unschärfe der OAA/S-Skala im Bereich der tieferen Sedierung.

Narkosetiefemonitoring wird in erster Linie eingesetzt, um die Tiefe der Bewusstlosigkeit während einer Allgemeinanästhesie für einen chirurgischen Eingriff zu überwachen. Wie oben erwähnt, dient OAA/S als Bewertungsmaßstab für die klinische Erfassung des Bewusstseinszustandes, um daran die Güte von Narkosetiefemonitoren zu messen. OAA/S erfasst jedoch vor allem Sedierungsstufen, die für die Durchführung eines chirurgischen Eingriffes nicht ausreichen. Zeigt ein Patient eine Reaktion auf Ansprache, Anfassen oder einen mit der Hand des Untersuchers gesetzten Schmerzreiz, ist die Narkose in jedem Fall zu flach, als dass der Patient einen chirurgischen Reiz tolerieren würde. Auch der Wert null auf der OAA/S-Skala lässt nicht sicher schließen, dass der Patient für eine Operation tief genug narkotisiert ist. Oft erlebt man im OP, dass der Patient bei bereits abgeflachter Narkose auf einen chirurgischen Reiz reagiert, beispielsweise mit Pressen auf Elektrokoagulation im Rahmen des Wundverschlusses. Wenige

Minuten später jedoch, bei der Narkoseausleitung, lässt sich dem Patienten mit sämtlichen Maßnahmen, die zur Ermittlung des OAA/S eingesetzt werden, keine Reaktion entlocken.

Die vorliegende Studie bezieht sich auf einen Zeitraum, der sich über die gesamte Phase der Narkoseeinleitung erstreckte. Sie bezieht bewusst auch die Phasen der flacheren Sedierung ein, die mit dem OAA/S realistisch erfasst werden. Der Bereich der Narkosetiefe, der mit OAA/S null erfasst wurde, kombiniert zwangsläufig Phasen verschiedener Narkosetiefe. Die verwendeten Narkosetiefemonitore zeigten dementsprechend tiefere Indexwerte an. Ob diese genau so gut mit dem wahren Bewusstseinszustand korrelieren wie in den Phasen flacherer Sedierung, lässt sich mit dieser Studie nur schlussfolgern. Überprüfen lässt es sich anhand der verwendeten Methodik nicht.

Eine weitere Anmerkung muss zum P_K -Wert gemacht werden. P_K ist eine gebräuchliche Maßgröße für den Vergleich von Narkosetiefemonitoren. Sie korreliert die Ränge zweier zu vergleichender Datensätze. Jedoch fließt in diesen Wert nicht ein, ob die vom Gerät angezeigte Spanne an Indexwerten breit genug ist, alle Stadien der Sedierung abzudecken, die der Patient durchläuft. Falls ein Narkosetiefemonitor nie die Werte anzeigt, die vollständiger Wachheit entsprechen, und dennoch eine perfekte Korrelation herstellt zwischen den angezeigten Indexwerten und den sechs Stufen des OAA/S, wird P_K 1,0 und somit fälschlicherweise die Messungen des Geräts als perfekt beschreiben.

5.2 Diskussion der Ergebnisse und deren Limitationen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie beruhen auf dem Vergleich der Narkosetiefeindices mit dem OAA/S, der als optimaler Bewertungsmaßstab für die klinische Beurteilung des Bewusstseinszustandes für diesen Zweck gilt.⁵⁴ OAA/S erfasst jedoch nur Abstufungen einer flacheren Sedierung, als sie für eine Allgemeinanästhesie zur Durchführung einer Operation notwendig ist. Eine für eine Operation ausreichend tiefe Allgemeinanästhesie liegt gänzlich im Bereich OAA/S

null. Die unterschiedliche Tiefe der Narkose in diesem Bereich kann mit OAA/S nicht erfasst werden.

In die statistische Auswertung dieser Studie flossen die Phasen der Sedierung, die mit OAA/S gut erfasst werden können, das heißt OAA/S 1 bis 5, mit dem gleichen Gewicht ein wie die Phasen, in denen die Sedierung bereits unterhalb des mit OAA/S erfassten Bereichs liegt, also OAA/S null. Somit ist möglich, dass die Geräte insgesamt schlechter bewertet wurden als sie tatsächlich sind. Dass OAA/S null mit einer breiten Spanne von Narkosetiefeindexwerten zusammenfällt, ist stimmig, da die TCI-Dosierungen nach Erreichen von OAA/S null weiter erhöht wurden. Der P_K -Wert trägt dem jedoch nicht Rechnung. Er beruht auf einer Rangkorrelation, die es strafft, wenn ein Wert der einen Skala mit einer breiten Spanne der anderen Skala zusammenfällt.

Aus der mit OAA/S erfassbaren Spanne der Sedierungstiefe ergibt sich ein weiteres Problem für die Bewertung der Narkosetiefemonitore mit dem OAA/S. Zwischen OAA/S 5 und 1 ist der Patient wach bis schlafend, jedoch nicht bewusstlos. Ein wacher oder schlafender Patient bewegt sich von Zeit zu Zeit, sei es, dass er die Augenbrauen bewegt, wobei die Muskeln unter den Elektroden der Narkosetiefemonitore kontrahiert werden, oder, dass er die Position einer Extremität verändert. Beides führt zu Artefakten im EEG. Ein wacher oder schläfriger Patient ist zudem durch äußere Reize stimulierbar, beispielsweise durch die Bewegung eines Untersuchers oder das Aufsetzen einer Gesichtsmaske. Auch hierdurch sind Veränderungen des EEG denkbar, die bei einem narkotisierten nicht oder nur in stark abgeschwächter Form auftreten. Denkbar ist, dass in der vorliegenden Studie diejenigen Narkosetiefemonitore besonders gut abschnitten, die am wenigsten beeinflusst werden durch Störungen, die vor allem bei wachen und schlafenden Patienten auftreten.

In Studien zur Bewertung des cAAI wurde ein P_K -Wert von 0,79 errechnet für den Verlust des Lidreflexes nach Narkoseeinleitung mit Propofol und einem Opioid.²⁸ Für Bewegung wurde ein P_K -Wert von 0,872 festgestellt.¹⁷

Ichikawa et al. untersuchten in ihrer 2012 veröffentlichten Studie die Korrelation zwischen AEP-Index und OAA/S und kamen zu dem Ergebnis, dass vor allem für leichte Sedierung der AEP-Index kein geeignetes Überwachungsmedium ist.²⁵ Jedoch führten sie ihre Studie an Patienten durch, die während operativer Eingriffe in Spinalanästhesie zusätzlich mit Lachgas sediert wurden. Nur bei einzelnen Patienten sank der OAA/S unter 3, was bedeutet, dass während der durchgeführten Analgosedierungen fast alle Patienten auf wiederholte laute Ansprache reagierten. Im Wachzustand und während nur leichter Sedierung treten Muskelartefakte durch Bewegung der mimischen Muskulatur naturgemäß häufiger auf als in Narkose. Zudem wurde in dieser Studie zwar ein AEP-Index mit OAA/S verglichen, jedoch handelte es sich dabei nicht um den vom AEP Monitor /2 generierten cAAI, sondern um den AEP-Index des Gerätes aepEX der Firma Medical Device Management.

Es wurden bereits mehrere Korrelationsstudien durchgeführt zur Fähigkeit des BIS, den Wachzustand vom Bewusstseinsverlust zu unterscheiden. Dieses Ereignis wurde in diesen Studien durch Narkoseeinleitung mit Propofol erreicht, teils mit und teils ohne Opioide. Es wurden P_K -Werte zwischen 0,954 und 1,0 hierfür gefunden.^{28, 32, 42, 43, 44} Der P_K -Wert 0,98 für die Darstellung der verschiedenen Stufen der Sedierungstiefe durch den BIS, den wir in dieser Studie fanden, liegt in dieser Spanne. Für die Vorhersage durch den BIS von Bewegung als Reaktion auf einen schmerzhaften Reiz wurde von einem P_K -Wert von 0,86 berichtet.³⁰

Studien über den Narcotrend, in denen dessen Fähigkeit untersucht wurde, zwischen Wachheit und dem Verlust einer Reaktion zu unterscheiden, ergaben P_K -Werte zwischen 0.93 und 0.98.^{27, 44} Zuvor war von Bauerle et al. eine Studie zur Korrelation des Narcotrend mit OAA/S unter Target-Controlled Infusion von Propofol durchgeführt worden. Bauerle et al. stellten hierfür einen P_K -Wert von 0,92 fest.¹⁰ Dieses Ergebnis steht in Einklang mit dem Ergebnis unserer Studie, in der wir einen P_K -Wert von 0,94 für diesen Zusammenhang fanden.

Sucht man in der publizierten Literatur nach Studien, die die Abbildung der tatsächlichen Narkosetiefe durch Narkosetiefemonitore untersuchen, findet man viele Beiträge, die zu einem schlechten Urteil über die drei hier verglichenen Geräte kamen. Oft ist der Grund dafür bereits in der Methodik der zugrunde liegenden

Untersuchungen zu finden. Eine schlechte Abbildung der Narkosetiefe wird den Monitoren häufig bescheinigt in Studien, die mit volatilen Anästhetika durchgeführt wurden. EEG-basiertes Narkosetiefemonitoring wurde jedoch für die totale intravenöse Anästhesie (TIVA) entwickelt, von der TCI eine Unterform darstellt. Aus diesem Grund gehe ich in dieser Arbeit nicht näher auf die Studien ein, die mit einer meiner Meinung nach inadäquaten Methode EEG-basiertes Narkosetiefemonitoring untersuchen.

Das in der vorliegenden Studie gefundene Fehlen eines signifikanten Einflusses von Sufentanil auf die Korrektheit der Narkosetiefemessung der drei verglichenen Geräte steht in Einklang mit den Ergebnissen einer Studie von Schwender et al. Sie fanden keinen wesentlichen Unterschied zwischen Sufentanil, Fentanyl, Alfentanil und Morphin bezüglich ihres Einflusses auf auditorisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP).⁴⁹

5.3 Diskussion des Zusammenhangs zwischen der Effect-Site-Konzentration von Propofol und der „Observer’s Assessment of Alertness and Sedation“-Skala

Betrachtet man die Verteilung der Werte für OAA/S über die Effect-Site-Dosierungsstufen des Propofols, wird offensichtlich, dass die Propofol-Effect-Site-Konzentration alleine nicht als Maß für die Narkosetiefe dienen kann. Der Verlauf der Abnahme des Bewusstseins, das heißt, der Verlauf der Werte für OAA/S, wird entscheidend mitbestimmt von der angewandten Effect-Site-Konzentration des Opioids Sufentanil. Je höher die Sufentanil-Effect-Site-Konzentration, desto niedriger ist die Propofol-Effect-Site-Konzentration, bei der OAA/S null erreicht. Somit kann die Effect-Site-Konzentration von Propofol alleine bei einer in der klinischen Anwendung üblichen Allgemeinanästhesie nicht als Parameter zur Erfassung der Narkosetiefe verwendet werden.

Barakat, Sutcliffe und Schwab untersuchten in ihrer 2007 veröffentlichten Studie die Übereinstimmung von Propofol-Effect-Site-Konzentration mit OAA/S. Sie fanden eine enge Korrelation r beider Parameter: $r=0,87$ unter Verwendung des Marsh-Modells

für die Propofol-TCI. Eine bessere Übereinstimmung lag jedoch zwischen Propofol-Effect-Site-Konzentration nach dem Marsh-Modell und BIS vor. Barakat et al. führten ihre Studie an 40 Patienten durch, die während einer Operation unter Spinalanästhesie eine Sedierung mit Propofol-TCI erhielten. Die Teilnehmer dieser Studie waren also neben dem Propofol keinem weiteren Medikament ausgesetzt, das die Vigilanz beeinflusst. Pro Patient wurden zudem mehr Wertepaare für den Vergleich von OAA/S und Propofol-Effect-Site-Konzentration erhoben als in der vorliegenden Studie. Über 15 Minuten wurde von Barakat et al. der OAA/S alle 30 Sekunden ermittelt. Somit ergeben sich pro Patient 30 Wertepaare.⁹

Beim Vergleich der Propofol-Effect-Site-Konzentration mit OAA/S fällt auf, dass die berechneten P_K -Werte durchschnittlich sehr hoch liegen. Bei 46 von 60 Studienteilnehmern wird gar ein P_K -Wert von 1,0 erreicht, was eine perfekte Abbildung des OAA/S durch die Propofol-Effect-Site-Konzentration widerspiegeln soll. Die breite Streuung der Werte für OAA/S pro Effect-Site-Dosierungsstufe des Propofols steht zu dieser scheinbaren Perfektion im Widerspruch. Diese Diskrepanz zeigt eine Grenze der P_K -Wert-Statistik auf. Bei der vorliegenden Betrachtung von Propofol-Effect-Site-Konzentration und OAA/S gibt es nur wenige Wertepaare pro Patient. Eine Effect-Site-Dosierungsstufe des Propofols wird mit einem Wert für OAA/S gepaart. Lediglich für $0,0 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ Propofol-Effect-Site-Konzentration wird OAA/S zwei Mal bestimmt: ein Mal im Zuge der Erfassung der Basiswerte ohne Medikamentengabe und ein Mal während der alleinigen Gabe von Sufentanil in der dem Patienten zugedachten Effect-Site-Konzentration von $0,0 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ oder $0,25 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ oder $0,5 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$. Pro Patient, also pro Messreihe, ergeben sich somit lediglich zehn Wertepaare für die P_K -Berechnung. Beim Vergleich der Narkosetiefemonitore mit OAA/S liegen pro Patient 60 Mal so viele Wertepaare vor.

Zusätzlich weisen beide Zahlenreihen, Propofol-Effect-Site-Konzentration und OAA/S, eine grobe Skalierung auf. OAA/S hat sechs mögliche Ausprägungsformen: null bis fünf. Dieser Sachverhalt ist konstant über alle Betrachtungen in der vorliegenden Arbeit. Die Propofol-Effect-Site-Konzentration nimmt lediglich neun verschiedene Ausprägungen an, während die Narkosetiefeindices jeweils bis zu 1001 Ausprägungen annehmen können: null bis 100, beim BIS zusätzlich mit einer Nachkommastelle.

Wird die Effect-Site-Konzentration eines Narkotikums gesteigert, nimmt die Narkosetiefe prinzipiell zu. Berechnet man P_K für zwei Skalen, die beide mit grober Skalierung in die gleiche Richtung verlaufen und nur mit wenigen Wertepaaren erfasst wurden, ergibt sich naturgemäß eine exzellente Rangkorrelation beider Zahlenreihen, das heißt ein P_K -Wert von 1,0 oder knapp darunter.

Als Schlussfolgerung kann aus dieser Betrachtung gezogen werden, dass es bei einer steigenden Propofol-Effect-Site-Konzentration zu einem Sinken der Werte für OAA/S kommt. Aus einer bestimmten Propofol-Effect-Site-Konzentration auf einen zugehörigen Wert für OAA/S zu schließen, lassen die Ergebnisse nicht zu. Im mittleren Bereich der Propofol-Effect-Site-Konzentration liegen bei einer Propofol-Effect-Site-Konzentration bis zu sechs unterschiedliche Werte für OAA/S vor. Das heißt, bei einer einzigen Propofol-Effect-Site-Konzentration können im ungünstigsten Fall alle der möglichen Ausprägungen von OAA/S vorkommen.

5.4 Schlussfolgerung, Fazit für die Praxis

Ich schließe, dass BIS die Narkosetiefestadien akkurater als Narcotrend Index und cAAI abbildet und dass Narcotrend Index diese akkurater als cAAI abbildet. Der Narcotrend-Compact Monitor hat signifikant mehr Ausfallzeiten als BIS Vista und AEP Monitor /2, das heißt Phasen, in denen keine Indexwerte auf dem Bildschirm angezeigt werden. Sufentanil hat keinen Einfluss auf die Qualität des Narkosetiefemonitorings durch die drei in dieser Studie verwendeten Geräte.

Für den klinischen Einsatz sollte dem BIS Vista der Vorzug gegeben werden gegenüber AEP Monitor /2 und Narcotrend-Compact Monitor. Patienten profitieren vom Narkosetiefemonitoring mit BIS Vista voraussichtlich am meisten. Die angezeigten BIS-Werte spiegeln die tatsächliche Narkosetiefe am besten wider, und der Monitor ist am zuverlässigsten einsetzbar für den Anwender, da er am seltensten ausfällt.

In weiteren Untersuchungen könnte überprüft werden, ob die Ergebnisse des vorliegenden Monitorvergleichs ihre Gültigkeit behalten, wenn die drei verwendeten Geräte vom Hersteller modifiziert werden, zum Beispiel in Form von Aktualisierungen ihrer Software.

6 Angabe von Interessenskonflikten

Für die Dauer der Studie stellte die Firma Aspect Medical Systems, Deutschland, den BIS Vista Monitor als Leihgabe zur Verfügung.

7 Anmerkung zu Personenbezeichnungen

Personenbezeichnungen wurden in dieser Arbeit aus Gründen der besseren Lesbarkeit lediglich in der maskulinen Form verwendet. Der Inhalt bezieht sich selbstverständlich auf beide Geschlechter.

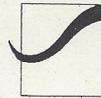
8. Anhang

8.1 Patienteninformation und Einverständniserklärung



UNIVERSITÄT
REGENSBURG

KLINIKUM



KLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
(DIREKTOR: PROF. DR. K. TAEGER)

PATIENTENINFORMATION

Erfassung der Hypnosetiefe unter Propofol/Sufentanil - Anästhesie: Untersuchungen zur Eignung der Anästhesietiefenmonitore Narcotrend, AEP Monitor/2 und Bispektral Index Monitor sowie der Target Controlled Infusion (TCI) Workstation Base Primea

Sehr geehrte Dame
sehr geehrter Herr,

im Rahmen einer wissenschaftlichen Untersuchung zur Messung der Narkosetiefe bitten wir Sie um Ihre Mithilfe.

Moderne Anästhesietiefenmeßgeräte ermöglichen über eine Registrierung der Gehirnströme (EEG) eine Messung der Narkosetiefe. Dazu werden drei Klebeelektroden (wie beim EKG) an der Stirn und hinter einem Ohr angebracht; bei einem Gerät wird zusätzlich noch ein Kopfhörer aufgesetzt.

Im Rahmen dieser Studie messen wir während der Startphase der Narkose (Narkoseeinleitung) das EEG, um zu sehen, ob der Anästhesietiefenmonitor den fließenden Übergang vom Wachzustand bis hin zur Narkose in all seinen Stufen erkennt.

Während die „normale“ Narkoseeinleitung durch die rasche Gabe zweier Medikamente (Propofol und Sufentanil) innerhalb weniger Sekunden zu einem fast schlagartigen Übertritt von Wachheit zu tiefer Bewußtlosigkeit führt, läuft dieser Prozess im Rahmen der Studie besonders schonend - über ca. 25 Minuten - ab. Diese Form der Narkoseeinleitung mittels spezieller computergesteuerter Infusionspumpen ist durch eine sonst unerreichbare Kreislaufstabilität gekennzeichnet. Die Auswahl der Medikamente unterscheidet sich dabei nicht von der konventionellen Verfahrensweise.

Nach dem Zufallsprinzip erfolgt vor dem Beginn der Untersuchung die Zuordnung zu einer von 3 Patientengruppen, die sich - nur für die Dauer der Untersuchung, nicht jedoch für die anschließende Operation - bezüglich der Verabreichung eines der beiden Medikamente (Sufentanil) unterscheiden.

Sollten Sie sich für eine Teilnahme an dieser Studie entscheiden, hätten Sie gegenüber der konventionellen Technik weder einen relevanten Vorteil (abgesehen von der äußerst komfortablen Einschlafphase und der zusätzlichen Narkosetiefenmessung), noch irgend einen Nachteil.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg geprüft und genehmigt. Die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen werden eingehalten.

Regensburg, den

Regensburg, den

.....
Unterschrift Patient
(Studienaufklärung erhalten)

.....
Unterschrift Arzt
(bei Bedarf Fragen beantwortet)



EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

ERFASSUNG DER HYPNOSETIEFE UNTER PROPOFOL/SUFENTANIL - ANÄSTHESIE:
UNTERSUCHUNGEN ZUR EIGNUNG DER ANÄSTHESIETIEFEMONITORE
NARCOTREND, AEP MONITOR/2 UND BISPEKTRAL INDEX MONITOR SOWIE DER TARGET
CONTROLLED INFUSION (TCI) WORKSTATION BASE PRIMEA

Patient(in): Geb.-Datum:

Ich wurde von Dr. vollständig über das Wesen sowie die Bedeutung dieser Studie aufgeklärt und bestätige durch meine Unterschrift, daß ich mit der Teilnahme an der Studie einverstanden bin.

Mit einer Weitergabe der EEG Rohdaten an die Gerätehersteller einschließlich meinem Alter und Geschlecht (m/w), jedoch ohne weiter personenbezogene Daten, bin ich einverstanden.

Ich weiß, daß ich die hier erklärte Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann.

Regensburg, den

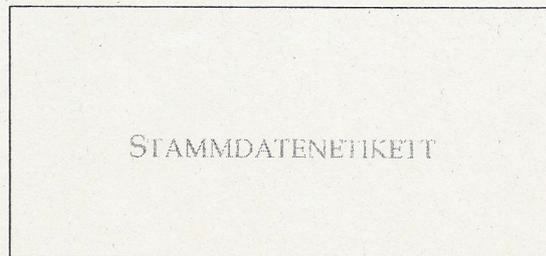
Regensburg, den

.....

.....

Unterschrift Patient(in)

Unterschrift Arzt



8.2 Materialliste

TCI-Pumpe	Orchestra Base Primea	(Fresenius Vial infusion Technology) Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Else-Kröner-Straße 1, 61352 Bad Homburg v.d.H.
	Orchestra Module DPS	(Fresenius Vial infusion Technology) Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Else-Kröner-Straße 1, 61352 Bad Homburg v.d.H.
Narkosetiefemonitore	BIS Vista	Aspect Medical Systems, Inc.	One Upland Road, Norwood, MA 02062, USA
	Narcotrend-Compact NC-T	MT Monitor Technik GmbH & Co. KG	24576 Bad Bramstedt
	AEP Monitor /2	Danmeter (DK)/ Alaris Medical Systems (GB)	Danmeter A/S, Kildemosevej 13, DK-5000 Odense C
Elektroden	BIS Quatro	Aspect Medical Systems, Inc.	One Upland Road, Norwood, MA 02062, USA
	Alaris AEP™ Monitor Electrodes	Alaris Medical Systems Inc.	10221 Wateridge Circle, San Diego, CA 92121, USA
Medikamente	Sufenta® Injektionslösung (Sufentanil)	Janssen Cilag AG GmbH	41457 Neuss
	Sufentanil HEXAL	HEXAL AG	83607 Holzkirchen
	Disoprivan® 1% 50ml (Propofol)	Astra Zeneca GmbH	22876 Wedel
	Conoxia® (Sauerstoff)	Linde Gas Theapeutics GmbH	Landshuter Str. 19, 85716 Unterschleißheim
	Esmeron® 10mg/ml (Rocuronium)	N.V. Organon	NL-5340 BH Oss
	Mivacron® 20 mg (Mivacurium)	gsk GlaxoSmithKline GmbH&Co.KG	80700 München
Infusionslösung	Elektrolyt-Infusionslösung 153	Serumwerk Bernburg AG	Hallesche Landstraße 105b, 06406 Bernburg
Beatmungsgerät	Trajan 808	Drägerwerk AG	Moislinger Allee 53-55, 23542 Lübeck
	Ventilog 2	Drägerwerk AG	Moislinger Allee 53-55, 23542 Lübeck
PAL-Filter	Sterivent „S“	Mallincrodt DAR	via G. Bove, 2/4/6/8 41037 Mirandola (MO), Italien
Maske	Ambu® Transparente Silikon-Gesichtsmaske	Ambu Deutschland GmbH	In der Hub 5, 61231 Bad Nauheim
Latexhandschuhe	Peha-soft	Paul Hartmann AG	89522 Heidenheim
Verlängerungen für TCI	PE-Leitung Ø 1x2 mm natur 15 cm LLW/LLm	PMT GmbH	66709 Weiskirchen
Infusionssystem	Infusionsgerät BD R87 P	Becton Dickinson GmbH	Tullastraße 8-12, 69126 Heidelberg
Venenverweilkanüle	Introcán Safety-W®	B. Braun Melsungen AG	34209 Melsungen
Überwachungsmonitor	Siemens SC9000	Siemens AG Healthcare Sector	Henkestraße 127, 91052 Erlangen

EKG-Elektroden	3M Monitoring Electrode Ag/AgCl (REF 22350)	3M HealthCare	41453 Neuss
Hautdesinfektionsmittel	Softasept (Art.-Nr. 3887138)	B. Braun Melsungen AG	34209 Melsungen
Peelingpaste	Nuprep ECG&EEG Abrasive Skin Prepping Gel	D.O. Weaver & Co	565-B Nucla Way, Aurora, CO 80011, USA
	Abrasive Reinigungspaste	ch medizintechnik GmbH	Alte Leuner Straße 14, 35619 Braunfels
Mullkompressen	ES Kompressen compact	Paul Hartmann AG	89522 Heidenheim
3-Wege-Hahn	Discofix®-3	B. Braun Melsungen AG	34209 Melsungen
Spritzen	BD Discardit™II	Becton Dickinson S.A.	Fraga (Huesca), España
Perfusorspritzen	BD Plastipak™ Perfusion syringe	Becton Dickinson Ltd.	Donore Road, Drogheda, Co Louth, Irland

8.3 Protokollbogen


KLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
 KLINIKUM DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

STUDIE (ZKS Nr. 04/202)

PHARMAKODYNAMIK TCI SUFENTANIL / PROPOFOL: AEP-, NARCOTREND-, BIS-MONITOR, BASE PRIMEA

Narcotrend-Nr. _____ BIS-Nr. _____ AEP Nr. _____ Studienarm _____
 Gewicht _____ kg Größe _____ cm ASA-Klasse _____ BMI _____
 Op.-Datum _____ Operation _____

Patenteneinheit

Messzeitpunkt	Markerzeit BIS Vista Monitor	MarkerNr NarcoTrend	Marker-Nr. AEP Monitor/2	RR syst / diast (MAD)	HF	OAA/S	Messwerte	
							Prop _{ec}	Suf _{ec}
Vor Start				/ ()				
Sufenta 5 Min.				/ ()				
P _{ec} 0,5 µg/ml 5 Min				/ ()				
P _{ec} 1,0 µg/ml 5 Min				/ ()				
P _{ec} 1,5 µg/ml 5 Min				/ ()				
P _{ec} 2,0 µg/ml 5 Min				/ ()				
P _{ec} 2,5 µg/ml 5 Min				/ ()				
P _{ec} 3,0 µg/ml 5 Min				/ ()				
P _{ec} 3,5 µg/ml 5 Min				/ ()				
P _{ec} 4,0 µg/ml 5 Min				/ ()				
P _{ec} 4,5 µg/ml 5 Min				/ ()				
P _{ec} 5,0 µg/ml 5 Min				/ ()				
LOR _{verb}				/ ()				
LOR _{nox}				/ ()				
Beatmung _{assiliert}				/ ()				
Beatmung _{intraotracheal}				/ ()				
Vor Intubation				/ ()				
15s nach				/ ()				

OAA/S - Erhebung initial alle 60 Sekunden (ab OAA/S Stufe 4 alle 10 Sekunden) Propofol Σ Sufentanil Σ Noradrenalin Σ

KLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE DER UNIVERSITÄT REGENSBURG CHRISTOPHER PRASSER SUSANNE SCHREIBER FLORIAN SCHMIDT CHRISTOPH WIESEACK

9 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patienten, Geschlecht, Durchschnittsalter und Body Mass Index BMI, insgesamt und nach Gruppen der Sufentanil-Effect-Site-Konzentrationen S_{ES}	36
Tabelle 2: Übersicht über die demographischen Daten der einzelnen Studienteilnehmer	37
Tabelle 3: P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} $0,0 \text{ ng.ml}^{-1}$ für alle Narkosetiefemonitore	45
Tabelle 4: statistische Kennzahlen für Abbildung 8	46
Tabelle 5: P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} $0,25 \text{ ng.ml}^{-1}$ für alle Narkosetiefemonitore	48
Tabelle 6: statistische Kennzahlen für Abbildung 10	49
Tabelle 7: P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} $0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$ für alle Narkosetiefemonitore	51
Tabelle 8: statistische Kennzahlen für Abbildung 12	52
Tabelle 9: statistische Kennzahlen für Abbildung 14	54
Tabelle 10: Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K für cAAI, BIS und Narcotrend, insgesamt und nach Gruppen der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES}	56
Tabelle 11: Vergleich von cAAI, BIS und Narcotrend Index, insgesamt und nach Gruppen der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} (q-Werte)	57
Tabelle 12: Zeit, in der AEP Monitor /2, BIS Vista und Narcotrend-Compact keine Indexwerte angezeigt haben, insgesamt und nach Gruppen der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} , angegeben als [Median (Spanne)] in Prozent (%) der Messzeit	58
Tabelle 13: P_K -Werte für die Propofol-Effect-Site-Konzentration pro Studienteilnehmer in der Gruppe S_{ES} $0,0 \text{ ng.ml}^{-1}$	59
Tabelle 14: P_K -Werte für die Propofol-Effect-Site-Konzentration pro Studienteilnehmer in der Gruppe S_{ES} $0,25 \text{ ng.ml}^{-1}$	60
Tabelle 15: P_K -Werte für die Propofol-Effect-Site-Konzentration pro Studienteilnehmer in der Gruppe S_{ES} $0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$	61
Tabelle 16: Anzahl der Ausprägungen von OAA/S pro Propofol-Effect-Site-Konzentration, nach Gruppen der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES}	62

10 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung	Seite
Abbildung 1: Die in der Studie eingesetzten Geräte (von links nach rechts): TCI-Pumpe Fresenius Base Primea. Narkosetiefemonitore BIS Vista, Narcotrend-Compact und AEP Monitor /2	20
Abbildung 2: OAA/S	25
Abbildung 3: Bildliche Darstellung des Zustandekommens des P_K -Wertes	32
Abbildung 4: cAAI im Verhältnis zu OAA/S bei Patient 242	40
Abbildung 5: Narcotrend Index im Verhältnis zu OAA/S bei Patient 239	41
Abbildung 6: BIS im Verhältnis zu OAA/S bei Patient 253	42
Abbildung 7: P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} $0,0 \text{ ng.ml}^{-1}$ für alle Narkosetiefemonitore	44
Abbildung 8: P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} $0,0 \text{ ng.ml}^{-1}$ für alle Narkosetiefemonitore als Box Plots	46
Abbildung 9: P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} $0,25 \text{ ng.ml}^{-1}$ für alle Narkosetiefemonitore	47
Abbildung 10: P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} $0,25 \text{ ng.ml}^{-1}$ für alle Narkosetiefemonitore als Box Plots	49
Abbildung 11: P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} $0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$ für alle Narkosetiefemonitore	50
Abbildung 12: P_K -Werte der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration S_{ES} $0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$ für alle Narkosetiefemonitore als Box Plots	52
Abbildung 13: Die P_K -Werte der gesamten Studienpopulation für alle Narkosetiefemonitore	53
Abbildung 14: P_K -Werte der gesamten Studienpopulation für alle Narkosetiefemonitore als Box Plots	54
Abbildung 15: Mediane der Werte für OAA/S pro Stufe der Propofol-Effect-Site-Konzentration je Gruppe der Sufentanil-Effect-Site Konzentration S_{ES}	63
Abbildung 16: Anzahl der Patienten pro Stufe von OAA/S je Propofol-Effect-Site Konzentration in der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site Konzentration $0,0 \text{ ng.ml}^{-1}$	64

Abbildung 17: Anzahl der Patienten pro Stufe von OAA/S je Propofol-Effect-Site-Konzentration in der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration $0,25 \text{ ng.ml}^{-1}$ 65

Abbildung 18: Anzahl der Patienten pro Stufe von OAA/S je Propofol-Effect-Site-Konzentration in der Gruppe mit der Sufentanil-Effect-Site-Konzentration $0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$ 66

11 Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AEP	Akustisch evozierte Potentiale
Ag	Silber
AgCl	Silberchlorid
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASA-Klassifikation und ASA-Klassen	American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System
BMI	Body Mass Index
BIS	Bispectral Index
cAAI	composite Alaris AEP Index
dB	Dezibel
EEG	Elektroenzephalographie, Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiographie, Elektrokardiogramm
ES	Effect-Site
HNO	Hals-Nasen-Ohren(-Heilkunde)
Hz	Hertz
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LOR _{verb}	„Loss of Response- verbal“; Verlust der Reaktion auf verbalen Stimulus
LOR _{nox}	„Loss of Response- noxious“; Verlust der Reaktion auf taktilen Stimulus
ml	Milliliter
MLAEP	Mid-Latency Auditory Evoked Potentials; Auditorisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz
µV	Mikrovolt
µg	Mikrogramm
ng	Nanogramm
OAA/S	Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale
OP	Operation, Operationssaal
SD	Standard Deviation; Standardabweichung
SE	Standard Estimate; Schätzwert

S_{ES}, P_{ES}	Effect-Site-Konzentration von Sufentanil bzw. Propofol
SNR	Signal to Noise Ratio
TCI	Target-Controlled Infusion
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
U.S., USA	United States (of America); Vereinigte Staaten (von Amerika)

12 Literaturverzeichnis

1. Absalom A, Sear J (2017) Intravenous anaesthetics In: Hardman JG, Hopkins PM, Struys MMRF (Hrsg.) Oxford Textbook of Anaesthesia. 1. Aufl. Oxford University Press, Oxford, S 241–274
2. American Society of Anesthesiologists (2014) ASA Physical Status Classification System. Verfügbar unter: <http://www.asahq.org/for-members/clinical-information/asa-physical-status-classification-system.aspx>. (Zugegriffen: 2. Juli 2018)
3. American Society of Anesthesiologists, Quality Management and Departmental Administration (Approved by the ASA House of Delegates on October 13, 1999, and last amended on October 15, 2014) Continuum of Depth of Sedation: Definition of General Anesthesia and Levels of Sedation/Analgesia. Verfügbar unter: <http://www.asahq.org/quality-and-practice-management/standards-guidelines-and-related-resources/continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedation-analgesia>. (Zugegriffen: 7. Juni 2018)
4. American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness (2006) Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. *Anesthesiology* 104:847–864
5. Amornyotin S, Chalayonnawin W, Kongphlay S (2011) Deep sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a comparison between clinical assessment and Narcotrend(TM) monitoring. *Med Devices (Auckl)* 4:43–49
6. Antognini JF, Carstens E (2002) In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth* 89:156–166
7. Arya S, Asthana V, Sharma JP (2013) Clinical vs. bispectral index-guided propofol induction of anesthesia: A comparative study. *Saudi J Anaesth* 7:75–79
8. Aspect Medical Systems, Inc. BIS Quatro Sensor Gebrauchsanweisung. One Upland Road, Norwood, MA
9. Barakat AR, Sutcliffe N, Schwab M (2007) Effect site concentration during propofol TCI sedation: a comparison of sedation score with two pharmacokinetic models. *Anaesthesia* 62:661–666
10. Bauerle K, Greim C-A, Schroth M, Geisselbrecht M, Köbler A, Roewer N (2004) Prediction of depth of sedation and anaesthesia by the Narcotrend EEG monitor. *Br J Anaesth* 92:841–845
11. Bischoff P, Schmidt GN (2006) Akustisch evozierte Potenziale - Grundlagen In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.) Überwachung der Narkosetiefe- Grundlagen und klinische Praxis. 2. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S 64–82
12. Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL, Oei-Lim V, Heykants JJ (1984) The pharmacokinetics of sufentanil in surgical patients. *Anesthesiology* 61:502–506
13. Bovill JG, Sebel PS, Wauquier A, Rog P (1982) Electroencephalographic effects of sufentanil anaesthesia in man. *Br J Anaesth* 54:45–52
14. Bruhn J (2006) BIS-Monitor In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.) Überwachung der Narkosetiefe- Grundlagen und klinische Praxis. 2. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S 89–107

15. Calmes SH (2002) Arthur Guedel, M.D., and the Eye Signs of Anesthesia. American Society of Anesthesiologists NEWSLETTER 66:17–19
16. Danmeter AEP Monitor /2. Bridging the Best of Both Worlds - Composite AEP/EEG index
17. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN (1999) Prediction of movement at laryngeal mask airway insertion: comparison of auditory evoked potential index, bispectral index, spectral edge frequency and median frequency. Br J Anaesth 82:203–207
18. Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW (1999) Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. Anesthesiology 90:1053–1061
19. Drummond JC (2000) Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall. Anesthesiology 93:876–882
20. Eckle V-S, Schneider G (2017) Haben wir einen Nutzen vom intraoperativen Monitoring der Narkosetiefe? Anästh Intensivmed 58:542–548
21. Ekman A, Lindholm M-L, Lennmarken C, Sandin R (2004) Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. Acta Anaesthesiol Scand 48:20–26
22. Guedel AE (1937) Inhalation Anesthesia: A Fundamental Guide. 1. Aufl. Macmillan, New York, NY
23. von Hassel J (2017) Ethikkommission an der Universität Regensburg. Verfügbar unter: <http://www.uni-regensburg.de/medizin/ethikkommission/>. (Zugegriffen: 10. April 2018)
24. Higuchi H, Adachi Y, Arimura S, Kanno M, Satoh T (2001) Early pregnancy does not reduce the C(50) of propofol for loss of consciousness. Anesth Analg 93:1565–1569
25. Ichikawa J, Taira K, Nishiyama K, Endo M, Kodaka M, Kawamata M, Komori M, Ozaki M (2012) Auditory evoked potential index does not correlate with observer assessment of alertness and sedation score during 0.5% bupivacaine spinal anesthesia with nitrous oxide sedation alone. J Anesth 26:400–404
26. Jiang Y, Qiao B, Wu L, Lin X (2013) Application of Narcotrend® monitor for evaluation of depth of anesthesia in infants undergoing cardiac surgery: a prospective control study. Braz J Anesthesiol 63:273–278
27. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Bialas P, Wilhelm W (2004) Comparability of Narcotrend index and bispectral index during propofol anaesthesia. Br J Anaesth 93:235–240
28. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Hoepstein M, Wilhelm W (2003) Comparison of Alaris AEP index and bispectral index during propofol-remifentanil anaesthesia. Br J Anaesth 91:336–340
29. Kreuer S, Wilhelm W (2006) Der Narcotrend-Monitor In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.) Überwachung der Narkosetiefe- Grundlagen und klinische Praxis. 2. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S 108–132
30. Leslie K, Sessler DI, Smith WD, Larson MD, Ozaki M, Blanchard D, Crankshaw DP (1996) Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia.

Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators. *Anesthesiology* 84:52–63

31. Lundy JS (1942) *Clinical Anesthesia- A Manual Of Clinical Anesthesiology*. 1. Aufl. W. B. Saunders Company, Philadelphia, PA / London
32. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E (2001) Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 86:523–527
33. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN (1991) Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 67:41–48
34. Miller RD (Hrsg.) (2014) *Miller's Anesthesia*. Eighth edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA
35. Monk JP, Beresford R, Ward A (1988) Sufentanil. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 36:286–313
36. MT Monitor Technik GmbH & Co. KG Narcotrend-Compact Monitor Gebrauchsanweisung. Bad Bramstedt
37. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV (2004) Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 363:1757–1763
38. Russell IF (2013) The ability of bispectral index to detect intra-operative wakefulness during total intravenous anaesthesia compared with the isolated forearm technique. *Anaesthesia* 68:502–511
39. Sachs L (1974) *Angewandte Statistik*. 4. Aufl. Springer-Verlag, Berlin / Heidelberg / New York
40. Saklad M (1941) Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 2:281–284
41. Schmidt GN, Bischoff P (2006) EEG-Monoparameter In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.) *Überwachung der Narkosetiefe- Grundlagen und klinische Praxis*. 2. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S 39–47
42. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Hellstern A, Teuber O, Schulte am Esch J (2004) Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology* 101:1283–1290
43. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Issleib M, Voigt M, Schulte am Esch J (2003) ARX-derived auditory evoked potential index and bispectral index during the induction of anesthesia with propofol and remifentanil. *Anesth Analg* 97:139–144
44. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Lanckenau G, Hilbert M, Schulte am Esch J (2004) Comparative evaluation of Narcotrend, Bispectral Index, and classical electroencephalographic variables during induction, maintenance, and emergence of a propofol/remifentanil anesthesia. *Anesth Analg* 98:1346–1353
45. Schneider G, Gelb AW, Schmeller B, Tschakert R, Kochs E (2003) Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices--bispectral index and patient state index. *Br J Anaesth* 91:329–335

46. Schneider G, Wagner K, Reeker W, Hänel F, Werner C, Kochs E (2002) Bispectral Index (BIS) may not predict awareness reaction to intubation in surgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 14:7–11
47. Schultz B, Büttner NA, Schönberg G, Bezler C, Schultz A (2006) EEG-gestützte Narkoseüberwachung: Untersuchung hinsichtlich einer EEG-adaptierten Propofoldosierung. *Klin Neurophysiol* 37:1–5
48. Schultz B, Grouven U, Bokelmann B (2006) Technische Voraussetzungen In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.) *Überwachung der Narkosetiefe- Grundlagen und klinische Praxis*. 2. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S 27–38
49. Schwender D, Weninger E, Dauderer M, Klasing S, Pöppel E, Peter K (1995) Anesthesia with increasing doses of sufentanil and midlatency auditory evoked potentials in humans. *Anesth Analg* 80:499–505
50. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, Domino KB (2004) The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg* 99:833–839
51. SigmaStat for Windows Version 3 -B (2010) Kruskal-Wallis analysis of variance on ranks, Mann-Whitney rank sum test. SystatSoftware, Inc.
52. Smith WD, Dutton RC, Smith NT (1996) Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 84:38–51
53. Struys M, Versichelen L, Byttebier G, Mortier E, Moerman A, Rolly G (1998) Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. *Anaesthesia* 53:4–12
54. Struys MMRF, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJE, Mestach C, Mortier EP (2002) Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 96:803–816
55. Wilhelm W (2006) Einführung In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.) *Überwachung der Narkosetiefe- Grundlagen und klinische Praxis*. 2. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S 3–4
56. Zschoke S (2006) Entstehung des EEG: Das normale EEG und pathologische Befunde In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.) *Überwachung der Narkosetiefe- Grundlagen und klinische Praxis*. 2. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S 5–26

13 Dank

Ich danke herzlich allen, die mich bei meiner Promotion unterstützt haben.

Herrn PD Dr. med. Frank Weber, damals Oberarzt an der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Regensburg, danke ich für die Konzeption der Studie und der Grundzüge der statistischen Auswertung sowie für die Diskussion über inhaltliche Fragen.

Herrn Dr. med. Christopher Prasser, Oberarzt an der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Regensburg, danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie und dafür, dass er stets ein offenes Ohr für meine Fragen hatte. Zusätzlich danke ich ihm, dass er meine Begeisterung für das Fach Anästhesiologie verstärkt und mir die grundlegenden Fertigkeiten in diesem Fachgebiet vermittelt hat.

Nicht unerwähnt lassen möchte ich die zahlreichen Patienten, die bereit waren, an der Studie teilzunehmen. Ohne deren Mitwirkung wäre die Studie nicht möglich gewesen. Auch Ihnen gilt mein Dank.

Herrn Professor Dr. med. Stefan Kleinschmidt, Chefarzt der Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie an der BG Klinik Ludwigshafen und außerplanmäßiger Professor an der Universität des Saarlandes, danke ich für die hilfreichen Diskussionen über die verschiedenen Aspekte der Untersuchungen und der Ergebnisse. Ich danke ihm auch sehr dafür, dass er sich des Themas angenommen hat und bereit war, die Arbeit zu begutachten.