

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
(Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**KORRELATION DES SURGICAL STRESS INDEX (SSI) UND DES
ANALGESIA NOCICEPTION INDEX (ANI) MIT SEITENDIFFERENZEN
DES BILATERALEN BISPEKTRALEN INDEX (BIS X4)**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
SARAH REBEKKA LÖCHNER
aus **Sigmaringen**

Kiel 2016

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Berthold Bein
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Norbert Frey
Tag der mündlichen Prüfung:	09.11.2017
Zum Druck genehmigt, Kiel den	28.08.2017

gez.: Prof. Dr. med. Johann Roider
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis I

Abkürzungsverzeichnis III

1 Einleitung 5

2 Material 10

2.1 Geräte 10

3 Methoden 14

3.1 Grundlagen 14

3.1.1 Elektroenzephalogramm (EEG) - Grundlagen 14

3.1.2 Bispektraler Index (BIS) 15

3.1.3 Surgical Stress Index (SSI) 17

3.1.4 Analgesia Nociception Index (ANI) 18

3.2 Patienten 19

3.3 Studienaufbau 20

3.3.1 Patientenvorbereitung 20

3.3.2 Durchführung 20

3.3.2.1 Allgemeinanästhesie 20

3.3.2.2 Datenerhebung 21

3.4 Auswertung 23

3.4.1 Datenauswertung 23

3.4.2 Statistische Auswertung 23

4 Ergebnisse 25

4.1 Demographische Daten 25

4.2 SSI, ANI und Seitendifferenzen des BIS während der Narkose 27

4.3 Korrelationsanalyse von Seitendifferenzen des BIS mit SSI und ANI 29

4.4 Seitendifferenzen des BIS 30

4.4.1 Häufigkeitsverteilung der Seitendifferenzen des BIS 30

4.4.2	Hemisphären-Dominanz der Seitendifferenzen des BIS	33
4.4.3	Zunahme der Seitendifferenzen des BIS während der Narkoseeinleitung	37
5	Diskussion	38
5.1	Ergebnisaufzählung	38
5.2	Ergebnisdiskussion	38
5.1.1	Steuerung der Narkose	38
5.1.2	Messung der Analgesiequalität	39
5.1.3	Messung der Narkosetiefe	39
5.1.4	Seitenunterschiede des BIS	39
5.1.5	Spezifische Unterschiede der Gehirnhemisphärenaktivität in Schlaf und Narkose	41
5.1.6	Physiologische Ursachen für hemisphärenspezifisches EEG in Schlaf und Narkose	42
5.1.7	Wechselwirkung zwischen seitenspezifischer Gehirnaktivität und Aktivität des vegetativen Nervensystems	43
5.1.8	Mögliche Ursachen für eine fehlende Korrelation von Seitenunterschieden des BIS mit SSI und ANI	44
5.1.9	Altersabhängigkeit von klinisch relevanten BIS-Differenzen	44
5.3	Limitationen	45
5.4	Schlussfolgerung	46
6	Zusammenfassung	47
7	Literaturverzeichnis	49
8	Danksagung	55
9	Lebenslauf	56

Abkürzungsverzeichnis

ANI	Analgesia Nociception Index
ASA	American Society of Anesthesiologists
bds.	beidseitig
BIS	Bispektraler Index
BMI	Body Mass Index (entspricht KMI)
BSR	Burst Suppression Ratio
bzw.	beziehungsweise
Ca	Carcinom
dBIS	Seitendifferenz des beidseits gemessenen bispektralen Index
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
<i>et al.</i>	<i>et alii/aliae</i> (lat.: und andere)
FDA	Food and Drug Administration
FFT	Fast-Fourier-Transformation
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
HBI	<i>heart beat interval</i> (engl.: Herzschlagintervall)
HF	Herzfrequenz
Hz	Hertz
IASP	International Association for the Study of Pain
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht

KMI	Körpermasseindex
L	Links
MW	Mittelwert
mbar	Millibar
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl
NIBP	<i>non-invasive blood pressure</i> (nichtinvasiv gemessener Blutdruck)
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PPGA	photoplethysmographische Pulswellenamplitude
R	Rechts
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
SD	Standardabweichung
SQI	Signalqualitätsindex
SSI	Surgical Stress Index
TCI	zielgerichtete Infusion (Target Controlled Infusion)
TIVA	total intravenöse Anästhesie
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Eine Narkose oder Allgemeinanästhesie besteht aus den Komponenten Hypnose (Bewusstseinsverlust), Amnesie (Erinnerungslosigkeit), Analgesie (Schmerzfreiheit) und Muskelrelaxation (Muskelerschlaffung) (Abb. 1; Antognini & Carstens 2002, Guignard 2006). Grundlage der modernen Allgemeinanästhesie sind Monitoring und Steuerung dieser Teilkomponenten. Früher (ab 1923) wurden die Guedel-Stadien, eine klinische Einteilung der Narkosetiefe unter Berücksichtigung von Reflexen, Bewegungen, dem Muskeltonus, der Pupillenweite und der Atmung der Patienten, zur Abschätzung der Narkosetiefe während Mononarkosen mit Ether verwendet (Keys 1975, Mast & Schilling 2013).

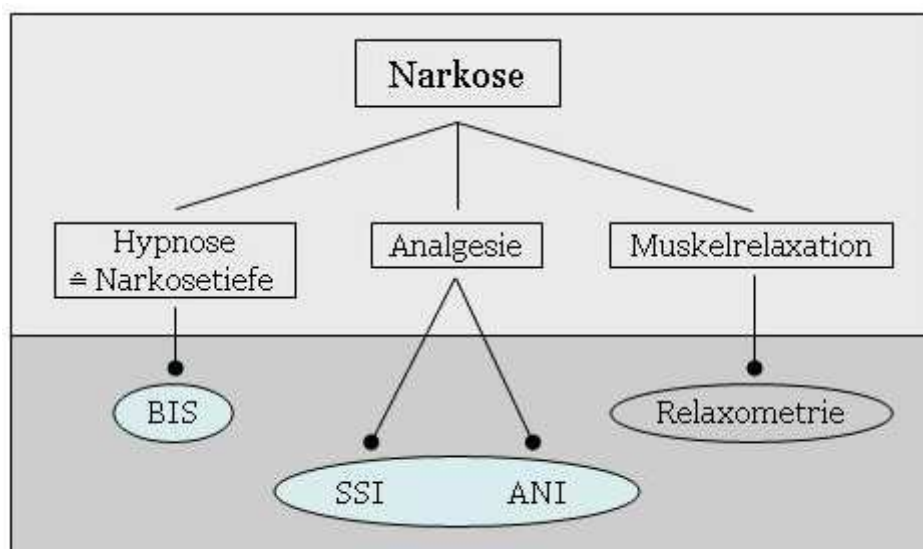


Abbildung 1: Schematische Darstellung von Narkosekomponenten und der Messmethoden zu ihrer Quantifizierung. (SSI = Surgical Stress Index, ANI = Analgesia Nociception Index, BIS = bispektraler Index, Relaxometrie = Neuromuskuläres Monitoring).

Der Begriff Narkosetiefe wird für die quantitative Beurteilung des Bewusstseinsverlusts bzw. der Hypnose eines Patienten verwendet. Eine genaue Definition der Narkosetiefe existiert nicht (Schmidt *et al.* 2008). Moderne balancierte Anästhesien durch Kombination von Anästhetika mit Opioiden und Muskelrelaxanzien können nicht an Hand der Guedel-Stadien beurteilt werden. Auch die heute zur Abschätzung der Teilkomponenten der Narkosetiefe verwendeten klinischen Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck, Pupillenweite und Pupillenreaktion, Schwitzen, Tränensekretion und Abwehr- und Reflexbewegung (z.B. Husten und

Pressen) sind keine sicheren Messmethoden zur Beurteilung ausreichender Narkosetiefe. Zum Beispiel kann die Einnahme von Betablockern einen reaktiven Herzfrequenzanstieg durch schmerzhafte Reize verhindern und dadurch eine vermeintlich ausreichende Analgesie vortäuschen (Schmidt *et al.* 2008). Deshalb wurden Monitore zur Quantifizierung von Analgesie und Narkosetiefe an Hand messbarer physiologischer Parameter entwickelt. Der aus prozessierten EEG-Daten berechnete bispektrale Index (BIS) ist eine weit verbreitete Messmethode zur Überwachung der Narkosetiefe während Allgemeinanästhesie (Guignard *et al.* 2000). Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern zeigt der bispektrale Index eine gute Korrelation mit der klinisch beurteilten Narkosetiefe und der Propofolkonzentration (Rigouzzo *et al.* 2008). Außerdem korreliert der BIS mit modifizierten Sedierungsscores für die Sedierung mit Midazolam, Isofluran und Sevofluran (Rigouzzo *et al.* 2008, Glass *et al.* 1997, Liu *et al.* 1996, Liu *et al.* 1997). Seit 1992 ist ein Monitor zur Messung des BIS verfügbar und seit 1996 durch die amerikanische „Food and Drug Administration“ (FDA) zur Messung der Narkosetiefe zugelassen (Klimkait 2009). Durch zwei prospektive Studien konnte 2004 gezeigt werden, dass die Anwendung des BIS die Inzidenz unerwünschter intraoperativer Wachheit (Awareness) um bis zu 80 % reduzieren kann (Ekman *et al.* 2004, Myles *et al.* 2004). Im selben Jahr erfolgte die Zulassung des BIS als zusätzliche Messmethode zur Reduktion von Awareness durch die FDA (Johansen 2006). Die Ermittlung des BIS erfolgt nichtinvasiv innerhalb von einigen Minuten aus dem frontalen EEG, im Allgemeinen einer Gehirnhemisphäre. Der BIS wird durch einen bisher unveröffentlichten Algorithmus berechnet und kann Werte von 0 (EEG-Nulllinie) bis 100 (Wachzustand) annehmen. BIS-Werte zwischen 45 und 60 entsprechen einer adäquaten Narkose (Yeganeh *et al.* 2010, Wilhelm *et al.* 2006). Der BIS wird allgemein aus dem frontalen EEG nur einer Gehirnhemisphäre abgeleitet, da bisher davon ausgegangen wurde, dass beide Gehirnhemisphären in Narkose eine identische Aktivität aufweisen und daher kein Unterschied zwischen dem BIS beider Hemisphären besteht (Fudickar *et al.* 2011).

In der Tierwelt, unter anderem bei Delfinen, Pelzrobben und Vögeln, sind Unterschiede der elektrischen Aktivität beider Gehirnhemisphären während des Schlafes bekannt. So haben Delfine ein typisches Schlaf-EEG in einer Gehirnhemisphäre, während die andere Gehirnhemisphäre ein mit Wachheit zu

vereinbarendes EEG-Muster aufweist (Mukhametov, 1987). Diese interhemisphärischen Unterschiede konnten bei Delfinen auch durch beidseitige Messung des BIS beobachtet werden (Howard *et al.* 2006). Pelzrobben zeigen insbesondere während des Schlafes im Wasser ein mit Delfinen vergleichbares Schlafmuster mit EEG-Unterschieden der Gehirnhemisphären. Während des Schlafes an Land hingegen ist in beiden Gehirnhemisphären ein Schlaf-EEG mit unterschiedlichen Schlafstadien in den Hemisphären nachweisbar (Lyamin & Kosenko, *et al.* 2008). Bei Menschen konnten durch beidseitige Untersuchungen des BIS ähnliche Seitenunterschiede der Hemisphären-Aktivität in Sedierung und Narkose beschrieben werden. So sind bei Erwachsenen und Kindern auf Intensivstationen bei BIS-Messungen zur Bestimmung der Sedierungstiefe, Seitenunterschiede des BIS zu beobachten (Bryan *et al.* 2004, Fromm *et al.* 2008). Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Fudickar *et al.* (2011) zur Messung von Seitenunterschieden des BIS zeigte die mögliche klinische Relevanz von BIS-Seitenunterschieden bei verminderter Narkosetiefe während der Allgemeinanästhesie. Eine technische Limitation dieser Studie war, dass noch kein Monitor zur simultanen bilateralen Ableitung des BIS zur Verfügung stand und deshalb mit zwei BIS-Monitoren für die einseitige Messung des BIS gearbeitet werden musste. Außerdem schloss die Untersuchung die Narkoseeinleitung nicht ein. Zur Berücksichtigung des Phänomens der BIS-Seitenunterschiede wurde ein erweitertes Monitoringsystem zur simultanen bilateralen Messung des BIS entwickelt (BIS VISTA™-Bilateral-Monitoringsystem, Aspect Medical System, Norwood, MA, USA).

Die Narkosekomponente Muskelrelaxation lässt sich durch neuromuskuläres Monitoring mittels Akzeleromyografie messen. Durch einen Nervenstimulator erfolgt über zwei Klebeelektroden eine periphere Nervenstimulation, meist des Nervus ulnaris, am Handgelenk. Die darauffolgende Kontraktionsantwort des entsprechenden Muskels, im Falle der Nervus ulnaris Stimulation des Musculus adductor pollicis am Daumenballen, erlaubt eine Beurteilung der Tiefe der neuromuskulären Blockade. Dadurch kann die Dosierung der Muskelrelaxanzien entsprechend dem Bedarf des Patienten angepasst werden. Dabei zählt die Train-of-Four-Stimulation (TOF) zu den am weitesten verbreiteten Methoden zur Überwachung der neuromuskulären Blockade. Hierbei werden hintereinander vier Reize mit einer Frequenz von 2 Hz abgegeben und die Anzahl sowie das Ausmaß (Amplitude) der Reizantwort beurteilt.

Bei vollständiger Muskelrelaxation ist keine Reizantwort vorhanden. Das Verhältnis des Ausmaßes der vierten zur ersten Muskelzuckung ergibt den TOF-Quotienten. Mithilfe der Akzeleromyografie ist eine objektive Messung des TOF-Quotienten durch Umwandlung der gemessenen Beschleunigung der Daumenbewegung in Zahlenwerte von 0-1 möglich. Die Extubation wird ab einem TOF-Quotienten von 0,9, bei dem eine ausreichende Erholung der Muskelkraft anzunehmen ist, empfohlen (Nauheimer & Geldner 2008, Mast & Schilling 2013).

Zur Beurteilung der Narkosekomponente Analgesie (Schmerzfreiheit) gibt es im klinischen Alltag bis heute noch kein etabliertes Monitoringsystem. Hierzu werden derzeit vegetative Reaktionen wie Schwitzen, Tränenfluss, Tachykardie, Hypertonie und somatische Reaktionen wie Bewegungen herangezogen, wobei die Abgrenzung zu Symptomen mangelnder Hypnose oft unmöglich ist (Guignard 2006, Gruenewald *et al.* 2013).

Schmerz zählt zu den unangenehmsten Empfindungen des Menschen. So sind bereits im Mutterleib Stressreaktionen des Feten auf schädigende schmerzhafte Stimuli nachweisbar (Guignard 2006). Während Schmerz nach Definition der „Internationalen Association for the Study of Pain“ (IASP) „ein unangenehmes subjektives Sinnes- oder Gefühlserlebnis ist, das mit direkt gewebeschädigenden oder potentiell gewebeschädigenden Ereignissen einhergeht oder als solche beschrieben wird“ (Loeser & Treede 2008), beschreibt der Begriff „Nozizeption“ die objektiv beobachtbare Aufnahme und Verarbeitung schädigender Reize durch das Nervensystem (Loeser & Treede 2008). Die Nozizeption ist demnach von der bewussten Wahrnehmung des Patienten unabhängig beurteilbar und findet somit auch während des Bewusstseinsverlustes in Allgemeinanästhesie als neuronale Reaktion auf chirurgische Stimuli statt. Prinzipiell können also durch Messung der Nozizeption schmerzhafte Reize auch in Narkose gemessen werden. Die Aktivierung des Sympathikus durch nozizeptive Stimuli führt zu klinischen Symptomen wie Schwitzen, aber auch zu messbaren hämodynamischen Reaktionen wie Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz (Guignard 2006, Desborough 2000). Die Zunahme der Sympathikusaktivität durch nozizeptive Stimulation lässt sich mit dem Surgical Stress Index (SSI) messen (SSI Monitor Datex-Ohmeda S/5™, GE-Healthcare, Helsinki, Finland). Der SSI wird aus Parametern einer von einem Finger nichtinvasiv plethysmographisch abgeleiteten Pulskurve berechnet (Huiku *et al.* 2007). In mehreren

Studien konnte ein guter Zusammenhang des SSI mit intraoperativen schmerzhaften Stimuli und Analgetikakonzentrationen gezeigt werden (Ahonen *et al.* 2007, Struys *et al.* 2007, Mustola *et al.* 2010, Gruenewald *et al.* 2009). Während eine Erhöhung der Opioiddosis oder eine geringe Intensität nozizeptiver Reize zu einer Abnahme des SSI führen, folgt auf einen starken nozizeptiven Stimulus oder eine Reduktion der Opioidkonzentration eine Zunahme des SSI. Der SSI lässt sich daher zur Abschätzung des Gleichgewichts zwischen nozizeptivem Reiz und antinozizeptiven Maßnahmen, der sogenannten nozizeptiven-antinozizeptiven Balance heranziehen (Huiku *et al.* 2007).

Ein anderer Parameter zur Messung der Balance zwischen Nozizeption und Antinozizeption ist der Analgesia Nociception Index (ANI) (PhysioDoloris™ Monitor von Moloris Medical Systems SAS, Lille, Frankreich). Er ist eine nichtinvasive Messmethode zur kontinuierlichen Ableitung der parasympathischen Aktivität und wird aus der Herzfrequenzvariabilität berechnet. Die Applikation schmerzhafter Stimuli durch tetanische Reize über dem Handgelenk führt während Narkosen mit Propofol und Remifentanil zu entsprechenden Veränderungen des ANI. (Gruenewald *et al.* 2013, Jeanne *et al.* 2012). SSI und ANI könnten geeignete Methoden zur Messung der Narkosekomponente Analgesie darstellen.

Bisher ist ungeklärt, ob mangelnde Analgesie in Narkose Seitenunterschiede des BIS verursachen kann. Zur Klärung dieses Einflusses soll in der vorliegenden Studie untersucht werden, ob der Surgical Stress Index (SSI) und der Analgesia Nociception Index (ANI) in Narkose mit Seitendifferenzen des BIS korrelieren. Außerdem soll die bisher nur mit zwei BIS-Monitoren für die einseitige Messung des BIS und nicht während Narkoseeinleitung untersuchte Inzidenz von Seitendifferenzen des BIS mit dem BIS VISTA™-Bilateral-Monitorsystem während der gesamten Allgemeinanästhesie festgestellt werden.

2 Material

Die im klinischen Alltag routinemäßig verwendeten Geräte, Medikamente und andere Materialien sind von der folgenden gesonderten Auflistung ausgeschlossen.

2.1 Geräte

Messung des BIS: BIS VISTA™-Bilateral-Monitoringsystem (Aspect Medical Systems, Norwood, MA, USA) mit BISx™4 (Vorverstärker und Prozessor der EEG-Signale), PIC-4 (Patienten-Anschlusskabel) und selbstpräparierenden BIS™ Bilateral-Sensoren (Covidien, Mansfield, MA, USA; Abb. 2 und 3).



Abbildung 2: BIS VISTA™-Bilateral-Monitoringsystem mit BISx™4 und selbstpräparierendem BIS™ Bilateral-Sensor (Aspect Medical Systems, Norwood, MA, USA).



Abbildung 3: BIS VISTA™-Bilateral-Monitoring-System (Aspect Medical Systems, Norwood, MA, USA) während Messung unter Allgemeinanästhesie. Oben links im Bildschirm befindet sich die Anzeige des ausgewählten BIS-Wertes („R“ für die rechte und „L“ für die linke Gehirnhälfte). Rechts neben der BIS-Wertanzeige ist der Signalqualitätsindex (SQI) als Balkendiagramm dargestellt (fünf grüne Balken bedeutet eine gute Signalqualität). Der Elektromyogramm-Balken (EMG) zeigt die EMG-Aktivität an. Im kleinen Anzeigebereich oben rechts sind zwei EEG-Kurven, gelb für die Ableitung der linken Gehirnhälfte und blau für die Ableitung der rechten Gehirnhälfte dargestellt. In der unteren Bildschirmhälfte werden, entsprechend den abgeleiteten Gehirnhälften, die Kennzeichnungen „R“ für rechtsseitige BIS-Werte bzw. „L“ für linksseitige BIS-Werte, sowie die entsprechenden Verlaufskurven, gelb für links und blau für rechts, angezeigt.

Messung des SSI: SSI Monitor Datex-Ohmeda S/5™ (GE Healthcare, Helsinki, Finnland) mit Plethysmographie-Fingerclip (Abb. 4).

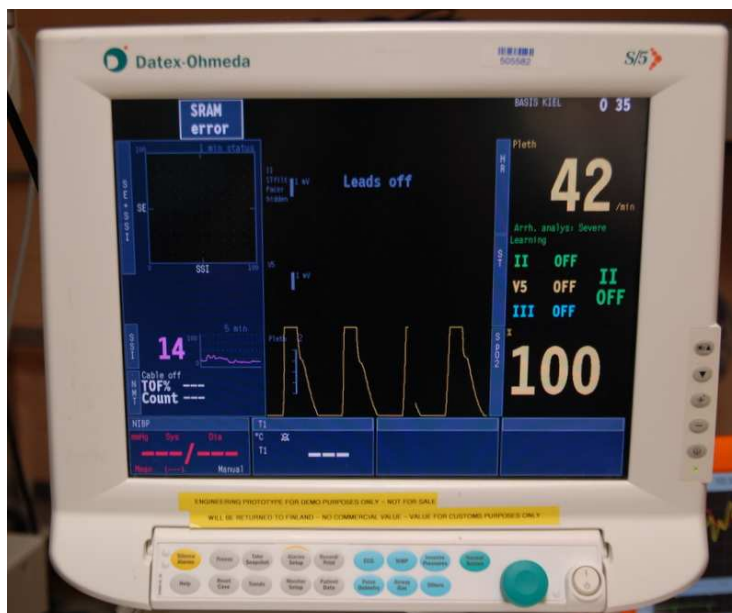


Abbildung 4: SSI Monitor Datex-Ohmeda S/5™ (GE Healthcare, Helsinki, Finnland) während der Messung unter Allgemeinanästhesie. Die Herzfrequenz (Schläge/Minute) und die Sauerstoffsättigung (Prozent) sind am oberen rechten bzw. unteren rechten Bildschirmrand in gelben Ziffern angezeigt. In der Mitte des Bildschirms ist die Plethysmographiekurve dargestellt. Unten links befindet sich die Anzeige des Surgical Stress Index (SSI) in Pink, mit dazugehöriger Trendkurve in einem Bereich von 0 bis 100, dargestellt über fünf Minuten.

Messung des ANI: PhysioDoloris™ Monitor (Metrodoloris Medical Systems SAS, Lille, Frankreich; Abb. 5).

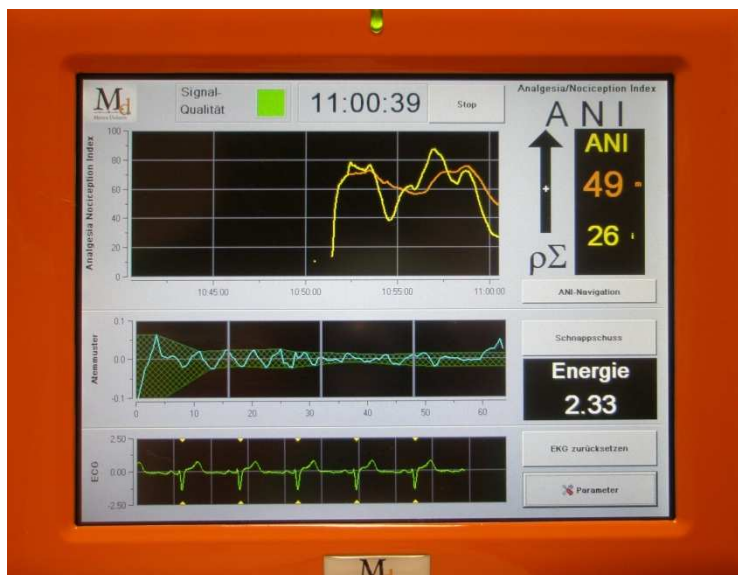


Abbildung 5: PhysioDoloris™-Monitor (Mdoloris Medical Systems SAS, Lille, Frankreich) während der Messung unter Allgemeinanästhesie. Am oberen rechten Bildschirmrand werden in orangener Farbe der mittlere und in gelber Farbe der aktuelle Analgesia Nociception Index (ANI) angezeigt. Links davon befindet sich der entsprechende zeitliche Verlauf der ANI-Werte als orangene bzw. gelbe Kurve. In der Mitte des Bildschirms befindet sich die Anzeige der überwiegend atemabhängigen Variabilität der RR-Intervalle und die von ihrer Hüllkurve eingeschlossene Fläche (je größer die Fläche, desto höher der Parasympathikotonus und umgekehrt). Im unteren Teil des Bildschirms ist das vom EKG-Monitor übertragene EKG-Signal dargestellt.

3 Methoden

3.1 Grundlagen

3.1.1 Elektroenzephalogramm (EEG) - Grundlagen

Das Elektroenzephalogramm wurde erstmals 1929 von dem Psychiater Hans Berger beschrieben (Tudor *et al.* 2005). Es basiert auf der Tatsache, dass neuronale Erregung mit elektrischer Aktivität des Gehirns einhergeht, welche mittels Elektroden an der Kopfhaut gemessen werden kann (Fudickar *et al.* 2007).

Durch den Einfluss erregender und hemmender Synapsen kommt es zu lokalen Membranpolaritätsänderungen, die zur Entstehung von Dipolen an senkrecht zur Hirnrinde stehenden Pyramidenzellen führen. Die Summe dieser Dipole lässt sich mithilfe von Elektroden über der Kopfhaut als Potentialschwankung ableiten (Rampil 1998). Auf diese Weise sind neuronale Aktivitäten der Hirnrinde direkt erfassbar. Die Erregung subkortikaler Hirnregionen kann demgegenüber nur indirekt ermittelt werden. Dies gelingt dadurch, dass tiefer gelegene Hirnregionen über Assoziationsbahnen einen modulierenden Einfluss auf die Hirnrinde nehmen. Aus diesen veränderten Erregungspotenzialen lässt sich auf die Aktivität der subkortikalen Hirnregionen schließen.

Während konventionelle EEG-Geräte zur Registrierung 12 oder 24 Kanäle verwenden, werden in der Anästhesie EEG-Monitore mit reduzierter Kanalzahl eingesetzt, die das EEG automatisch auswerten. Aus den Roh-EEG-Daten wird ein einzelner Zahlenwert als Maß für die Narkosetiefe berechnet. Die Auswertung des EEGs erfolgt unter anderem durch Fast-Fourier-Transformation (FFT), einer Spektralanalyse des EEGs. Sie beruht auf dem Prinzip, dass sich ein EEG-Abschnitt als eine Reihe von Sinus- und Kosinusschwingungen verschiedener Wellenlänge und Amplitude darstellen lässt. Die Frequenzen dieser Schwingungen werden zur Beschreibung des EEGs in die vier Frequenzbereiche delta (0,5 - 4 Hz), theta (4 - 8 Hz), alpha (8 - 13 Hz) und beta (13 - 30 Hz) eingeteilt (Wilhelm *et al.* 2006, Wallenborn 2012). Alphawellen dominieren bei Personen im entspannten Wachzustand mit geschlossenen Augen. Das Öffnen der Augen führt zu einer Alpha-Blockade und zum Auftreten hochfrequenter Betawellen (Schmidt & Lang 2007). Dieser Betarhythmus tritt

ebenfalls unter leichter Sedierung, z.B. durch die Gabe von Anästhetika, auf (Wilhelm *et al.* 2006). Mit zunehmendem Anästhesieeffekt lösen langsamere Frequenzen im Theta- und Deltawellenbereich, die den langsamen EEG-Wellen im physiologischen Tiefschlaf ähneln, die Betawellen im EEG ab (Murphy *et al.* 2011). Eine weitere Narkosevertiefung führt bis zum Nulllinien-EEG. Wird dieses isoelektrische EEG von kurzen EEG-Aktivitätsphasen durchbrochen, so wird es als Burst-Suppression-EEG bezeichnet (Wallenborn 2012).

3.1.2 Bispektraler Index (BIS)

Der bispektrale Index ist ein aus EEG-Daten abgeleiteter Wert zur Messung der Narkosetiefe. Er wurde von der Firma Aspect Medical Systems entwickelt und gilt derzeit als der am besten untersuchte EEG-Index (Kelley 2010, Wallenborn 2012). Der genaue Algorithmus zur Berechnung des BIS ist unveröffentlicht. Der BIS wird aus den EEG-Aufzeichnungen der letzten 15 bis 30 Sekunden errechnet und sekundlich aktualisiert (Johansen 2006, Rampil 1998, Kelley 2010, Wilhelm *et al.* 2006). Die Berechnung des BIS-Einzelwertes erfolgt, nachdem das digitalisierte EEG-Signal verschiedene Filter zur Artefakterkennung durchlaufen hat und die Fast-Fourier-Transformation durchgeführt wurde. Danach erfolgt eine Gewichtung der spektralen und bispektralen Parameter des BIS (Wilhelm *et al.* 2006). Die optimale Gewichtung dieser Parameter basiert auf einer großen Datenbank abgeleiteter EEGs, die im Verlauf von 1500 Anästhesien mit den dazugehörigen Verhaltensskalen bei unterschiedlichen Narkosestadien erstellt wurde (Rampil 1998). Der BIS-Index wird als dimensionslose Zahl von 0 (EEG-Nulllinie) bis 100 (wach) dargestellt und entsprechend der unterschiedlichen Bewusstseinszustände in Stadien eingeteilt (Abb. 6; Johansen 2006). Zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Narkose während Operationen werden BIS-Werte zwischen 45 und 60 beschrieben (Yeganeh *et al.* 2010, Johansen, Sebel & Sigl 2000, Johansen & Sebel 2000). Im Bereich tiefer Narkose mit BIS-Werten von 0 bis 30 wird der BIS-Wert allein durch die Höhe der „Burst Suppression Ratio“ (BSR) beeinflusst. Die „Burst Suppression“ ist durch den Wechsel niedrigamplitudiger bis isoelektrischer EEG-Muster (Suppression) mit hochfrequenter EEG-Aktivität (Burst) gekennzeichnet (Bruhn *et al.* 2000, Rampil 1998, Wilhelm *et al.* 2006).

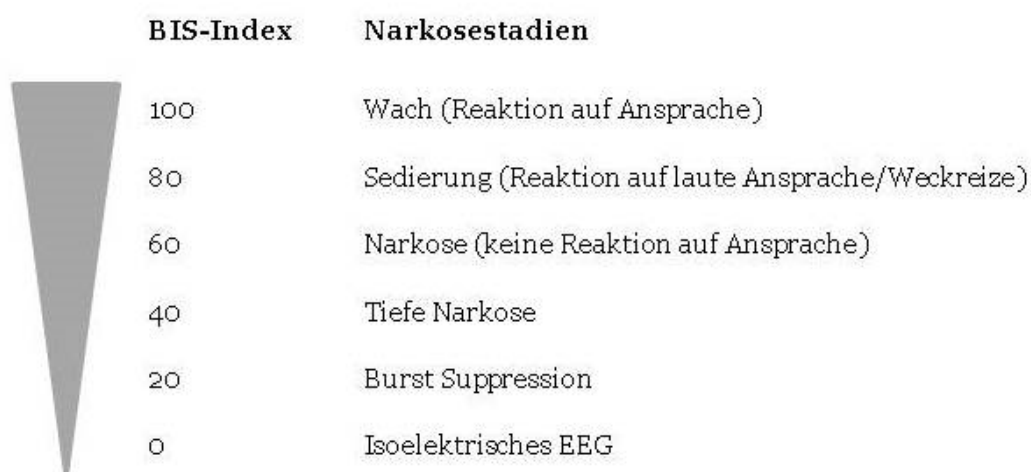


Abbildung 6: Narkosestadieneinteilung des BIS-Index (modifiziert nach Kelley 2010).

Beim BIS-Monitor erfolgt die Roh-EEG-Ableitung frontotemporal kontinuierlich über eine spezielle selbstpräparierende Klebelektrode (BIS-Sensor).

In der vorliegenden Studie wurde das BIS Bilateral-Monitorssystem zur Aufzeichnung von vier EEG-Kanälen (je zwei EEG-Kanäle pro Gehirnhälfte) mit jeweils einem BIS™ Bilateral-Sensor pro Patient zum Einmalgebrauch verwendet. Zu diesem Zweck wurde die Haut auf der Stirn und an der Schläfe mit einer alkoholischen Desinfektionslösung (Kodan® Tinktur forte) entfettet und der Sensor entsprechend der Anleitung der Herstellerfirma angebracht (Abb. 7).



Abbildung 7: Beispielhafte Positionierung des BIS™ Bilateral-Sensors zur simultanen, bilateralen Messung des BIS während der Allgemeinanästhesie.

Die Ableitung des EEGs erfolgt bilateral bipolar zwischen jeweils einer Elektrode an der Stirn (RE bzw. LE) und je einer Elektrode an der Schläfe, lateral der Augenwinkel. Entsprechend der jeweils abgeleiteten Gehirnhälfte wird die Kennzeichnung „R“ (rechts) bzw. „L“ (links) über den BIS-Werten auf dem Display angezeigt (Abb. 3). Ein vom BIS VISTA-Monitor-System errechneter Signalqualitätsindex (SQI) dient der Einschätzung der Qualität des EEG-Signals. Er basiert auf Impedanz- und Artefaktmessungen und reicht von 0 bis 100 %. Ein adäquater Signalqualitätsindex liegt zwischen 80 und 100 %. Neben dem SQI dient die simultane Erfassung des okulär abgeleiteten Elektromyogramms (EMG) als zusätzlicher Signalqualitätsindikator (Abb. 3). Bei schlechter Signalqualität wird der entsprechende BIS-Wert auf dem Display nicht angezeigt (De Deyne *et al.* 1998; BIS VISTA™ Monitoring System Operating Manual 2008).

3.1.3 Surgical Stress Index (SSI)

Der SSI ist ein Index zur Quantifizierung sympathischer Aktivität als Reaktion auf schmerzhafte Reize. Er wird aus Parametern einer von einem Finger nichtinvasiv plethysmographisch abgeleiteten Pulskurve unter Berücksichtigung der kardialen und vasokonstriktorischen Wirkung des Sympathikus berechnet (Ledowski *et al.* 2009, GE Healthcare Quick Guide Surgical Pleth Index 2009). In mehreren Studien konnte ein guter Zusammenhang des SSI mit schmerzhaften Stimuli und analgetischer Medikation gezeigt werden (Huiku *et al.* 2007, Ahonen *et al.* 2007, Struys *et al.* 2007, Mustola *et al.* 2010, Gruenewald *et al.* 2009). Während eine Erhöhung der Remifentanilkonzentration oder eine Verminderung nozizeptiver Stimuli zur Abnahme des SSI führen, ziehen die Verstärkung nozizeptiver Stimuli und die Reduktion der Analgetikadosis eine SSI-Zunahme nach sich (Huiku *et al.* 2007). Der SSI basiert auf einem Zweivariablen-Modell, in welches die normierte Pulswellenamplitude ($PPGA_{norm}$) und das normierte Herzschlagintervall (HBI_{norm}) unterschiedlich gewichtet eingehen:

$$SSI = 100 - (0,7 * PPGA_{norm} + 0,3 * HBI_{norm})$$

Das angewendete Normierungsverfahren wird von der Firma und in Publikationen nicht näher erläutert.

Der SSI nimmt Werte zwischen 0 und 100 an, wobei 0 einem niedrigen Stress-Level

und 100 einem hohen Stress-Level entspricht. Ein Wert von 50 korrespondiert mit einem mittleren Stress-Level (Huiku *et al.* 2007).

Die Ableitung der Plethysmographie-Kurve erfolgte in dieser Studie über einen Plethysmographie-Fingerclip an Zeige-, Mittel- oder Ringfinger der rechten oder linken Hand des Patienten. Die Kurvendaten werden kontinuierlich ausgewertet und auf dem Display des SSI-Monitors angezeigt (Abb. 4).

3.1.4 Analgesia Nociception Index (ANI)

Der ANI ist eine nichtinvasive Messmethode zur kontinuierlichen Berechnung der parasympathischen Aktivität. Er wurde 2010 von der Firma MetroDoloris™ entwickelt (Jeanne *et al.* 2011). In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, dass schmerzhafte Stimuli durch tetanische Reize, die über dem Handgelenk appliziert werden, zu Veränderungen des ANI führen (Gruenewald *et al.* 2013). Jeder Atemzyklus, ob spontan oder maschinell, führt zu einer temporären inspiratorischen parasympathischen Inhibition. Diese Veränderungen der parasympathischen Aktivität wirken direkt am Sinusknoten des Herzens. Dort führen sie während der Inspiration zu einer Zunahme und während der Expiration zu einer Abnahme der Herzfrequenz. Die Abhängigkeit der Herzfrequenz von der Atmung wird auch als Respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) bezeichnet. Ist ein Patient schmerzfrei, so hat er eine hohe parasympathische Aktivität und damit eine starke RSA. Die RSA zeigt sich im EKG, in Folge eines jeden Atemzyklus, als leichter Anstieg der Herzfrequenz und führt in Abhängigkeit von diesem zu einer Verkürzung des Zeitintervalls zwischen zwei R-Zacken (RR-Intervall). Während der Expiration verlängert sich das RR-Intervall wieder. Diese periodische Verkürzung und Verlängerung des RR-Intervalls in Inspiration und Expiration wird auf dem ANI-Monitordisplay über einen Zeitraum von 64 Sekunden graphisch dargestellt (Abb. 5). Dazu wird die Differenz der relativen Verlängerung oder Verkürzung der RR-Intervalle von ihrem Mittelwert in diesem Zeitraum berechnet, ihr Betrag bestimmt, auf einer Skala zwischen -0,1 und +0,1 normiert und in Abhängigkeit von der Zeit angezeigt. Die Fläche zwischen den Kurven, die die relativen Maxima und Minima der Kurve der so bezüglich ihres Mittelwerts normierten RR-Intervalle in einem 64-Sekunden-Intervall verbinden, ist ein Maß für die Variabilität der RR-Intervalle und damit der Herzfrequenzvariabilität, welches weitgehend von der Atemfrequenz

abhängig ist. Je größer die Fläche ist, desto größer ist auch die Variabilität. Hat ein Patient Schmerzen, kommt es zur Reduktion des Parasympathikotonus und stärkeren Aktivierung des Sympathikus. Der Herzfrequenzanstieg während der Inspiration ist dann weniger ausgeprägt und die Herzfrequenzvariabilität nimmt ab, da der gegenüber dem Ausgangswert bereits reduzierte Parasympathikotonus relativ weniger durch die Inspiration reduziert werden kann. Das Maß der parasympathischen Aktivität entspricht der atemabhängigen Herzfrequenzvariabilität und wird wie beschrieben aus der Fläche zwischen den Kurven, die die relativen Maxima und Minima der Kurve der normierten RR-Intervalle verbinden, berechnet (Abb. 5). Die parasympathische Aktivität ist umso höher, je größer diese Fläche ist und umso niedriger, je kleiner die Fläche ist.

Vor Auswertung und Darstellung der RR-Intervall-Kurve erfolgen Artefakterkennung und -entfernung und Filterung zum Ausschluss von Frequenzanteilen außerhalb des von der Respiration überwiegend verursachten Bereichs zwischen 0,15 und 0,5 Hz. Der ANI ist definiert als der Quotient aus der Fläche zwischen den beschriebenen Kurven zwischen den Maxima und Minima und dem maximal möglichen Flächeninhalt innerhalb des Bereichs von $\pm 0,1$ und 64 s multipliziert mit 100. Ein ANI-Wert von 0 bedeutet eine geringe parasympathische Aktivität und damit ein hohes Stress-Level. ANI-Werte von 100 bedeuten eine hohe parasympathische Aktivität und damit ein niedriges Stress-Level. Liegen die ANI-Werte zwischen 50 und 70, wird eine adäquate Analgesie angenommen (Gruenewald *et al.* 2013, A.N.I., Interpretation der ANI-Parameter 2014).

In der vorliegenden Studie wurde das EKG-Signal zur Berechnung des ANI von dem routinemäßig verwendeten EKG-Monitor (Datex-Ohmeda S/5™ Anästhesie-Monitor; GE Healthcare, Helsinki, Finnland) auf den ANI-Monitor (PhysioDoloris™ Monitor; Metrodoloris Medical Systems SAS; Lille, Frankreich) über ein Interface-Kabel (Metrodoloris Medical Systems SAS; Lille, Frankreich) übertragen (Jeanne *et al.* 2009, PhysioDoloris Monitor™ ANI Bedienungsanleitung 2013, A.N.I., Interpretation der ANI-Parameter 2014).

3.2 Patienten

Nach Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel wurden 80 Patienten mit Indikation

zur Operation in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, in diese prospektive Beobachtungsstudie eingeschlossen. Einschlusskriterien waren ein Alter von über 18 Jahren, ein Body-Maß-Index (BMI) zwischen 20 und 28 kg/m², ein ASA-Status (American Society of Anesthesiologists) zur Abschätzung des Narkoserisikos von I bis III und die Indikation zum elektiven Eingriff in Allgemeinanästhesie in der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit Notfalloperationen, Patienten mit fehlendem kardialen Sinusrhythmus, mit Diabetes mellitus, mit chronischen Schmerzen, mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems und Patienten mit Betablockern in ihrer Dauermedikation.

3.3 Studienaufbau

3.3.1 Patientenvorbereitung

Die anxiolytische Prämedikation der nüchternen Patienten erfolgte stationär, etwa eine halbe Stunde präoperativ mit 3,75-7,5 mg Midazolam (Dormicum®) oral. Vor Narkoseeinleitung wurde eine Venenverweilkanüle in einer peripheren Vene platziert. Zum Kreislauf- und Atemmonitoring wurden EKG, Pulsoxymetrie und nichtinvasive Blutdruckmessung angeschlossen. Der BIS wurde nach dem Aufkleben der dazugehörigen selbstpräparierenden Einmalelektrode, der SSI nach dem Anlegen des Fingerclips, der ANI nach Verbinden des ANI-Monitors mit dem Narkoseüberwachungsmonitor, kontinuierlich gemessen. Vor Narkosebeginn wurden die Ausgangswerte aller Messwerte handschriftlich in einem Datenerhebungsbogen notiert.

3.3.2 Durchführung

3.3.2.1 Allgemeinanästhesie

Die Narkoseeinleitung erfolgte unverändert zur klinischen Routine nach 3 bis 5 minütiger Präoxygenierung mit 100 % Sauerstoff, durch intravenöse Infusion von Remifentanil (0,3 µg/kg KG/min) und Propofol als Target Controlled Infusion (TCI, 4 µg/ml) via Spritzpumpe unter kontinuierlicher Überwachung von EKG,

Blutdruck und Pulsoxymetrie. Nach Bewusstseinsverlust und erfolgreicher Maskenbeatmung erhielten die Patienten zur Muskelrelaxation Rocuronium (0,6 mg/kg KG) oder bei sehr kurzen Eingriffen Succinylcholin (1,0 mg/kg KG) intravenös. Nach vollständigem Wirkeintritt des Muskelrelaxans wurde die endotracheale Intubation durchgeführt und der Tubus nach Lagekontrolle mittels Kapnometrie und Auskultation fixiert. Anschließend wurden die Patienten an das Narkosegerät (Datex-Ohmeda S/5™ Anästhesie-Monitor; GE Healthcare, Helsinki, Finnland) angeschlossen und druckkontrolliert maschinell beatmet. Normoventilation wurde mit einer endexpiratorischen CO₂-Konzentration von 35 - 40 mmHg durchgeführt. Die Beatmung erfolgte mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO₂) von 0,3, einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 5 - 10 mbar, einem maximalen Beatmungsdruck von 15 - 25 mbar und einer Atemfrequenz von 12 - 16/min.

Während der Operation wurde die Narkose als total intravenöse Anästhesie (TIVA) durch kontinuierliche Infusion von Remifentanyl (0,2 - 0,5 µg/kg KG/min) und Propofol (TCI, 1,8 - 2,5 µg/ml) aufrechterhalten. Kurz vor Beendigung der Operation erhielten die Patienten eine intravenöse Injektion von 1 g Paracetamol (Perfalgan®) oder von 1 g Metamizol (Novalgin®).

Mit dem Ende der Operation (bei Hautnaht) wurde die Zufuhr von Remifentanyl und Propofol gestoppt. Die Patienten wurden nach Erfüllen der Kriterien zur Extubation unter endotrachealer Absaugung extubiert. Extubationskriterien waren gezielte Reaktionen der Patienten auf Ansprache oder Reize durch Öffnen der Augen und Befolgen von einfachen Aufforderungen und ausreichende Spontanatmung.

3.3.2.2 Datenerhebung

Der Beobachtungszeitraum der Studie umfasste die Zeit von der Übernahme des Patienten im Narkoseeinleitungsraum bis zur Entlassung des Patienten in den Aufwachraum. Während dieses Beobachtungszeitraums wurden Herzfrequenz (HF), nichtinvasiver Blutdruck (NIBP), Surgical Stress Index (SSI), bispektraler Index (BIS) simultan bilateral und der Analgesia Nociception Index (ANI) kontinuierlich gemessen und in festgelegten Intervallen dokumentiert.

Die Narkoseeinleitung wurde als der Zeitraum von kurz vor Beginn der Anästhetikazufuhr bis eine Minute nach Intubation definiert. In diesem Zeitraum

wurden alle Parameter in einminütigen Abständen notiert. Bei Eintritt der Bewusstlosigkeit, definiert als Toleranz der Maskenbeatmung ohne Bewegung und bei Intubation, wurden ebenfalls alle Parameter dokumentiert. Während der Narkose (Phase tiefer Narkose) bis zum Beginn der Narkoseausleitung erfolgte die Dokumentation aller Parameter in Intervallen von fünf Minuten. Die Auswertung der intraoperativen Daten beschränkte sich allerdings auf die ersten 60 Operations-Minuten, da die meisten Operationen noch bis zu diesem Zeitpunkt andauerten und dadurch die Erfassung möglichst vieler Patientendaten möglich war. Die Narkoseausleitung begann mit Beendigung der Zufuhr der Anästhetika. Während dieser Phase wurden die Werte in Intervallen von einer Minute aufgezeichnet. Das erste Augenöffnen des Patienten, die erste Befolgung von Aufforderungen sowie der Extubationszeitpunkt wurden ebenfalls dokumentiert. Die minütliche Aufzeichnung der Variablen erfolgte noch bis zur Verlegung des Patienten in den Aufwachraum und damit dem Beobachtungsende. Vor der Verlegung wurden die Elektroden für die Messung des BIS entfernt und der Plethysmographie-Fingerclip zur Erfassung des SSI abgenommen.

3.4 Auswertung

3.4.1 Datenauswertung

Als relevante BIS-Differenz (dBIS) wurde jede Differenz zwischen dem links abgeleiteten BIS (BIS L) und dem rechts abgeleiteten BIS (BIS R) definiert, die sich von 0 unterschied. Diese Definition der BIS-Differenzen folgte der Angabe der Firma Covidien (NIRS/BIS Clinical Specialist Medical Care Solutions Covidien Deutschland GmbH; Neustadt an der Donau), dass das BIS-Gerät keinerlei Messungenauigkeiten habe und Veränderungen der angezeigten Werte ausschließlich auf die elektrische Hirnaktivität des Patienten zurückzuführen seien. Da der BIS-Monitor jedoch nur auf ganze Zahlen gerundete Werte anzeigt, konnten in der Praxis nur Differenzen des BIS ≥ 1 (dBIS ≥ 1) identifiziert und ausgewertet werden.

Seitenunterschiede von 5 und mehr wurden als klinisch relevante BIS-Differenzen (dBIS ≥ 5) definiert. Diese Definition basiert auf vorangegangenen Studien an einem ähnlichen Kollektiv während stabiler Narkose (steady state) und entspricht 10 % des Mittelwerts der gemessenen absoluten BIS-Werte (Fudickar *et al.* 2009, Fudickar *et al.* 2011). Weil in unserer Studie auch während der Narkoseeinleitung gemessen wurde, erwarteten wir deutlich abweichende Messwerte (Wachheit bis tiefe Narkose) im Vergleich zur stabilen Narkose. Um zu verhindern, dass bei der Definition einer prozentualen Abweichung von 10 % zwischen den beiden Gehirnhemisphären als klinisch relevant, bei niedrigem BIS in tiefer Narkose absolut niedrigere BIS-Differenzen benötigt würden, als in leichter Sedierung oder im Wachzustand mit hohem BIS, wurde in unserer Studie anstelle einer prozentualen Differenz die absolute Differenz von 5 als klinisch relevant definiert.

3.4.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit den kommerziell erhältlichen Programmen SPSS Statistics (Version 22, IBM Corporation, USA), GraphPad Prism (Version 6, GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA), Stata 11 (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp. LP) und Excel (Microsoft Office 2007, Microsoft, Redmond, USA). Die Ergebnisse der statistischen

Auswertung werden als Absolutwerte oder Mittelwerte mit Standardabweichung ($MW \pm SD$) angegeben. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant definiert.

Die Signifikanz der Korrelation von SSI und ANI mit Seitendifferenzen im BIS wurde mit dem Wachstumskurvenmodell als Mehrebenenmodell (Gelman & Hill 2006, Hox 2010, Snijders & Bosker 2011) sowie mit der Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson und der Spearman-Rang-Korrelation mit Bonferroni-Korrektur für multiples Testen berechnet. Unterschiede in der Häufigkeit von BIS-Differenzen und zwischen der Anzahl von Patienten mit einseitig höheren BIS-Differenzen zu verschiedenen Messzeitpunkten wurden explorativ mit Fisher`s-Exact-Test ohne Korrektur für multiples Testen ermittelt. Unterschiede in der Zunahme der mittleren BIS-Differenzen während der Narkoseeinleitung wurden explorativ mittels Friedman-Test und Wilcoxon-Rang-Test ohne Korrektur für multiples Testen untersucht. Die Signifikanz von Unterschieden zwischen Patienten mit klinisch relevanten BIS-Differenzen und Patienten ohne klinisch relevante BIS-Differenzen in Bezug auf Größe, Gewicht und Alter während der verschiedenen Narkosephasen wurde explorativ durch ungepaarten t-Test ohne Korrektur für multiples Testen ermittelt.

Die Berechnung der zur Durchführung dieser Studie benötigten Patientenzahlen erfolgte mithilfe der Poweranalyse. Bei einem α -Fehler von $< 0,05$ mit einer Power von 80 % ergab sich für unsere Studie eine benötigte Gruppengröße von 64 Patienten. Diese erlaubt den Nachweis einer Pearson Korrelation mit einem $r > 0,3$ (Faul *et al.* 2007).

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

In diese Studie wurden 80 erwachsene Patienten, die eine Operation im Hals-Nasen-Ohren-Bereich unter Allgemeinanästhesie erhielten, eingeschlossen. Diese 80 Patienten entsprechen dem Patientenkollektiv der Doktorarbeit zur „Korrelation von ANI, SSI und klinischen Zeichen mangelnder Analgesie“ von L. Mattuschka. Aufgrund von nicht verwertbaren Datensätzen wurden neun Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden folglich die Daten von 71 Patienten ausgewertet. Es traten keine operativen oder anästhesiologischen Komplikationen auf, die einen Abbruch der Datenerhebung erforderlich gemacht hätten. Von den 71 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 39 männlich und 32 weiblich. Das Alter der Patienten lag zwischen 18 und 84 Jahren ($47,5 \pm 17,4$). Die demographischen Daten sind in Tabelle 1 dargestellt. Die entsprechenden operativen Eingriffe der Studienpatienten sind gesondert in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 1: Demographische Daten

Alter (Jahre)	47,5 ± 17,4
Größe (cm)	171,9 ± 9,2
Gewicht (kg)	72,3 ± 10,7
Body-Mass-Index (kg/m ²)	24,4 ± 2,4
Männer / Frauen (n)	39 / 32
ASA (I / II / III)	21 / 28 / 9
OP-Seite (rechts / Mitte / links / bds.)	18 / 21 / 12 / 18
Operationsdauer (min)	127,6 ± 70,4

Demographische Daten (Mittelwert ± Standardabweichung, n = absolute Anzahl, Operationsdauer = Zeit vom Beginn der Anästhetikazufuhr bis zur Extubation in Minuten).

Tabelle 2: Operative Eingriffe

Operativer Eingriff	Anzahl (n)
Tympanoplastik	10
Septorhinoplastik / Turbinektomie	9
Tumoroperation	9
Operation der Nasennebenhöhlen	7
Cochleaimplantat	6
Diagnostische Eingriffe	5
Tonsillektomie	5
Tumornachresektion	4
Halszysten- / Fistelexstirpation	3
Kieferhöhlen- / Siebbeineingriff	2
Stapes-Plastik	2
Gehörgangsexostosenabtragung	2
Laser-Ablation	2
Dacryzistorhinostomie	1
Parotidektomie	1
Mastoidektomie	1
Nasenkorrektur	1
Stimmlippeneingriff	1

Operative Eingriffe (n = Anzahl der Fälle in absoluten Zahlen)

4.2 SSI, ANI und Seitendifferenzen des BIS während der Narkose

Während der Narkoseeinleitung erfolgte die Aufzeichnung von SSI, ANI und BIS minütlich ab dem Beginn der Narkosemittelgabe und zu interindividuell unterschiedlichen, durch besondere Ereignisse oder Maßnahmen definierten Zeitpunkten wie Eintritt der Bewusstlosigkeit oder Intubation. Die Zeit vom Beginn der Anästhetikazufuhr bis zum Verlust des Bewusstseins variierte zwischen den einzelnen Patienten. Die Anzahl der Patientendaten an den verschiedenen Messzeitpunkten vor Bewusstseinsverlust ist daher unterschiedlich groß (n = 69 bei einer Minute nach Narkosebeginn, n = 54 bei zwei Minuten nach Narkosebeginn). Die Messergebnisse drei, vier und fünf Minuten nach Narkosebeginn wurden wegen der geringen Anzahl an Daten aus der weiteren Analyse ausgeschlossen (n = 19 bei drei Minuten nach Narkosebeginn, n = 11 bei vier Minuten nach Narkosebeginn, n = 3 bei fünf Minuten nach Narkosebeginn). Die Patienten waren im Mittel nach 2 Minuten bewusstlos. Die Mittelwerte von SSI, ANI, BIS und BIS-Differenzen ($\text{dBIS} \geq 1$) sowie der BIS-Differenzen ($\text{dBIS} \geq 5$) während der Narkoseeinleitung sind in Tabelle 3 dargestellt.

In der 10. Minute tiefer Narkose, d.h. während stabiler Narkose (steady state), betragen die Mittelwerte von SSI $31,3 \pm 15,2$ von ANI $67,1 \pm 20,7$, von BIS-Differenzen ($\text{dBIS} \geq 1$) $4,3 \pm 3,4$ und von BIS-Differenzen ($\text{dBIS} \geq 5$) $7,5 \pm 2,7$. Während der Narkoseausleitung variierte die Zeit von der Beendigung der Anästhetikazufuhr bis zum Augenöffnen der Patienten. Ähnlich der Narkoseeinleitung war deshalb auch die Anzahl der Daten an den verschiedenen Messzeitpunkten unterschiedlich groß (drei Minuten vor dem Augenöffnen n = 33, zwei Minuten vor dem Augenöffnen n = 26 und eine Minute vor dem Augenöffnen n = 35). Aus diesem Grund wurden noch weiter zurück liegende Messzeitpunkte nicht berücksichtigt. SSI, ANI, BIS, BIS-Differenzen ($\text{dBIS} \geq 1$) und BIS-Differenzen ($\text{dBIS} \geq 5$) während der Narkoseausleitung sind in Tabelle 4a und 4b zusammengefasst.

Tabelle 3: SSI, ANI, BIS und dBIS während der Narkoseeinleitung

	Vor Narkose	1. min Narkose	2. min Narkose	bewusstlos	Intubation	Intubation + 1 min
SSI	62,5 ± 17,7	60,4 ± 18,9	55,0 ± 18,3	38,7 ± 17,0	32,7 ± 15,3	40,7 ± 15,8
ANI	64,0 ± 18,3	64,8 ± 16,4	61,6 ± 16,0	48,3 ± 19,8	52,2 ± 19,5	36,8 ± 16,6
BIS L	92,8 ± 6,1	91,4 ± 8,8	81,9 ± 14,9	54,0 ± 15,0	39,4 ± 12,3	39,3 ± 12,7
BIS R	92,2 ± 6,8	90,9 ± 8,8	80,7 ± 16,7	56,0 ± 14,2	39,9 ± 13,4	39,8 ± 13,6
dBIS ≥1	2,5 ± 2,7	2,5 ± 3,8	4,0 ± 6,1	5,7 ± 7,0	4,2 ± 4,6	3,5 ± 3,4
dBIS ≥5	6,9 ± 2,1 (n=14)	9,8 ± 5,3 (n=10)	10,8 ± 7,7 (n=16)	11,8 ± 8,7 (n=26)	8,7 ± 4,7 (n=26)	8,2 ± 2,8 (n=18)

SSI, ANI, BIS und dBIS während der Narkoseeinleitung (SSI = Surgical Stress Index, ANI = Analgesia Nociception Index, BIS L = bispektraler Index links, BIS R = bispektraler Index rechts, dBIS ≥1 = relevante BIS-Differenz, dBIS ≥5 = klinisch relevante BIS-Differenz; Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung; die Patientenzahlen (n) beziehen sich auf die in derselben Spalte angegebenen dBIS ≥5 Werte).

Tabelle 4a: SSI, ANI, BIS und dBIS während der Narkoseausleitung

	Narkose Ende	Augenöffn. -3 min	Augenöffn. -2 min	Augenöffn. -1 min
SSI	33,3 ± 15,2	37,8 ± 15,2	38,3 ± 16,3	41,8 ± 17,8
ANI	75,7 ± 18,9	73,8 ± 20,2	71,4 ± 22,6	67,7 ± 18,4
BIS L	43,1 ± 10,9	59,2 ± 10,2	59,7 ± 11,8	59,7 ± 9,8
BIS R	44,1 ± 12,6	58,5 ± 12,4	59,9 ± 12,8	59,8 ± 9,5
dBIS ≥1	4,2 ± 4,5	3,4 ± 4,6	3,0 ± 2,9	4,0 ± 3,7
dBIS ≥5	9,3 ± 4,7 (n=19)	10,3 ± 4,4 (n=8)	7,8 ± 1,9 (n=5)	8,1 ± 3,1 (n=13)

SSI, ANI, BIS und dBIS während der Narkoseausleitung (SSI = Surgical Stress Index, ANI = Analgesia Nociception Index, BIS L = bispektraler Index links, BIS R = bispektraler Index rechts, dBIS ≥1 = relevante BIS-Differenz, dBIS ≥5 = klinisch relevante BIS-Differenz, min = Minute, Augenöffn. -3 min / -2 min / -1 min = 3 min / 2 min / 1 min vor dem Augenöffnen; Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung; die Patientenzahlen (n) beziehen sich auf die in derselben Spalte angegebenen dBIS ≥5 Werte).

Tabelle 4b: SSI, ANI, BIS und dBIS Werte während der Narkoseausleitung

	Augenöffn.	Befolg. Aufford.	Extubation	Extubation +1 min
SSI	47,4 ± 20,5	50,9 ± 21,5	59,5 ± 23,3	70,5 ± 17,9
ANI	59,8 ± 20,1	58,3 ± 20,6	52,0 ± 18,9	45,1 ± 19,6
BIS L	66,3 ± 11,7	69,5 ± 12,6	74,7 ± 13,5	82,7 ± 6,8
BIS R	65,8 ± 12,5	69,3 ± 13,5	74,6 ± 13,2	82,7 ± 6,6
dBIS ≥1	4,7 ± 4,8	4,8 ± 5,2	3,7 ± 4,4	3,1 ± 3,4
dBIS ≥5	9,4 ± 4,2 (n=27)	9,6 ± 5,1 (n=27)	8,4 ± 4,6 (n=23)	7,4 ± 3,1 (n=18)

SSI, ANI, BIS und dBIS während der Narkoseausleitung (SSI = Surgical Stress Index, ANI = Analgesia Nociception Index, BIS L = bispektraler Index links, BIS R = bispektraler Index rechts, dBIS ≥1 = relevante BIS-Differenz, dBIS ≥5 = klinisch relevante BIS-Differenz, min = Minute, Augenöffn. = Augenöffnen, Befolg. Aufford. = Befolgung von einfachen Aufforderungen; Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung; die Patientenzahlen (n) beziehen sich auf die in derselben Spalte angegebenen dBIS ≥5 Werte).

4.3 Korrelationsanalyse von Seitendifferenzen des BIS mit SSI und ANI

Die Untersuchung einer Korrelation von SSI und ANI mit BIS-Differenzen (dBIS ≥1 und dBIS ≥5) erfolgte für den gesamten Beobachtungszeitraum sowie gesondert für die Narkoseeinleitung, für die Phase tiefer Narkose und für die Narkoseausleitung.

Die Korrelation von BIS-Differenzen (dBIS ≥1) mit SSI während der Narkoseeinleitung ($p = 0,964$), während der Phase tiefer Narkose ($p = 0,205$) und während der Narkoseausleitung ($p = 0,190$) war nicht signifikant. Eine Signifikanz der Korrelation von BIS-Differenzen (dBIS ≥1) mit ANI während der drei Narkosephasen konnte ebenfalls nicht festgestellt werden (Narkoseeinleitung: $p = 0,242$; Phase tiefer Narkose: $p = 0,781$; Narkoseausleitung: $p = 0,552$). Über den gesamten Beobachtungszeitraum ergab sich keine signifikante Korrelation von BIS-Differenzen

(dBIS ≥ 1) mit SSI ($p = 0,631$) oder ANI ($p = 0,275$). Die Korrelation von BIS-Differenzen (dBIS ≥ 1) mit SSI und ANI zu den einzelnen Messzeitpunkten während der verschiedenen Narkosephasen zeigte ebenfalls keine Signifikanz ($p > 0,05$). Vergleichbare Ergebnisse ergaben sich auch bei der Korrelation von SSI und ANI mit BIS-Differenzen (dBIS ≥ 5).

4.4 Seitendifferenzen des BIS

4.4.1 Häufigkeitsverteilung der Seitendifferenzen des BIS

BIS-Differenzen von ≥ 1 (dBIS ≥ 1) waren bei allen untersuchten Patienten während jeder der drei Narkosephasen (Narkoseeinleitung, Phase tiefer Narkose, Narkoseausleitung) an mindestens einem Messzeitpunkt nachweisbar. Vor der Narkose hatten 74 % der Patienten, während der Narkoseeinleitung im Mittel über alle Messzeitpunkte 82,9 % \pm 10,9 % der Patienten, während der ersten 60 Minuten tiefer Narkose im Mittel über alle Messzeitpunkte 90,1 % \pm 3,9 % der Patienten und während der Narkoseausleitung im Mittel über alle Messzeitpunkte 82,9 % \pm 8,6 % der Patienten BIS-Differenzen von ≥ 1 . Nach Eintritt der Bewusstlosigkeit hatten mehr Patienten BIS-Differenzen von ≥ 1 als vor der Narkose (dBIS: $n = 68$ (95,8 %), ohne dBIS: $n = 3$ (4,2 %) vs. dBIS: $n = 51$ (73,9 %), ohne dBIS: $n = 18$ (26,1 %), $p = 0,0003$, Abb. 8). An den einzelnen Messzeitpunkten zeigte sich in der Phase tiefer Narkose keine weitere Veränderung bei bleibend hohem Anteil der Patienten mit BIS-Differenzen ≥ 1 von im Mittel 90,1 % \pm 3,9 % (Abb. 9). Während der Narkoseausleitung nahm der Anteil der Patienten mit BIS-Differenzen ≥ 1 von drei Minuten vor dem Augenöffnen bis eine Minute vor dem Augenöffnen zu (dBIS: $n = 23$ ($\hat{=}$ 69,7 %), ohne dBIS: $n = 10$ ($\hat{=}$ 30,3 %) vs. dBIS: $n = 33$ ($\hat{=}$ 94,3 %), ohne dBIS: $n = 2$ ($\hat{=}$ 5,7 %), $p = 0,01$). Im Vergleich zu einer Minute vor dem Augenöffnen nahm der Anteil der Patienten mit BIS-Differenzen von ≥ 1 eine Minute nach der Extubation wieder ab (dBIS: $n = 33$ ($\hat{=}$ 94,3 %), ohne dBIS: $n = 2$ ($\hat{=}$ 5,7 %) vs. dBIS: $n = 48$ ($\hat{=}$ 78,7 %), ohne dBIS: $n = 13$ ($\hat{=}$ 21,3 %), $p = 0,04$; Abb. 10). BIS-Differenzen (dBIS ≥ 5) waren bei allen untersuchten Patienten, über den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet, zu mindestens einem Messzeitpunkt nachweisbar. Unterschiede bezüglich der Anzahl der Patienten mit BIS-Differenzen (dBIS ≥ 5) ergaben sich hinsichtlich der verschiedenen Narkosephasen. Während des gesamten Zeitraums der Narkoseeinleitung hatten 60

der 71 Patienten zu mindestens einem der Messzeitpunkte eine BIS-Differenz von ≥ 5 . Vor der Narkose hatten 14 von 69 Patienten ($\cong 20,3\%$) klinisch relevante BIS-Differenzen. Die mittlere Anzahl der Patienten, die zu den einzelnen Messzeitpunkten während der Narkoseeinleitung klinisch relevante BIS-Differenzen aufwiesen, betrug $19,2 \pm 6,8$ ($\cong 28,7\% \pm 9,1\%$). In der gesamten Phase tiefer Narkose, d.h. während der ersten 60 Operations-Minuten, waren klinisch relevante BIS-Differenzen bei 57 von 71 Patienten mindestens zu einem Messzeitpunkt nachweisbar. Während dieser Phase lag bei 13 Messzeitpunkten jeweils im Abstand von 5 Minuten die mittlere Anzahl der klinisch relevanten BIS-Differenzen bei $15,7 \pm 4,5$. Dies entsprach einem mittleren prozentualen Anteil von $25\% \pm 5,2\%$. In der Narkoseausleitung waren zu mindestens einem Messzeitpunkt klinisch relevante BIS-Differenzen bei 54 von 68 Patienten zu beobachten. Die mittlere Anzahl der Patienten mit klinisch relevanten BIS-Differenzen zu den einzelnen Messzeitpunkten während der Narkoseausleitung betrug $17,5 \pm 8,3$ bzw. $32\% \pm 7,3\%$.

Zwischen den Patienten mit und ohne BIS-Differenzen ($\text{dBIS} \geq 5$) waren in der Narkoseeinleitung und der Phase tiefer Narkose keine Unterschiede bezüglich Größe, Gewicht und Alter nachweisbar. In der Narkoseausleitung konnten in gleicher Weise keine Größen- und Gewichtsunterschiede festgestellt werden. Während der Narkoseausleitung wiesen die Patienten mit BIS-Differenzen von ≥ 5 ($n = 54$) ein höheres Alter als die Patienten ohne BIS-Differenzen von ≥ 5 ($n = 14$) auf ($50,2 \pm 2,3$ Jahre vs. $36,8 \pm 4,2$ Jahre, $p = 0,009$) auf.

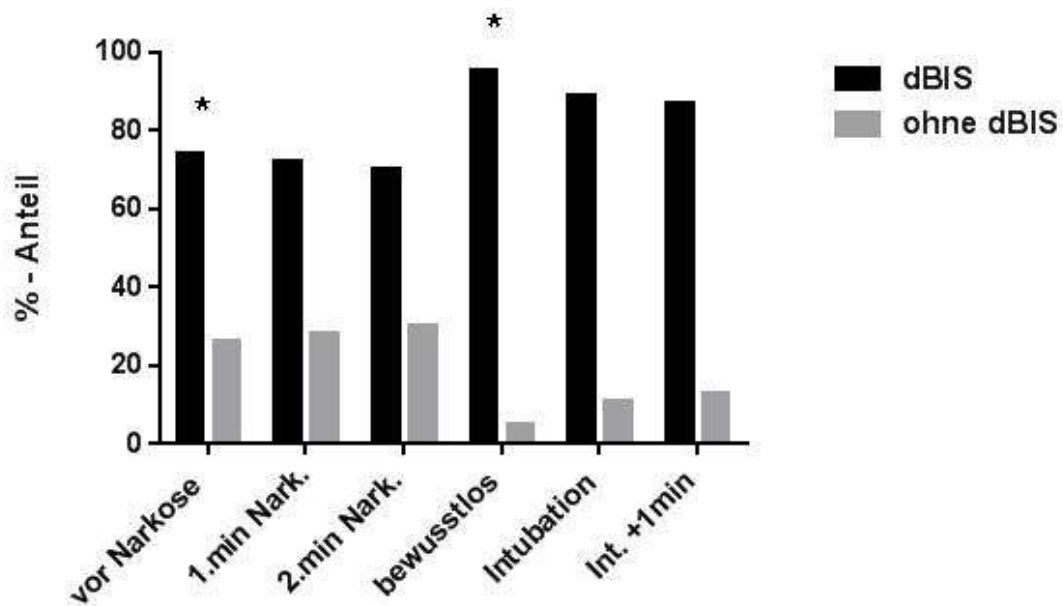


Abbildung 8: Prozentualer Anteil der Patienten mit dBIS ≥ 1 (dBIS) oder ohne dBIS ≥ 1 (ohne dBIS) an der Gesamtzahl aller untersuchten Patienten während der Narkoseeinleitung (* $p = 0,0003$ dBIS: $n = 51$ ($\cong 73,9\%$), ohne dBIS: $n = 18$ ($\cong 26,1\%$) vor Narkose vs. dBIS: $n = 68$ ($\cong 95,8\%$), ohne dBIS: $n = 3$ ($\cong 4,2\%$) bei Bewusstlosigkeit, ohne Bonferroni-Korrektur; dBIS = BIS-Differenz, 1. min / 2. min Nark. = 1. min / 2. min der Narkose, Int. +1 min = 1 min nach Intubation).

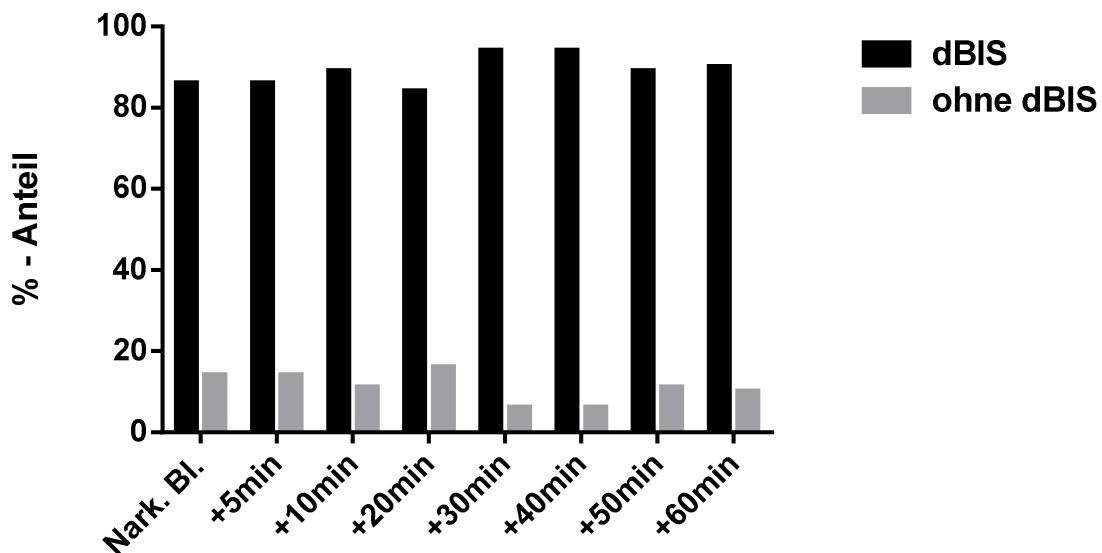


Abbildung 9: Prozentualer Anteil der Patienten mit dBIS ≥ 1 (dBIS) oder ohne dBIS ≥ 1 (ohne dBIS) an der Gesamtzahl aller untersuchten Patienten während der Phase tiefer Narkose (dBIS = BIS-Differenz, Nark. Bl. = Narkose-Baseline = erster Datenerhebungspunkt während der Phase tiefer Narkose).

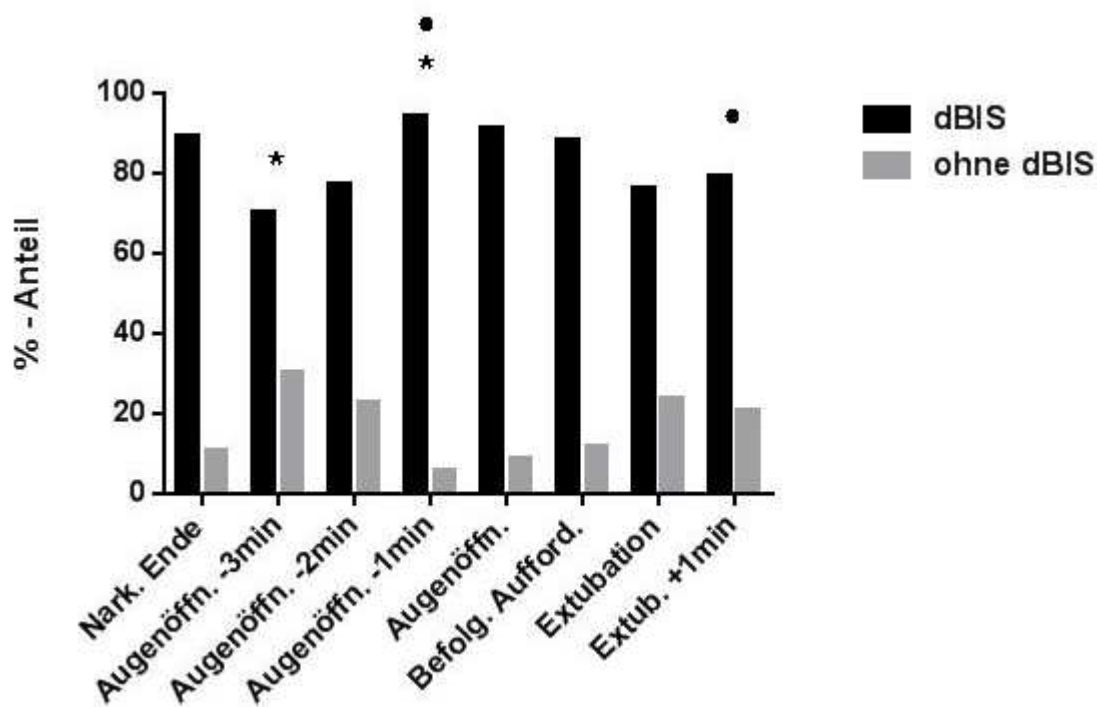


Abbildung 10: Prozentualer Anteil der Patienten mit dBIS ≥ 1 (dBIS) oder ohne dBIS ≥ 1 (ohne dBIS) an der Gesamtzahl aller untersuchten Patienten während der Narkoseausleitung, (* $p = 0,01$ mit / ohne dBIS 3 min vor Augenöffnen vs. mit / ohne dBIS 1 min vor Augenöffnen; • $p = 0,04$ mit / ohne dBIS 1 min vor Augenöffnen vs. mit / ohne dBIS 1 min nach Extubation, ohne Bonferroni-Korrektur; dBIS = BIS-Differenz; min = Minute, Nark. Ende = Narkoseende, Augenöffn. -3 min / -2 min / -1 min = 3 min / 2 min / 1 min vor dem Augenöffnen, Befolg. Aufford. = Befolgung einfacher Aufforderungen, Extub. +1 min = 1 min nach Extubation).

4.4.2 Hemisphären-Dominanz der Seitendifferenzen des BIS

Bei 31 von 51 Patienten (= 61 %) mit BIS-Differenzen von ≥ 1 (dBIS ≥ 1) waren die BIS-Werte vor der Narkose auf der linken Seite höher als auf der rechten Seite. Bei Bewusstlosigkeit zeigte sich ein inverses Verhalten. Zu diesem Zeitpunkt hatten 42 von 68 Patienten (= 62 %) mit BIS-Differenzen rechtsseitig höhere BIS-Werte ($p = 0,0169$, dBIS R: $n = 20$ (= 40 %), dBIS L: $n = 31$ (= 61 %) vor Narkose vs. dBIS R: $n = 42$ (= 62 %) dBIS L: $n = 26$ (= 38 %) bei Bewusstlosigkeit; Abb. 11). Bei der Analyse der BIS-Differenzen von ≥ 5 (dBIS ≥ 5) zeigte sich ein vergleichbarer Sachverhalt. Vor der Narkose waren die BIS-Werte bei 10 von 14 Patienten (= 71 %) mit BIS-Differenzen von ≥ 5 linksseitig höher. Bis zur Bewusstlosigkeit nahm die Anzahl der Patienten mit linksseitig höheren BIS-Werten von 26 auf 8 Patienten (= 31 %) ab. Die Häufigkeit der BIS-Differenzen (dBIS ≥ 5) mit rechtsseitig höheren BIS-Werten ergab ein gegenläufiges Bild. Hier waren bei 4 von 14 Patienten (= 29 %) mit BIS-Differenzen (dBIS ≥ 5) die BIS-Werte vor der Narkose rechtsseitig niedriger und

stiegen bis zu dem Zeitpunkt der Bewusstlosigkeit auf 18 von 26 Patienten (= 69 %) an ($p = 0,0208$ dBIS R ≥ 5 : $n = 4$ (= 29 %), dBIS L ≥ 5 : $n = 10$ (= 71 %) vor Narkose vs. dBIS R ≥ 5 : $n = 18$ (= 69 %) dBIS L ≥ 5 : $n = 8$ (= 31 %) bei Bewusstlosigkeit; Abb. 12). In der Phase tiefer Narkose waren die BIS-Werte im Mittel bei 56 % \pm 4,2 % der Patienten mit BIS-Differenzen von ≥ 1 und bei 59 % \pm 8,3 % der Patienten mit BIS-Differenzen von ≥ 5 , rechtsseitig höher und bei 44 % \pm 4,2 % bzw. 41 % \pm 8,3 % der Patienten linksseitig höher (Abb. 13, Abb. 14). Während der Narkoseausleitung konnten Veränderungen in der Häufigkeit einseitig höherer BIS-Differenzen nicht beobachtet werden.

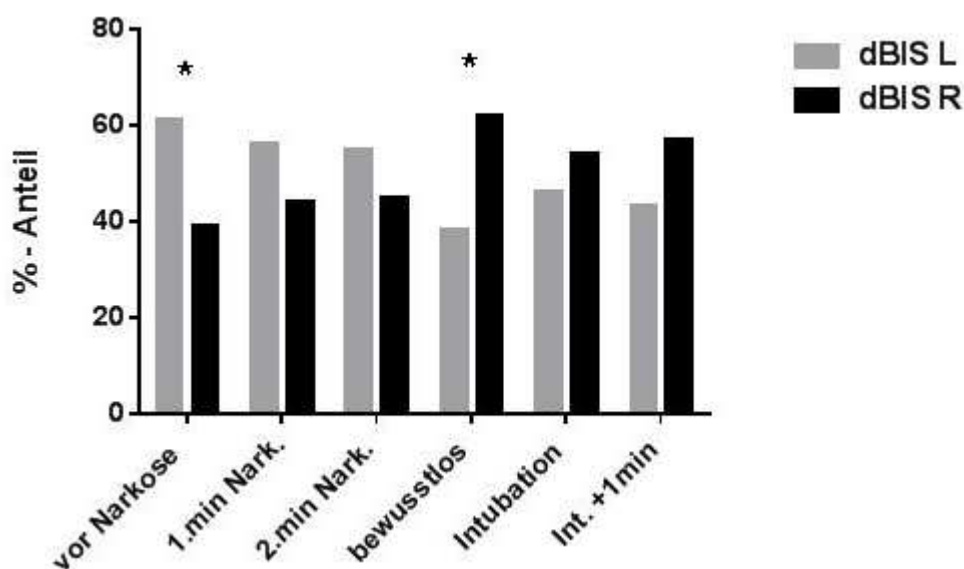


Abbildung 11: Prozentualer Anteil der Patienten mit dBIS L ≥ 1 (dBIS L) oder dBIS R ≥ 1 (dBIS R) an der Gesamtzahl aller Patienten mit dBIS ≥ 1 während der Narkoseeinleitung sowie der Vergleich der einseitig höheren dBIS-Häufigkeiten vor Narkose und zum Zeitpunkt der Bewusstlosigkeit (* $p = 0,0169$ dBIS R: $n = 20$ (= 40 %), dBIS L: $n = 31$ (= 61 %) vor Narkose vs. dBIS R: $n = 42$ (= 62 %) dBIS L: $n = 26$ (= 38 %) bei Bewusstlosigkeit ohne Bonferroni-Korrektur; dBIS L / R = BIS-Differenz links höherer Wert / rechts höherer Wert, 1. min / 2. min Nark. = 1. min / 2. min der Narkose, Int. +1 min = 1 min nach Intubation).

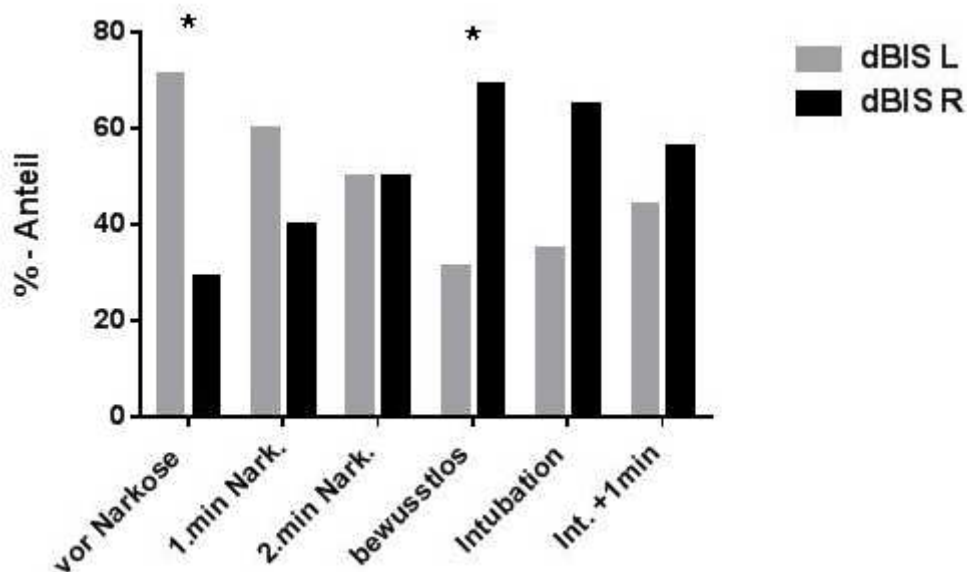


Abbildung 12: Prozentualer Anteil der Patienten mit dBIS L ≥ 5 oder dBIS R ≥ 5 an der Gesamtzahl aller Patienten mit dBIS ≥ 5 während der Narkoseeinleitung sowie der Vergleich der einseitig höheren dBIS-Häufigkeiten vor Narkose und zum Zeitpunkt der Bewusstlosigkeit (* $p = 0,0208$ dBIS R ≥ 5 : $n = 4$ (= 29 %), dBIS L ≥ 5 : $n = 10$ (= 71 %) vor Narkose vs. dBIS R ≥ 5 : $n = 18$ (= 69 %) dBIS L ≥ 5 : $n = 8$ (= 31 %) bei Bewusstlosigkeit ohne Bonferroni-Korrektur; dBIS L / R = BIS-Differenz links höherer Wert / rechts höherer Wert, 1. min / 2. min Nark. = 1. min / 2. min der Narkose, Int. +1 min = 1 min nach Intubation).

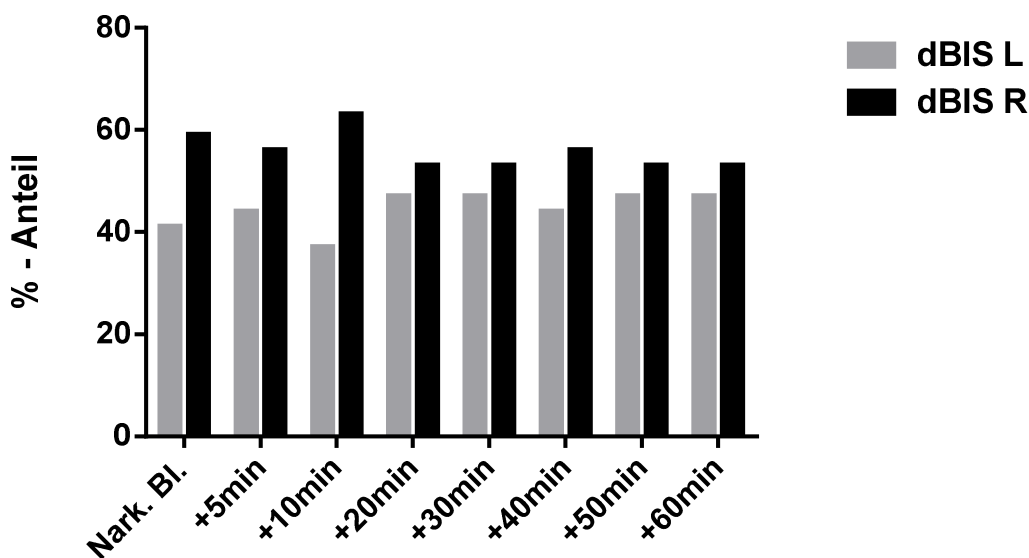


Abbildung 13: Prozentualer Anteil der Patienten mit dBIS L ≥ 1 (dBIS L) oder dBIS R ≥ 1 (dBIS R) an der Gesamtzahl aller Patienten mit dBIS ≥ 1 während der Phase tiefer Narkose (dBIS L / R = BIS-Differenz links höherer Wert / rechts höherer Wert, Nark. Bl. = Narkose-Baseline).

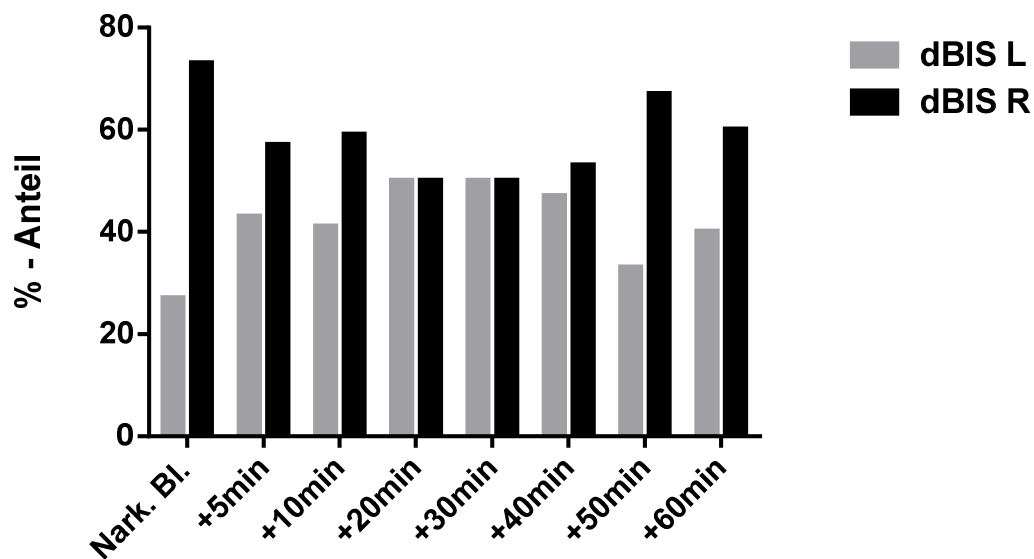


Abbildung 14: Prozentualer Anteil der Patienten mit $\text{dBIS L} \geq 5$ oder $\text{dBIS R} \geq 5$ an der Gesamtzahl aller Patienten mit $\text{dBIS} \geq 5$ während der Phase tiefer Narkose ($\text{dBIS L} / \text{R} = \text{BIS-Differenz links höherer Wert} / \text{rechts höherer Wert}$, Nark. Bl. = Narkose-Baseline).

4.4.3 Zunahme der Seitendifferenzen des BIS während der Narkoseeinleitung

Während der Narkoseeinleitung stiegen die mittleren BIS-Differenzen (dBIS) im Verlauf von $2,5 \pm 2,7$ vor der Narkose auf $5,7 \pm 7,0$ zum Zeitpunkt der Bewusstlosigkeit ($p = 0,0003$) an. Im Folgenden kam es zu einem Abfall der BIS-Differenzen auf $3,0 \pm 3,0$ bis zur Narkose-Baseline, d.h. dem ersten Datenerhebungspunkt während der Phase tiefer Narkose ($p = 0,004$; Tabelle 3; Abb. 15).

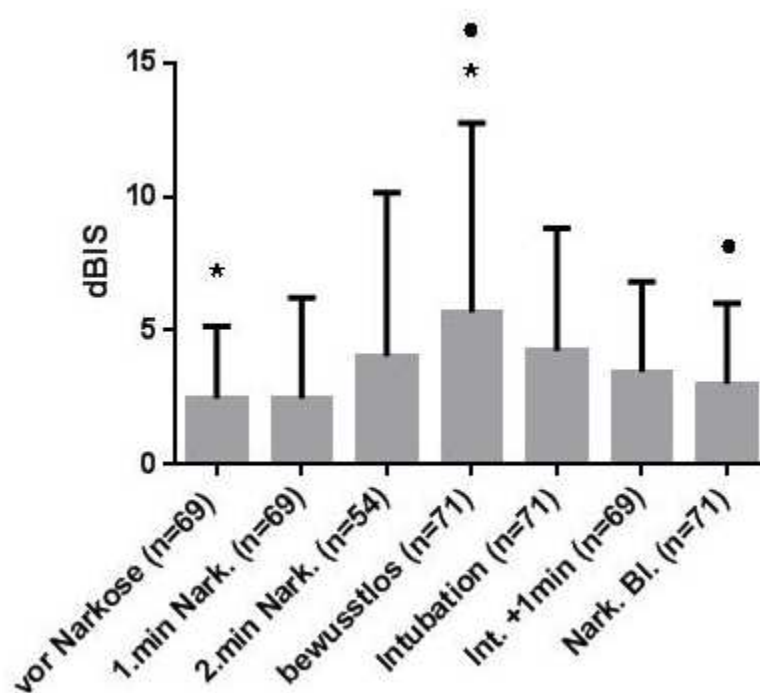


Abbildung 15: Mittlere BIS-Differenzen (dBIS) im Verlauf der Narkoseeinleitung (* $p = 0,0003$ dBIS vor Narkose vs. dBIS bei Bewusstlosigkeit; * $p = 0,004$ dBIS bei Bewusstlosigkeit vs. dBIS Narkose-Baseline ohne Bonferroni-Korrektur; dBIS = BIS-Differenz, 1. min / 2. min Nark. = 1. min / 2. min der Narkose, Int. +1 min = 1 min nach Intubation, Nark. Bl. = Narkose-Baseline).

5 Diskussion

5.1 Ergebnisaufzählung

Die wichtigsten Resultate dieser Studie sind:

1. Eine signifikante Korrelation von Seitendifferenzen des BIS mit dem SSI oder dem ANI konnte nicht nachgewiesen werden.
2. Während der Allgemeinanästhesie waren bei allen Patienten Seitendifferenzen im BIS nachweisbar.
3. Vor Anästhetikazufuhr wiesen 74 % der Patienten BIS-Differenzen auf. 61 % dieser Patienten hatten links einen höheren BIS-Wert als rechts.
4. Bei Eintritt der Bewusstlosigkeit wiesen 96 % der Patienten BIS-Differenzen auf. 62 % dieser Patienten hatten rechts einen höheren BIS-Wert als links.
5. Während der gesamten Narkose war die Anzahl von Patienten mit BIS-Differenzen mit rechtsseitig höheren BIS-Werten größer als die Anzahl der Patienten mit linksseitig höheren BIS-Werten.

5.2 Ergebnisdiskussion

5.1.1 Steuerung der Narkose

Grundlage der modernen Anästhesie ist die gute Steuerbarkeit der Narkose-Komponenten Hypnose, Amnesie, Analgesie und Muskelrelaxation. Dem Monitoring dieser Komponenten kommt dabei eine wichtige Rolle zu. Es ermöglicht eine individuelle Anpassung der Medikamentendosierungen an den Bedarf des Patienten unter Vermeidung von Über- und Unterdosierung. Darüber hinaus trägt Narkosemonitoring zur Verhinderung intraoperativer Wachheit bei und verbessert möglicherweise das postoperative klinische Endergebnis (*Outcome*) (Musizza & Ribaric 2010). Es sind verschiedene Methoden zum Monitoring der Narkose-Komponenten entwickelt worden. Dazu gehören unter anderem die automatische Analyse prozessierter EEG-Daten zur Messung der Narkosetiefe und

die Analyse der Herzfrequenz- und Pulsvariabilität zur Abschätzung der Analgesiequalität (Musizza & Ribaric 2010, Guignard 2006).

5.1.2 Messung der Analgesiequalität

Zwei vor kurzem zur Überwachung der Analgesie entwickelte Methoden sind der ANI und der SSI. In einer Studie von Grünewald *et al.* (2013) zeigten beide Indizes eine gute Korrelation mit der Applikation schmerzhafter Stimuli, welche durch tetanische Reize des Nervus ulnaris am Handgelenk appliziert wurden. Ähnliche Ergebnisse ergaben andere Studien, die eine Korrelation des SSI mit nozizeptiven Stimuli und Analgetikakonzentrationen zeigten (Huiku *et al.* 2007, Ahonen *et al.* 2007, Struys *et al.* 2007, Mustola *et al.* 2010, Gruenewald *et al.* 2009).

5.1.3 Messung der Narkosetiefe

Der aus prozessierten EEG-Daten berechnete BIS wurde 1992 von der Firma Aspect Medical Systems entwickelt und ist seit 1996 durch die FDA zur Beurteilung der Narkosetiefe zugelassen (Klimkait 2009). Er zeigt eine gute Korrelation mit der Dosis verschiedener Anästhetika wie Propofol, Midazolam, Isofluran und Sevofluran (Rigouzzo *et al.* 2008, Glass *et al.* 1997, Liu *et al.* 1996, Liu *et al.* 1997). Seine Eignung zur Messung der Narkosetiefe ist sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern gezeigt worden (Rigouzzo *et al.* 2008).

Die Ableitung des BIS war lange Zeit nur aus dem frontalen EEG einer Gehirnhemisphäre möglich. Erst mit dem neuen BIS VISTA Monitor wurde die simultane bilaterale Messung des BIS ermöglicht (Schmidt *et al.* 2008). Diese Neuerung erlaubt es, Unterschiede der elektrischen Aktivität zwischen den Gehirnhemisphären simultan aufzuzeichnen.

5.1.4 Seitenunterschiede des BIS

In der vorliegenden Studie wurde das BIS VISTA Monitor-System zur Untersuchung von BIS-Seitenunterschieden verwendet. Diese Unterschiede zwischen rechter und linker Gehirnhemisphäre wurden bereits in einer an intensivmedizinisch behandelten Kindern durchgeführten Studie beschrieben. Dort erfolgte die Ableitung des BIS parallel über zwei BIS-Monitorsysteme während einer Stimulation durch

Weckreize in verschiedenen Sedierungstiefen (Froom *et al.* 2008). Auch in einer anderen Studie an 46 Kindern und 42 Erwachsenen während Operationen in der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde konnten Seitenunterschiede des BIS in Allgemeinanästhesie gezeigt werden. Die BIS-Ableitung erfolgte in diesem Fall aus dem frontalen EEG über zwei separate unilaterale Elektroden durch zwei BIS-Monitorsysteme. Seitenunterschiede traten in dieser Studie während der operativen Phase und in der Aufwachphase auf (Fudickar *et al.* 2011).

Die Ergebnisse unserer Studie stimmen mit dieser Beobachtung überein. Allerdings konnten BIS-Differenzen nicht nur während der operativen Phase und der Aufwachphase, sondern auch während der Narkoseeinleitung beobachtet werden. Die Ableitung der BIS-Werte erfolgte über einen BIS-Bilateral-Sensor durch das neue BIS VISTA Monitor-System. Eine deutliche Zunahme des Anteils der Patienten mit BIS-Differenzen an der Gesamtzahl der Patienten war während des Bewusstseinsverlusts zu beobachten. Dies legt ein unterschiedliches Verhalten der Aktivität der Gehirnhemisphären nahe und könnte auf ein unterschiedlich schnelles Einschlafen der Gehirnhemisphären bzw. auf eine verschieden starke Empfindlichkeit der Hemisphären gegenüber Anästhetika zurückzuführen sein.

Unterschiede in der elektrischen Aktivität beider Gehirnhemisphären lassen sich auch unter physiologischen Bedingungen beobachten. Die elektrische Aktivität der beiden Gehirnhemisphären von Delfinen und Pelzrobben zeigt Unterschiede im Schlaf. Delfine haben über einer Gehirnhemisphäre ein unihemisphärisches Schlaf-EEG, während über der anderen Gehirnhemisphäre ein Wach-EEG abgeleitet werden kann. Auch wenn diese interhemisphärisch asymmetrische Schlafform der Delfine eine extreme Variante des Schlafverhaltens darstellt, so kann auch bei Pelzrobben eine ähnliche Beobachtung gemacht werden. Pelzrobben zeigen insbesondere während des Schlafes im Wasser ein mit Cetacea (Waltiere) vergleichbares unihemisphärisches Schlaf-EEG. Während des Schlafes an Land hingegen ist bei Pelzrobben sowie bei anderen Landsäugetieren und Menschen, ein Schlaf-EEG in beiden Gehirnhemisphären mit zeitweise interhemisphärisch unterschiedlichen Schlafstadien, nachweisbar. Das asymmetrische Schlafverhalten ermöglicht es den vorwiegend im Wasser lebenden Tieren während des Schlafes zu schwimmen, aufzutauchen, um Luft zu holen und auf Feinde zu achten (Mukhametov 1987, Lyamin & Kosenko *et al.* 2008, Lyamin & Lapierre *et al.* 2008).

5.1.5 Spezifische Unterschiede der Gehirnhemisphärenaktivität in Schlaf und Narkose

In einer Studie zur Messung von interhemisphärischen Unterschieden des Schlaf-EEGs bei Delfinen durch beidseitige Messung des BIS waren die BIS-Werte häufig linksseitig niedriger als rechtsseitig (Howard *et al.* 2006).

In der bereits zitierten Studie zur Messung von Seitenunterschieden des BIS bei Erwachsenen und Kindern war die Zunahme des BIS während der Narkoseausleitung häufiger zuerst auf der rechten Seite als auf der linken Seite nachweisbar (Fudickar *et al.* 2011). Diese Prädilektion der rechten Gehirnhemisphäre lässt sich auch in der vorliegenden Studie erkennen. So zeigten während der gesamten Narkose mehr Patienten mit relevanten BIS-Differenzen rechtsseitig höhere BIS-Werte als linksseitig. Ein vergleichbares Ergebnis war auch für die klinisch relevanten BIS-Differenzen zu beobachten.

Darüber hinaus zeigte sich, dass mehr Patienten mit BIS-Differenzen vor Anästhetikazufuhr linksseitig höhere BIS-Werte hatten. Bei Bewusstlosigkeit verhielt es sich umgekehrt: Mehr Patienten wiesen rechtsseitig höhere BIS-Werte auf. Unter der Annahme, dass die in diese Studie eingeschlossenen Patienten vorwiegend Rechtshänder waren, kann dieses Phänomen mit der Dominanz der linken Hemisphäre bei Wachheit erklärt werden. Die dominante Hemisphäre wird definitionsgemäß als die Gehirnhälfte bezeichnet, die vorrangig für Verarbeitung, Verständnis und Produktion von Sprache zuständig ist und bei Rechtshändern in der Regel links und bei Linkshändern rechts oder links lokalisiert ist (Trepel 2004, Carmon & Gombos 1970).

Im Gegensatz zu der oben beschriebenen Häufung linksseitig höherer BIS-Werte vor Beginn der Narkose ist mit dem Verlust des Bewusstseins der Patienten mit BIS-Differenzen eine Häufung von rechtsseitig höheren BIS-Werten zu beobachten (Abb. 11 & 12). Dies deckt sich mit der Beobachtung anderer Studien zur Untersuchung der Gehirnhemisphärendominanz während des Schlafes. In diesen Studien wird, durch Verhaltens- und EEG-Untersuchungen, während des Einschlafens eine Umkehr der Aktivität der Hemisphärendominanz von der linken zur rechten Gehirnhemisphäre beschrieben. Es kommt dabei zu einem früheren Einschlafen der linken Gehirnhemisphäre und anschließend zu einer bestehen bleibenden Dominanz

der rechten Gehirnhemisphärenaktivität während des Schlafes (Casagrande *et al.* 2008, Casagrande & Bertini 2008).

5.1.6 Physiologische Ursachen für hemisphärenspezifisches EEG in Schlaf und Narkose

Als Grund für diese beobachteten Seitenunterschiede der Hemisphären-Aktivität kommen morphologische oder physiologische Gegebenheiten in Betracht. Das schnellere Einschlafverhalten und die ausgeprägte Schlaftiefe der linken Gehirnhemisphäre verglichen mit der rechten Gehirnhemisphäre sprechen für einen vermehrten Erholungsbedarf der linken Gehirnhemisphäre während des Schlafes. Dieser kann mit der höheren Aktivität der linken Hemisphäre während des Wachzustandes erklärt werden (Casagrande *et al.* 2008). In der von Howard *et al.* im Jahr 2006 veröffentlichten Untersuchung interhemisphärischer Unterschiede des BIS bei Delfinen zeigte sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen durch die Zufuhr des Anästhetikums Propofol induziertem Schlaf und einer Abnahme der linksseitigen BIS-Werte.

Die Annahme, dass die rechte Hemisphäre während verminderter Vigilanz eine höhere Aktivität und Weckbereitschaft haben könnte als die linke Hemisphäre, wird durch verschiedene Beobachtungen unterstützt. So zeigte die rechte Hemisphäre gegenüber der linken Hemisphäre eine Dominanz in der Aktivierung durch gleichseitig oder kontralateral applizierte visuelle warnende Stimuli (Heilman & Van Den Abell 1980). Eine Überlegenheit der rechten Hemisphäre für die zerebrale Aktivierung konnte ebenso während des REM-Schlafes bei Patienten mit Narkolepsie festgestellt werden (Asenbaum *et al.* 1995). Höherer zerebraler Blutfluss und ein mit der Rechtshändigkeit einhergehender höherer zerebraler Perfusionsdruck auf der rechten Seite können als Voraussetzungen für die rechtshemisphärische Dominanz bezüglich Vigilanz angesehen werden (Carmon & Gombos 1970, Deutsch 1987). Auch die hohe Konzentration des erregend wirkenden Transmitters Noradrenalin im rechten dorso-medialen posterioren Thalamus ist mit einem höheren Vigilanzniveau der rechten Gehirnhälfte vereinbar (Oke *et al.* 1978, Jutai 1984). Diese Eigenschaften der rechten Gehirnhemisphäre prädisponieren sie zur dominanten Hemisphäre bezüglich zerebraler Aktivierung, anhaltender Aufmerksamkeit und frühzeitiger

Informationsverarbeitung (Jutai 1984). Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen diese Beobachtungen unter Allgemeinanästhesie.

5.1.7 Wechselwirkung zwischen seitenspezifischer Gehirnaktivität und Aktivität des vegetativen Nervensystems

In verschiedenen Studien wurde der Einfluss des vegetativen Nervensystems auf den Schlaf beschrieben (Baharav *et al.* 1995, Kuo *et al.* 2008). So stellt die anatomische Nähe vegetativer Kerne zum zerebralen, den Schlaf-Wach-Zustand regulierenden Zentrum, eine mögliche Ursache für diese Kopplung von vegetativem Nervensystem und Schlaf dar. Während parasympathische Kerne eine Überlappung mit dem Schlafzentrum aufweisen, liegen die sympathischen Kerne in der nahen Umgebung des Wachzentrums. In einer Studie an Ratten konnte darüber hinaus der Zusammenhang zwischen zunehmender parasympathischer Aktivität und einer abnehmenden EEG-Frequenz vor dem Einschlafen, sowie ein Anstieg der sympathischen Aktivität und ein Frequenzanstieg des EEGs vor dem Aufwachen beobachtet werden (Kuo *et al.* 2008).

Eine Propofolanästhesie stellt einen dem Schlaf sehr ähnlichen Zustand dar, in welchem langsame EEG-Wellen im Tiefschlafbereich nachweisbar sind (Murphy *et al.* 2011). Auch während einer solchen Anästhesie können schmerzhafte Stimuli zu einer Stimulation des vegetativen Nervensystems führen. Dies resultiert in einer Zunahme der sympathischen und einer Abnahme der parasympathischen Aktivität (Guignard 2006). Diese Regulationsmechanismen legen die Vermutung nahe, dass vegetative Veränderungen durch schmerzhafte chirurgische Stimuli während Allgemeinanästhesie die elektrische Aktivität des Gehirns beeinflussen und somit durch die Messung des BIS erfasst werden könnten. Ein Anstieg der BIS-Werte bei inadäquater Analgesie durch nozizeptive Stimuli, wie die tracheale Intubation oder experimentell applizierte Nervenreize, konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden (Jeanne *et al.* 2009, Guignard *et al.* 2000, Gruenewald *et al.* 2009). Neben den zuvor beschriebenen Besonderheiten bezüglich der Unterschiede zwischen der rechten respektive linken Gehirnhemisphäre lassen sich auch Seitenunterschiede der Hemisphären nicht nur in der Sensibilität für somatische Reize und Veränderungen der Aktivität des vegetativen Nervensystems, sondern auch in der Kontrolle von vegetativen kardiovaskulären Funktionen durch das Gehirn nachweisen

(Wittling *et al.* 1998). So erhält die auf das kardiovaskuläre System wirkende sympathische Aktivität ihren modulierenden Stimulus überwiegend aus der rechten Gehirnhemisphäre. Die linke Gehirnhemisphäre nimmt demgegenüber vorwiegend Einfluss auf die parasympathische Aktivität (Diedrich *et al.* 2009, Wittling *et al.* 1998, Hiltz *et al.* 2001). Nozizeptive Reize könnten also nicht nur durch direkte Einwirkung, sondern auch indirekt durch Stimulation des Gehirns und anschließende cerebrale Modulation auf das vegetative Nervensystem einwirken.

5.1.8 Mögliche Ursachen für eine fehlende Korrelation von Seitenunterschieden des BIS mit SSI und ANI

Auf Grundlage dieser Studienergebnisse vermuteten wir, dass eine, durch SSI und ANI messbare, mangelnde Analgesie während schmerzhafter Stimuli zu Seitendifferenzen in der BIS-Messung führt. Ein solcher Zusammenhang zwischen vegetativen Veränderungen als Zeichen einer mangelnden Analgesie, gemessen durch SSI und ANI, und Seitendifferenzen im BIS ließ sich in unserer Studie aber nicht beobachten. Dies liegt möglicherweise daran, dass durch SSI und ANI nur die kardiovaskulären vegetativen Reaktionen auf Schmerzreize gemessen werden, die Hemisphärendifferenz aber auch unabhängig vom vegetativen Nervensystem über das somatosensorische System beeinflusst werden kann. Außerdem wird das vegetative Nervensystem auch unabhängig von Schmerzreizen durch andere Einflüsse moduliert. Diese Faktoren könnten die vegetative Reaktion so verändern, dass ihre Korrelation mit der Intensität des Schmerzreizes schlechter wird und sie nicht mehr mit schmerzbedingten Veränderungen der Hemisphärendifferenz korreliert.

5.1.9 Altersabhängigkeit von klinisch relevanten BIS-Differenzen

Der explorative Vergleich zwischen Patienten mit und ohne klinisch relevante BIS-Differenzen bezüglich verschiedener Parameter (Größe, Gewicht und Alter) während der Narkoseausleitung ergab einen möglichen Altersunterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Die Patienten mit klinisch relevanten BIS-Differenzen waren älter als die Patienten ohne klinisch relevante BIS-Differenzen. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen einer anderen Studie, die vergleichbare

Zusammenhänge zwischen BIS-Asymmetrien und Alter der Patienten während des Aufwachens aus einer Allgemeinanästhesie beschreibt (Voß 2011).

5.3 Limitationen

Die Erfassung des BIS erfolgte simultan bilateral mit dem neuen BIS VISTA-Bilateral-Monitoring-System unter Verwendung einer bilateralen Elektrode. Zur Dokumentation wurden die Werte vom Monitor abgelesen und in ein Protokoll übertragen. Dabei wurden Seitendifferenzen des BIS > 0 als signifikant angesehen. Die BIS-Werte werden auf dem Monitor aber auf ganze Zahlen gerundet für die rechte und linke Seite dargestellt. Dadurch werden Differenzen des BIS < 1 auch dann als Differenzen von 1 angezeigt, wenn die BIS-Werte zwischen zwei aufeinanderfolgenden ganzen Zahlen liegen, ihre Differenz also < 1 ist und die Nachkommastellen der kleineren Zahl ab und der größeren Zahl aufgerundet werden. Ein ähnlicher Fall tritt auf, wenn der eine BIS-Wert unter einer ganzen Zahl liegt und auf sie aufgerundet wird und der andere BIS-Wert über der nächst höheren ganzen Zahl liegt und auf diese abgerundet wird. Dabei ergeben sich Differenzen von < 2 die aber nur als Differenzen von 1 angezeigt werden. Es werden also Differenzen des BIS von < 1 bis < 2 als Differenzen von 1 angezeigt. Da die mittleren Differenzen des BIS aber zwischen 2,5 und 5,7 und damit deutlich über 1 lagen, wurde dies als vernachlässigbar angesehen.

Die Daten von BIS, SSI und ANI wurden visuell erfasst und anschließend dokumentiert. Hierdurch könnten prinzipiell Ablese- und Übertragungsfehler aufgetreten sein. Ein Vorteil der visuellen Beobachtung von Patient und Daten ist aber die kontinuierliche Registrierung und Erfassung von möglichen Reaktionen der Patienten oder Artefakten in der Datenerhebung.

Bei Patienten mit einseitiger Hirnläsion sind häufig Seitenunterschiede der Hemisphären-Aktivität mit niedrigeren BIS-Werten auf der erkrankten Seite festzustellen (Fudickar *et al.* 2009). Seitenunterschiede des BIS könnten also auch durch vorbestehende Gehirnschäden entstanden sein. Da in unserer Studie jedoch keine Patienten mit neurologischen Erkrankungen untersucht wurden, sind neurologische Pathologien als mögliche Ursache der BIS-Differenzen sehr unwahrscheinlich.

5.4 Schlussfolgerung

Ein Einfluss der Analgesie auf Seitenunterschiede des BIS lässt sich aufgrund der fehlenden Korrelation mit SSI und ANI nicht nachweisen.

Während der Narkoseeinleitung und in Narkose zeigte sich bei Auftreten von Seitenunterschieden des BIS eine Häufung von rechtsseitig höheren BIS-Werten ab dem Zeitpunkt der Bewusstlosigkeit.

Diese Ergebnisse lassen auf ein schnelleres Einschlafen der linken Hirnhälfte, eine stärkere Empfindlichkeit dieser gegenüber der Narkose sowie eine höhere rechtsseitige Hemisphären-Aktivität während der Phase des Bewusstseinsverlustes schließen.

Dies könnte bei einseitiger BIS-Messung neurologisch gesunder Patienten von Bedeutung sein, denn durch das Aufkleben der BIS-Elektrode auf die rechte Stirnhälfte könnte die Sensitivität des BIS für Veränderungen in Richtung inadäquate Narkosetiefe erhöht werden.

6 Zusammenfassung

Einleitung:

Der bispektrale Index (BIS) ist ein Maß der Narkosetiefe. Er wird im Allgemeinen aus dem frontalen EEG einer Gehirnhemisphäre berechnet. Es gibt jedoch Unterschiede zwischen der elektrischen Aktivität der rechten und der linken Gehirnhemisphäre während des Schlafes. Durch beidseitige Untersuchung des BIS konnten klinisch relevante Seitenunterschiede der Hemisphären-Aktivität auch in Narkose beschrieben werden. Zur Berücksichtigung dieses Phänomens wurde ein Monitor zur simultanen bilateralen Messung des BIS entwickelt (BIS VISTA™-Bilateral-Monitorsystem, Aspect Medical System, Norwood, MA, USA). Die beschriebene Dominanz einer Gehirnhemisphäre gegenüber der anderen könnte auch bei der Nozizeption eine Rolle spielen und somit BIS-Seitenunterschiede hervorrufen. In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob eine Korrelation zwischen der Analgesietiefe, gemessen durch den Surgical Stress Index (SSI) und den Analgesia Nociception Index (ANI), und Seitendifferenzen des BIS besteht. Es sollte außerdem die Inzidenz von Seitendifferenzen des BIS festgestellt werden.

Methoden:

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der CAU Kiel wurden 80 Patienten der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, die sich operativen Eingriffen unterziehen mussten, in die Studie eingeschlossen. BIS, SSI und ANI wurden während der Allgemeinanästhesie gemessen. Die BIS-Ableitung erfolgte unter Verwendung des BIS VISTA™-Bilateral-Monitorsystems. Eine relevante BIS-Differenz wurde als Unterschied zwischen dem linken und dem rechten BIS-Wert von mindestens eins und eine klinisch relevante BIS-Differenz als Unterschied von mindestens fünf definiert. Die Signifikanz der Korrelation von SSI und ANI mit BIS-Seitendifferenzen wurde mit dem Wachstumskurvenmodell als Mehrebenenmodell sowie mit der Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson und der Spearman-Rang-Korrelation mit Bonferroni-Korrektur für multiples Testen berechnet. Unterschiede zwischen verschiedenen Messzeitpunkten bezüglich der Häufigkeit von BIS-Differenzen und der Anzahl von Patienten mit auf einer bestimmten Seite höheren BIS-Werten als auf der Gegenseite wurden explorativ mit Fisher`s-Exact-Test ohne Korrektur für multiples Testen ermittelt.

Ergebnisse:

Eine signifikante Korrelation von BIS-Seitendifferenzen mit SSI ($p = 0,631$) und ANI ($p = 0,275$) konnte nicht nachgewiesen werden. BIS-Differenzen von ≥ 1 waren bei allen Patienten während der Allgemeinanästhesie zu mindestens einem Messzeitpunkt nachweisbar. Im Mittel hatten vor der Narkose 74 %, während der Narkoseeinleitung $82,9 \% \pm 10,9 \%$ (MW \pm SD), während der ersten 60 Minuten Narkose $90,1 \% \pm 3,9 \%$ und während der Narkoseausleitung $82,9 \% \pm 8,6 \%$ der Patienten BIS-Differenzen von ≥ 1 . Bei 31 von 51 Patienten (61 %) mit BIS-Differenzen von ≥ 1 waren die BIS-Werte vor der Narkose linksseitig höher. Bei Bewusstlosigkeit hatten 42 von 68 Patienten (62 %) rechtsseitig höhere BIS-Werte. In Narkose (erste 60 Minuten) waren die BIS-Werte im Mittel bei einem größeren Prozentsatz der Patienten mit BIS-Differenzen ≥ 1 oder ≥ 5 rechts höher ($56 \% \pm 4,2 \%$ bzw. $59 \% \pm 8,3 \%$,) als linksseitig ($44 \% \pm 4,2 \%$ bzw. $41 \% \pm 8,3 \%$ (MW \pm SD)).

Schlussfolgerung:

Ein Einfluss der Analgesietiefe auf Seitenunterschiede des BIS lässt sich mit SSI und ANI nicht nachweisen. Während der Narkoseeinleitung und in Narkose überwiegen rechts höhere BIS-Werte, wenn Seitendifferenzen des BIS auftreten. Bei einseitiger BIS-Messung könnte die Sensitivität des BIS für mangelnde Narkosetiefe höher sein, wenn die Ableitung des EEGs für die Berechnung des BIS über der rechten Gehirnhälfte erfolgt.

7 Literaturverzeichnis

- A.N.I. (2014). Interpretation der ANI-Parameter. Die sich wandelnde Rolle der Analgesie-Monitore. *Mdoloris Medical Systems*.
- Ahonen, J., Jokela, R., Uutela, K., & Huiku, M. (2007). Surgical stress index reflects surgical stress in gynaecological laparoscopic day-case surgery. *British Journal of Anaesthesia*, *98*(4), 456–61.
- Antognini, J. F., & Carstens, E. (2002). In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *British Journal of Anaesthesia*, *89*(1), 156–66.
- Asenbaum, S., Zeithofer, J., Saletu, B., Frey, R., Brücke, T., Podreka, I., & Deecke, L. (1995). Technetium-99m-HMPAO SPECT imaging of cerebral blood flow during REM sleep in narcoleptics. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, *36*(7), 1150–5.
- Baharav, A., Kotagal, S., Gibbons, V., Rubin, B. K., Pratt, G., Karin, J., & Akselrod, S. (1995). Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. *Neurology*, *45*(6), 1183–7.
- BIS VISTA™ Monitoring System. (2008). Operating Manual. *Aspect Medical Systems, Norwood, MA, USA*.
- Bruhn, J., Bouillon, T. W., & Shafer, S. L. (2000). Bispectral index (BIS) and burst suppression: revealing a part of the BIS algorithm. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, *16*(8), 593–6.
- Bryan, A., Pollard, B., Nuwegi, M., & Pomfett, C. (2004). BIS asymmetry in the ITU: an observational study. *British Journal of Anaesthesia*, *(92)*, 304–305.
- Carmon, A., & Gombos, G. (1970). A physiological vascular correlate of hand preference: possible implications with respect to hemispheric cerebral dominance. *Neuropsychologia*, *8*, 119-128
- Casagrande, M., & Bertini, M. (2008). Laterality of the sleep onset process: Which hemisphere goes to sleep first? *Biological Psychology*, *77*, 76–80.
- Casagrande, M., Bertini, M. (2008). Night-time right hemisphere superiority and daytime left hemisphere superiority: A repatterning of laterality across wake – sleep – wake states. *Biological Psychology*, *77*, 337–342.
- De Deyne, C., Struys, M., Decruyenaere, J., Creupelandt, J., Hoste, E., & Colardyn, F. (1998). Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med*, *24*, 1294–1298.
- Desborough, J. P. (2000). The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia*, *85*(1), 109–17.

- Deutsch, G., Papanicolaou, A. C., Bourbon, W. T., & Eisenberg, H. M. (1987). Cerebral blood flow evidence of right frontal activation in attention demanding tasks. *The International Journal of Neuroscience*, 36(1-2), 23–8.
- Diedrich, A., Porta, A., Barbic, F., Brychta, R. J., Bonizzi, P., Diedrich, L., Cerutti, S., Robertson, D., Furlan, R. (2009). Lateralization of expression of neural sympathetic activity to the vessels and effects of carotid baroreceptor stimulation. *American Journal of Physiology*, 296(6), 1758–1765.
- Ekman, a, Lindholm, M.-L., Lennmarken, C., & Sandin, R. (2004). Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 48(1), 20–6.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., Buchner, A. (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*, 39(2), 175-91.
- Froom, S. R., Malan, C. A., Mecklenburgh, J. S., Price, M., Chawathe, M. S., Hall, J. E., & Goodwin, N. (2008). Bispectral Index asymmetry and COMFORT score in paediatric intensive care patients. *British Journal of Anaesthesia*, 100(5), 690–696.
- Fudickar, A., Voß, D., Serocki, G., Jeckström, W., Ambrosch, P., Steinfath, M., & Bein, B. (2011). Clinically relevant asymmetry of bispectral index during recovery from anaesthesia for ear-nose-throat surgery in adults and children. *Anaesthesia*, 66(10), 936–41.
- Fudickar, A., Jacobsen, J. H., Weiler, N., Scholz, J., & Bein, B. (2009). Bilateral measurement of bispectral index and mid-latency auditory evoked potentials in patients with unilateral brain lesions. *Journal of Critical Care*, 24(4), 545–50.
- Fudickar, A., Maurer, E., Linstedt, U., Dinkel, M., Scholz, J., & Tonner, P. H. (2007). Elektroenzephalogramm und evozierte Potenziale in der Intensivmedizin. *Anästhesiologie Und Intensivmedizin*, 5, 251–260.
- Glass, P. S., Bloom, M., Kears, L., Rosow, C., Sebel, P., & Manberg, P. (1997). Bispectral Analysis Measures Sedation and Memory Effects of Propofol, Midazolam, Isoflurane, and Alfentanil in Healthy Volunteers. *Anesthesiology*, 86, 836-47.
- Gelman, A., & Hill, J. (2006). Data Analysis Using Regression and Multilevel/Hierarchical Models. *Cambridge University Press*.
- GE Healthcare Quick Guide Surgical Pleth Index. (2009). *GE Healthcare, Helsinki, Finland*.
- Gruenewald, M., Ilies, C., Herz, J., Schoenherr, T., Fudickar, A., Höcker, J., & Bein, B. (2013). Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 110(6), 1024–30.

- Gruenewald, M., Meybohm, P., Ilies, C., Höcker, J., Hanss, R., Scholz, J., & Bein, B. (2009). Influence of different remifentanil concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, *103*(4), 586–93.
- Guignard, B. (2006). Monitoring analgesia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, *20*(1), 161–180.
- Guignard, B., Menigaux, C., Dupont, X., Fletcher, D., & Chauvin, M. (2000). The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesthesia and Analgesia*, *90*(1), 161–7.
- Heilman, K. M., & Van Den Abell, T. (1980). Right hemisphere dominance for attention: the mechanism underlying hemispheric asymmetries of inattention (neglect). *Neurology*, *30*(3), 327–30.
- Hilz, M. J., Dütsch, M., Perrine, K., Nelson, P. K., Rauhut, U., & Devinsky, O. (2001). Hemispheric influence on autonomic modulation and baroreflex sensitivity. *Annals of Neurology*, *49*(5), 575–84.
- Howard, R. S., Finneran, J. J., & Ridgway, S. H. (2006). Bispectral index monitoring of unihemispheric effects in dolphins. *Anesthesia and Analgesia*, *103*(3), 626–32.
- Hox, J. (2010). *Multilevel Analysis: Techniques and Applications*. 2. Auflage, *Routledge Verlag, New York*.
- Huiku, M., Uutela, K., van Gils, M., Korhonen, I., Kymäläinen, M., Meriläinen, P., Paloheimo, M., Rantanen, M., Takala, P., Viertiö-Oja, H., Yli-Hankala, A. (2007). Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, *98*(4), 447–55.
- Jeanne, M., Clément, C., De Jonckheere, J., Logier, R., & Tavernier, B. (2012). Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, *26*(4), 289–94.
- Jeanne, M., Logier, R., De Jonckheere, J., & Tavernier, B. (2009). Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, *147*(1-2), 91–6.
- Jeanne, M., Logier, R., & Tavernier, B. (2011). Development of a novel technology from clinical research. *Abstract, 22. Meeting ESCTAIC, Erlangen*.
- Johansen, J. W. (2006). Update on Bispectral Index monitoring. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, *20*(1), 81–99.
- Johansen, J. W., & Sebel, P. S. (2000). Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology*, *93*(5), 1336–44.

- Johansen, J. W., Sebel, P. S., & Sigl, J. C. (2000). Clinical Impact of Hypnotic-Titration Guidelines Based on EEG Bispectral Index (BIS) Monitoring During Routine Anesthetic Care. *Journal of Clinical Anesthesia*, 12, 433–443.
- Jutai, J. W. (1984). Cerebral asymmetry and the psychophysiology of attention. *International Journal of Psychophysiology*, 1, 219–225.
- Kelley, S. D. (2010). Monitoring Consciousness using the Bispectral Index™ during Anesthesia, a Pocked Guide for Clinicians. *Covidien*, (2. Auflage).
- Keys, T. E. (1975). Historical Vignettes. *Anesthesia and Analgesia*, 54 (4), 442-443.
- Klimkait, M. (2009). Der bispektrale Index: Sinnvolles Monitoring oder unnötiger Luxus? *Anästhesie Journal*, (4), 7-16.
- Kuo, T. B. J., Shaw, F.-Z., Lai, C. J., & Yang, C. C. H. (2008). Asymmetry in sympathetic and vagal activities during sleep-wake transitions. *Sleep*, 31(3), 311–20.
- Ledowski, T., Ang, B., Schmarbeck, T., & Rhodes, J. (2009). Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance vs surgical stress index. *Anaesthesia*, 64(7), 727–31.
- Liu, J., Singh, H., & White, P. F. (1996). Electroencephalogram Bispectral Analysis Predicts the Depth of Midazolam-induced Sedation. *Anesthesiology*, 84, 64-9.
- Liu, J., Singh, H., & White, P. F. (1997). Electroencephalographic Bispectral Index Correlates with Intraoperative Recall and Depth of Propofol-Induced Sedation. *Anesthesia and Analgesia*, 84, 185-9.
- Loeser, J. D., & Treede, R.-D. (2008). The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*, 137(3), 473–7.
- Lyamin, O. I., Kosenko, P. O., Lapierre, J. L., Mukhametov, L. M., & Siegel, J. M. (2008). Fur seals display a strong drive for bilateral slow-wave sleep while on land. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(48), 12614–21.
- Lyamin, O. I., Lapierre, J. L., Kosenko, P. O., Mukhametov, L. M., & Siegel, J. M. (2008). Electroencephalogram asymmetry and spectral power during sleep in the northern fur seal. *Journal of Sleep Research*, 17(2), 154–65.
- Mast, J., & Schilling, U. (2013). Facts Anästhesiologie und Schmerztherapie. 1. Auflage, *KVM-Der Medizinverlag, Berlin*.
- Mukhametov, L. M. (1987). Unihemispheric slow-wave sleep in the Amazonian dolphin, *Inia geoffrensis*. *Neuroscience Letters*, 79(1-2), 128–32.

- Murphy, M., Bruno, M.-A., Riedner, B. A., Boveroux, P., Noirhomme, Q., Landsness, E. C., Brichant, J.-F., Phillips, C., Massimini, M., Laureys, S., Tononi, G., Boly, M. (2011). Propofol anesthesia and sleep: a high-density EEG study. *Sleep*, 34(3), 283–91A.
- Musizza, B., & Ribaric, S. (2010). Monitoring the depth of anaesthesia. *Sensors*, 10(12), 10896–935.
- Mustola, S., Parkkari, T., Uutela, K., Huiku, M., Kymäläinen, M., & Toivonen, J. (2010). Performance of Surgical Stress Index during Sevoflurane-Fentanyl and Isoflurane-Fentanyl Anesthesia. *Anesthesiology Research and Practice*, 2010 (Table 1), 1–6.
- Myles, P. S., Leslie, K., McNeil, J., Forbes, A., & Chan, M. T. V. (2004). Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*, 363(9423), 1757–63.
- Nauheimer, D., & Geldner, G. (2008). Neuromuscular monitoring: methods and machines. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 43(5), 374-81.
- Oke, A., Keller, R., Mefford, I., & Adams, R. N. (1978). Lateralization of norepinephrine in human thalamus. *Science*, 200(4348), 1411–3.
- PhysioDoloris Monitor™ ANI. (2013). Bedienungsanleitung. *Mdoloris Medical Systems SAS, Lille, Frankreich*.
- Rampil, I. J. (1998). A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 89, 980-1002.
- Rigouzzo, A., Girault, L., Louvet, N., Servin, F., De-Smet, T., Piat, V., Seeman, R., Murat, I., Constant, I. (2008). The relationship between bispectral index and propofol during target-controlled infusion anesthesia: a comparative study between children and young adults. *Anesthesia and Analgesia*, 106(4), 1109–16.
- Schmidt, G. N., Müller, J., & Bischoff, P. (2008). Messung der Narkosetiefe. *Der Anaesthetist*, 57(1), 9–36.
- Schmidt, R. F., & Lang, F. (2007). Physiologie des Menschen. 30. Auflage, *Springer Medizin Verlag, Heidelberg*.
- Snijders, T., & Bosker, R. (2011). Multilevel Analysis: An Introduction to Basic and Advanced Multilevel Modeling. 2. Auflage, *Sage Publications Ltd Verlag, London*.
- Struys, M. M. R. F., Vanpeteghem, C., Huiku, M., Uutela, K., Blyaert, N. B. K., & Mortier, E. P. (2007). Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanyl infusion. *British Journal of Anaesthesia*, 99(3), 359–67.
- Trepel, M. (2004). Neuroanatomie Struktur und Funktion 3. Auflage, *Urban & Fischer Verlag, München*.

- Tudor, M., Tudor, L., & Tudor, K. I. (2005). Hans Berger (1873-1941)--the history of electroencephalography. *Acta Medica Croatica*, 59(4), 307–13.
- Voß, D. (2011). Beidseitige Messung des bispektralen Index bei Kindern und Erwachsenen in Allgemeinanästhesie. *Med. Diss., Kiel*.
- Wallenborn, J. (2012). Neurophysiological monitoring in clinical anaesthesia. *Anästhesiologie Und Intensivmedizin*, 53, 151–167.
- Wilhelm, W., Bruhn, J., & Kreuer, S. (2006). Überwachung der Narkosetiefe: Grundlagen und klinische Praxis. *Deutscher Ärzte-Verlag*.
- Wittling, W., Block, A., Genzel, S., & Schweiger, E. (1998). Hemisphere asymmetry in parasympathetic control of the heart. *Neuropsychologia*, 36(5), 461–8.
- Yeganeh, N., Roshani, B., Almasi, A., & Jamshidi, N. (2010). Correlation between Bispectral Index and Predicted Effect-site Concentration of Propofol in Different Levels of Target-Controlled, Propofol Induced Sedation in Healthy Volunteers. *Archives of Iranian medicine*, 13(2), 126–134.

8 Danksagung

Bedanken möchte ich mich sehr herzlich bei allen, die mich während der Entstehung dieser Arbeit unterstützt und zum Gelingen beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Berthold Bein und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Axel Fudickar für die Überlassung des interessanten Themas und die Möglichkeit des Verfassens meiner Doktorarbeit sowie die außerordentlich gute Betreuung.

Insbesondere danke ich meinem Betreuer und Mentor Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Axel Fudickar, der mir mit seinem fachlichen Wissen stets zur Seite stand, mich während der Arbeit tatkräftig und intensiv unterstützte und durch konstruktive Kritik und sein uneingeschränktes Engagement sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Ebenfalls herzlich danken möchte ich allen beteiligten Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin sowie den Ärztinnen, Ärzten, Schwestern und Pflegern der operativen Abteilung der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Kiel, für die gute Zusammenarbeit bei der Erfassung meiner Daten. Meinen Dank möchte ich an dieser Stelle auch den Patienten aussprechen, die freiwillig an den Untersuchungen teilgenommen haben und ohne die meine Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Darüber hinaus gebührt mein großer Dank Herrn Dr. rer. pol. Christoph Spörlein und Herrn Dipl.-Sportwiss. cand. med. Johannes Schade für ihre fortwährende fachliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse und ihre unermüdliche Hilfsbereitschaft, sowie Juliane Mattes für ihre gute Unterstützung.

Ganz besonders danke ich meinem Partner Max Brück, der mich während der Erstellung meiner Dissertation stets begleitet und motiviert hat und mich mit fast grenzenloser Geduld und Ausdauer unterstützte. Ebenso danke ich meiner Familie, die für mich als Ansprechpartner immer zur Verfügung stand, diese Arbeit mit vielen fruchtbaren Diskussionen unterstützte und mich stets begleitet und gefördert hat.

9 Lebenslauf

Sarah Rebekka Löchner

Geboren am 15.07.1985 in Sigmaringen

Berufserfahrungen

Seit 2014 Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Sana Klinik Eutin

Bildungsweg

1992 – 2005 Freie Waldorfschule am Bodensee, Überlingen

2005 Allgemeine Hochschulreife

2006 Okt. – 2008 Sept. Humanmedizin an der Georg-August-Universität
Göttingen, Abschluss: Ärztliche Vorprüfung

2009 Apr. – 2013 Okt. Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu
Kiel, Abschluss: Zweiter Teil der ärztlichen Prüfung

Praktika / Ehrenamtliche Tätigkeit

Seit 2000 Ehrenamtlicher Einsatz in der Betreuung benachteiligter
Kinder und Jugendlicher im Heimbereich der
Furtmühle e.V., Pfullendorf

2002 Juni – Juli Betreuung von Menschen mit geistiger Behinderung in den
Bäckereien ‚Engine Shed‘ und ‚Garvald Centre‘ in
Edinburgh, Schottland

2003 Juni – Juli Sozialpraktikum in der Abteilung für Gynäkologie und
Geburtshilfe, Krankenhaus Waldfriede, Berlin

2005 Aug. Praktikum in einer logopädischen Praxis, Aachen

2005 Sept. Krankenpflegepraktikum in der chirurgischen Abteilung,
Hohenloher Krankenhaus, Öhringen

2005 Okt. – Dez. Krankenpflegepraktikum im Kreißsaal und in der Abteilung
für integrierte Wochenpflege, Klinikum Konstanz

2006 Jan. Praktikum in einer freiberuflichen Hebammenpraxis, Frickingen

2006 März – Sept. Krankenpflegepraktikum im Kreißsaal, in der Abteilung für integrierte Wochenpflege und auf der Neonatologie, Klinikum Konstanz

Famulaturen

2009 Jan. Chirurgie, HELIOS-Spital Überlingen

2009 Sept. Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum Konstanz

2010 März Anästhesiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

2010 Aug. Gynäkologie und Geburtshilfe, Hegau-Bodensee-Klinikum, Singen

2011 März Zentrum für ambulante Medizin, Canaan Health Centre, Tobago

Praktisches Jahr

2012 Febr. – Apr. Chirurgie, Tiefenau Spital, Bern, Schweiz

2012 Apr. – Juni Chirurgie, HELIOS-Klinikum, Schleswig

2012 Juni – Okt. Innere Medizin, Segeberger Kliniken, Bad Segeberg

2012 Okt. – 2013 Jan. Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

Promotion

Seit 2013 Erstellung der Dissertation „Korrelation des Surgical Stress Index (SSI) und des Analgesia Nociception Index (ANI) mit Seitendifferenzen des Bilateralen Bispektralen Index (BIS X4)“ in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin am UKSH, Campus Kiel