

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der  
Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Nervus medianus evozierte Potentiale  
und Bispektralindex während  
wiederholten Phasen von Wachheit und  
Bewusstlosigkeit**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

Von Jürgen Mast  
aus Greifswald

Gutachter: 1. Priv.- Doz. Dr. med. Ingrid Rundshagen  
2. Prof. Dr. med. S. Deger  
3. Prof. Dr. med. P. Bischoff

Datum der Promotion: 18.09.2009

*für Nina, Luise und Jakob*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b><u>Einleitung</u></b>	<b>7</b>
1.1	<b>Narkosetiefe</b>	7
1.1.1	Grundlagen	7
1.1.2	Inadäquate Narkosetiefe	8
1.2	<b>Möglichkeiten zur Quantifizierung der Narkosetiefe</b>	9
1.2.1	Klassische Parameter der Narkosetiefe	9
1.3	<b>Das Elektroenzephalogramm (EEG)</b>	13
1.3.1	Das spontane Elektroenzephalogramm	13
1.3.2	Evozierte Potentiale	19
1.4	<b>Derzeitiger Stand der Wissenschaft und Zielsetzung der Studie</b>	26
1.5	<b>Ziel der Untersuchung</b>	27
1.5.1	Hauptfragestellung	27
1.5.2	Nebenfragestellung	27
<b>2</b>	<b><u>Patienten und Methoden</u></b>	<b>28</b>
2.1	<b>Patientenkollektiv</b>	28
2.1.1	Patientenaufklärung	28
2.1.2	Einschlusskriterien	28
2.1.3	Ausschlusskriterien	28
2.2	<b>Versuchsdurchführung</b>	29
2.2.1	Präoperative Phase	29
2.2.2	Operative Phase	33
2.2.3	Postoperative Phase	35
2.2.4	Blutentnahmen, Probenaufbereitung und Bestimmung der Propofolserumkonzentration	35
2.2.5	Studientabelle und Datenaufzeichnung	35
2.3	<b>Eingesetzte Medikamente</b>	36
2.3.1	Propofol	36

2.3.2	Bupivacain	37
<b>2.4</b>	<b>Statistik</b>	<b>38</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>39</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientendaten</b>	<b>39</b>
3.1.1	Von der statistischen Betrachtung ausgeschlossene Patienten	39
<b>3.2</b>	<b>Exemplarische Darstellung der Messergebnisse anhand eines Patienten</b>	<b>40</b>
<b>3.3</b>	<b>SEP-Charakteristik im Wachzustand</b>	<b>41</b>
<b>3.4</b>	<b>Propofolinduzierte Effekte auf Komponenten somatosensorisch evozierter Potentiale</b>	<b>42</b>
3.4.1	Veränderungen der SEP-Latenzen	42
3.4.2	Veränderungen der SEP-Amplituden	43
<b>3.5</b>	<b>SEP-Charakteristik bei Wiedererlangen des Bewusstseins</b>	<b>44</b>
3.5.1	Veränderungen der SEP-Latenzen	44
3.5.2	Veränderungen der SEP-Amplituden	45
<b>3.6</b>	<b>Veränderungen des bispektralen Index (BIS) während wechselnder Phasen von Wachheit und Bewusstlosigkeit</b>	<b>48</b>
<b>3.7</b>	<b>Klinische Beurteilung der Sedierungstiefe (OAAS Score) während Propofol sedierung und bei Wiedererlangen des Bewusstseins</b>	<b>50</b>
<b>3.8</b>	<b>Nervus medianus evozierte Potentiale und BIS als Prädiktoren für das Auftreten intraoperativer Wachheit</b>	<b>51</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>53</b>
<b>4.1</b>	<b>Anästhetikaeffekte auf das spontane und das evozierte Elektroenzephalogramm</b>	<b>53</b>
4.1.1	Propofolinduzierte Veränderungen somatosensorisch evozierter Potentiale	53
4.1.2	Veränderungen des bispektralen Index nach Gabe von Propofol	58
4.1.3	Effekte von Midazolam auf somatosensorisch evozierte Potentiale und auf den bispektralen Index	59

<b>4.2</b>	<b>Veränderungen der untersuchten Parameter bei Wiedererlangen des Bewusstseins</b>	<b>60</b>
4.2.1	Veränderungen somatosensorisch evozierter Potentiale	60
4.2.2	Veränderungen des bispektralen Index	62
4.2.3	Nervus medianus evozierte Potentiale und bispektraler Index als Prädiktoren für das Wiedererlangen des Bewusstseins	63
<b>4.3</b>	<b>Möglichkeiten klinischer Anwendbarkeit</b>	<b>66</b>
<b>4.4</b>	<b>Grenzen der Untersuchung</b>	<b>67</b>
<b>4.5</b>	<b>Perspektiven für weitere Untersuchungen</b>	<b>68</b>
<b>5</b>	<b><u>Zusammenfassung</u></b>	<b><u>70</u></b>
	<b><u>Literaturverzeichnis</u></b>	<b><u>72</u></b>
	<b><u>Abbildungsverzeichnis</u></b>	<b><u>81</u></b>
	<b><u>Tabellenverzeichnis</u></b>	<b><u>83</u></b>
	<b><u>Abkürzungsverzeichnis</u></b>	<b><u>84</u></b>
	<b><u>Eidesstattliche Erklärung</u></b>	<b><u>87</u></b>
	<b><u>Danksagung</u></b>	<b><u>88</u></b>
	<b><u>Curriculum vitae</u></b>	<b><u>89</u></b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Narkosetiefe

### 1.1.1 Grundlagen

Die Anfänge der Anästhesiologie lassen sich bis in die Antike zurückverfolgen. Bereits im ersten Jahrhundert nach Christus beschrieb der griechische Arzt Pedanius Dioskurides die narkotisierenden Eigenschaften von Mandragora, einem Nachtschattengewächs. Er empfahl denen, welche „geschnitten“ oder „gebrannt“ werden sollten, drei Becher in süßen Wein eingelegte Wurzelrinde zu trinken. „Denn sie empfinden wegen des Verfalls in tiefen Schlaf keine Schmerzen“ [87]. 1846 läutete der Dentist W.T.G. Morton (1819-1868) mit der ersten erfolgreichen Äthernarkose in Boston („Gentlemen this is no humbug“) das Zeitalter der modernen Anästhesiologie ein [16]. Die in den Anfangsjahren der klinischen Anästhesiologie übliche Mononarkose mit einer hohen Konzentration eines Narkosegases lieferte meist eine zuverlässige Ausschaltung des Bewusstseins. Seit Einführung der intravenösen Anästhesie ist die klassische „Vollnarkose“ kontinuierlich weiterentwickelt und wesentlich differenzierter geworden. Die „Vollnarkose“ wird heute als balancierte Anästhesie verstanden. Sie beruht auf der Kombination verschiedener Pharmakagruppen (Hypnotika, Inhalationsanästhetika, Analgetika, Muskelrelaxantien). Mit Hilfe dieses Verfahrens ist es möglich, sämtliche Einzelkomponenten der Allgemeinanästhesie wie Hypnose, Amnesie, Analgesie und Relaxierung (Blockade der Muskelspannung und der Bewegungsantwort) einzeln zu steuern und außerhalb des toxischen Bereiches zu dosieren. Durch diese kombinierte Anwendung verschiedener Substanzen ist es schwierig, den Grad der Bewusstseinsausschaltung anhand von klinischen Zeichen abzuschätzen. Um Narkosetiefe messen zu können, ist eine genaue Definition des Begriffs notwendig [99]. Eine eindeutige wissenschaftlich begründbare Definition der Narkosetiefe konnte jedoch bis zum heutigen Tag nicht erbracht werden [54]. Zur Beschreibung des Zustandes der Anästhesie wurden von Schwarz et al. [103] verschiedene Komponenten der Narkosetiefe formuliert. Als so genannte Marker der Narkosetiefe

werden die Begriffe mentaler Block (Blockade von Bewusstsein und Erinnerung), sensorischer Block (Blockade der Schmerzperzeption), motorischer Block (Blockade der Muskelspannung und Bewegungsantwort) und reflektorischer Block (Blockade der neurovegetativen und kardiozirkulatorischen Reaktivität) empfohlen [103].

### 1.1.2 Inadäquate Narkosetiefe

Eine inadäquate mentale Blockade kann mit von klinischen Parametern nicht erfassbaren intraoperativen Wachheitsphänomenen (Awareness) einhergehen. Awareness ist die postoperative Erinnerung an Vorkommnisse während einer Allgemeinanästhesie. Diese Erinnerung kann bewusst (explizit) oder unbewusst (implizit) erfolgen. Durch Jones [47] wurden fünf verschiedene Stufen intraoperativer Wachheit beschrieben.

*Tabelle 1: Klassifizierung intraoperativer Wachheitsphänomene nach Jones et al. [47]*

#### **Klassifizierung intraoperativer Wachheitsphänomene nach Jones**

**Explizite Wachheit mit Schmerzwahrnehmung**

**Explizite Wachheit ohne Schmerzwahrnehmung**

**Bewusste Wachheit mit möglicher Erinnerung**

**Unbewusste Wachheit mit möglicher impliziter Erinnerung**

**Keine Wachheit**

Intraoperative Wachheitsphänomene sind eine seltene, aber von Patienten wie von Anästhesisten gleichermaßen sehr gefürchtete Komplikation einer Allgemeinanästhesie [108]. Eine von Sandin et al. [97] veröffentlichte prospektive Untersuchung an über 11000 Patienten zeigte eine Inzidenz von Awareness mit expliziter Erinnerung von 0,1% ohne Relaxierung und 0,18% mit muskulärer Blockade in einem allgemein chirurgischen Patientenkollektiv. Weitere Untersuchungen konnten eine deutlich höhere Inzidenz während Vollnarkosen bei Sectio caesarea, kardiochirurgischen Eingriffen und bei polytraumatisierten Patienten zeigen [13,67,77]. In einer prospektiven Studie an über 10000 Patienten untersuchten Myles und Mitarbeiter [73] die Patientenzufriedenheit nach einer Vollnarkose.

Intraoperative Wachheit führte dabei zur größten Unzufriedenheit nach einer Allgemeinanästhesie. Häufig erinnert werden intraoperative Gespräche, Schmerzen und auch visuelle Wahrnehmungen [71,74]. Besonders belastend für die Patienten scheint nicht allein die Tatsache des „Aufwachens“ während einer Narkose zu sein, sondern vielmehr das Gefühl, nicht kommunizieren und somit nicht auf die eigene Lage aufmerksam machen zu können. Viele dieser Patienten entwickeln postoperative Störungen wie Angst, Schlaflosigkeit, wiederkehrende Alpträume, Reizbarkeit und Suizidgedanken [108]. Auch noch Monate und Jahre nach einem Awareness-Zwischenfall kann bei Patienten ein posttraumatisches Stresssyndrom (PTSD) nachweisbar sein. Charakteristisch für ein PTSD ist, dass die betroffenen Patienten ihre Situation nicht direkt mit dem Ereignis in Zusammenhang bringen, sondern häufig erst nach psychiatrischer oder psychoanalytischer Exploration als Awarenessopfer identifiziert werden [30].

## **1.2 Möglichkeiten zur Quantifizierung der Narkosetiefe**

### **1.2.1 Klassische Parameter der Narkosetiefe**

#### **1.2.1.1 Guedel Schema**

Anhand von Beobachtungen der vielfältigen subjektiven und objektiven Symptome der Äthernarkose entwickelte Arthur E. Guedel 1920 das sogenannte Guedel-Schema, das die Äthernarkose in vier Hauptstadien einteilte [36]. Das Vierstufenschema ist nachfolgend in Abbildung 1 dargestellt.

Stage	Muscle tone	Breathing	Eye movement
1 Analgesia	Normal		Slight
2 Excitement	Normal to markedly increased		Moderate
3 Surgical anaesthesia ↓	Slightly relaxed		Slight
	Moderately relaxed		None
	Markedly relaxed		None
	Markedly relaxed		None
4 Respiratory paralysis	Flaccid		None

Abbildung 1:

Vierstufenschema der Narkosetiefe nach Guedel

(aus Antognini et al.[5])

Die charakteristische von Guedel beschriebene Stufenfolge ist bei den heute eingesetzten differenzierten Anästhesieverfahren und modernen Narkosemedikamenten entweder stark verkürzt oder in dieser Reihenfolge nicht zu beobachten.

### 1.2.1.2 PRST-Score

Zu Beginn der klinischen Anästhesiologie im 19. Jahrhundert orientierte sich die Beurteilung der Narkosetiefe vor allem an charakteristischen Beobachtungen während der Narkose. Auch heute noch werden häufig klinische Parameter zur Beurteilung der Narkose- bzw. Hypnosetiefe herangezogen. Klassische klinische Zeichen sind:

- Blutdruck
- Herzfrequenz
- Pupillengröße

- Atemfrequenz
- Tränenfluss
- Schwitzen
- Bewegungsreaktionen/Muskeltonus

1987 wurde von Evans der sog. PRST-Score [30] eingeführt, der sich aus den Einzelwerten für den systolischen Blutdruck (Blood pressure), Herzfrequenz (Heart rate), Schwitzen (Sweating) und dem Tränenfluss (Tears) zusammensetzt und mit Punkten von 0 bis 2 bewertet wird. Ein PRST-Score über 2 wird als Zeichen einer zu flachen Allgemeinanästhesie gewertet.

Tabelle 2: Darstellung des PRST-Score (modifiziert nach Evans [30])

Vegetative Parameter	Änderung	Punkte
<b>Syst. art. Blutdruck (mm Hg)</b>	< Ausgangswert + 15%	0
	< Ausgangswert + 30%	1
	> Ausgangswert + 30%	2
<b>Herzfrequenz (min<sup>-1</sup>)</b>	< Ausgangswert + 15%	0
	< Ausgangswert + 30%	1
	> Ausgangswert + 30%	2
<b>Schweißproduktion</b>	Haut trocken	0
	Haut feucht	1
	Schweißperlen sichtbar	2
<b>Tränenfluss</b>	keine Tränen	0
	Tränen bei geöffnetem Auge	1
	Tränen bei geschlossenem Auge	2

In einer Analyse aus den USA [25] von Narkosen mit intraoperativer Wachheit im Zeitraum von 1960-1995, die zu Schadensersatz geführt haben, konnte lediglich in

15% der Fälle ein Anstieg des Blutdrucks aufgezeigt werden. Zu Tachykardien kam es in 7% der Fälle und zu Patientenbewegungen in 2% der Fälle. Der PRST-Score scheint daher zur korrekten Beurteilung des Bewusstseinszustandes nicht geeignet zu sein. Verschiedene weitere Untersuchungen konnten ebenfalls eine mangelhafte Korrelation zwischen diesen klinischen Parametern und dem Grad der Bewusstseinsausschaltung zeigen [20, 29, 71, 94, 99, 104].

### **1.2.1.3 Isolierte Unterarmtechnik**

Durch Tunstall [126] wurde 1977 erstmalig die „isolierte Unterarmtechnik“ beschrieben. Dabei wird eine Blutdruckmanschette an einen Arm des Patienten angelegt und kurz vor der Injektion des Muskelrelaxans auf 200-250 mmHg aufgepumpt. Der betroffene Arm wird somit von der systemischen Blutversorgung ausgeschlossen und verbleibt unrelaxiert. Dieses Vorgehen erlaubt Rückschlüsse auf die Bewusstseinslage von Patienten, da auf einfache Kommandos wie zum Beispiel: „Drücken Sie meine Hand“ reagiert werden kann. Anhand dieser Methode konnte Tunstall zeigen, dass 33% der Patientinnen während einer Sectio caesarea intraoperativ in der Lage waren, auf Aufforderung die Hand des Anästhesisten zu drücken [126, 127]. In einer Untersuchung von Schultetus et al. [102] waren 58% der Patientinnen in der Lage, der Aufforderung nachzukommen. Russel et al. [93] berichten von einer Untersuchung mit Alfentanil und Midazolam, bei der 72% der Patienten intraoperativ in der Lage waren, die Hand des Untersuchers zu drücken. Postoperativ konnte keiner der Patienten über intraoperative Erinnerung berichten. Dennoch handelte es sich hierbei um Phasen von intraoperativer Wachheit, da das Befolgen von verbalen Aufforderungen eine an das Bewusstsein gebundene komplexe Gehirnleistung darstellt. Die isolierte Unterarmtechnik ist demzufolge geeignet, Phasen intraoperativer Wachheit zu erkennen. Im klinischen Alltag allerdings ist der Einsatz der isolierten Unterarmtechnik wegen möglicher Druckläsionen und Ischämiegefahr zeitlich limitiert und als Dauermonitoring nicht geeignet.

## 1.3 Das Elektroenzephalogramm (EEG)

### 1.3.1 Das spontane Elektroenzephalogramm

Eine Vielzahl der für die moderne Narkose eingesetzten Anästhetika beeinflussen über zahlreiche Rezeptoren auf kortikaler und neuronaler Ebene die elektrische Aktivität des Gehirns. Diese Veränderung der elektrischen Gehirnaktivität kann über verschiedene neurophysiologische Verfahren abgeleitet werden. Durch Richard Caton, einem Arzt aus Liverpool, wurde 1875 erstmalig das EEG durch Untersuchungen an Tieren beschrieben [75]. Schon zu Anfang des letzten Jahrhunderts wurden Untersuchungen zu diesem Thema an menschlichen Probanden durchgeführt. 1923 führte Hans Berger erste EEG-Ableitungen während Chloroformnarkosen am Menschen durch [12]. In den darauf folgenden Jahren beschäftigten sich Gibbs und Mitarbeiter in ihren Untersuchungen mit den Effekten von Anästhetika auf das Elektroenzephalogramm [34]. Mit dem Elektroenzephalogramm ist es möglich, Rückschlüsse über die elektrische Aktivität des Gehirns zu gewinnen. Ursächlich hierfür sind Potentialschwankungen der kortikalen Pyramidenzellen. Diese kortikalen Potentialfelder sind über zahlreiche Verbindungen und Projektionssysteme mit subkortikalen Hirnregionen verknüpft, über die ihre neuronale Aktivität permanent moduliert wird. Das EEG spiegelt somit die zerebrale Gesamtaktivität wieder. Läsionen in kortikalen sowie subkortikalen Schichten oder Medikamentenwirkungen führen somit zu charakteristisch messbaren EEG-Veränderungen. Die Ableitung des EEG erfolgt mittels Elektroden nach dem internationalen 10-20-System. Aufgrund der sehr geringen Signalstärke (10-250  $\mu\text{V}$ ) ist die EEG-Ableitung sehr störanfällig. Basisparameter zur Interpretation des EEG sind die Amplitude ( $\mu\text{V}$ ) und die Frequenz (Hz). Der Frequenzbereich des EEG wird in vier willkürlich festgelegte Bereiche unterteilt. Diese Einteilung ist in der nachfolgenden Abbildung schematisch dargestellt.

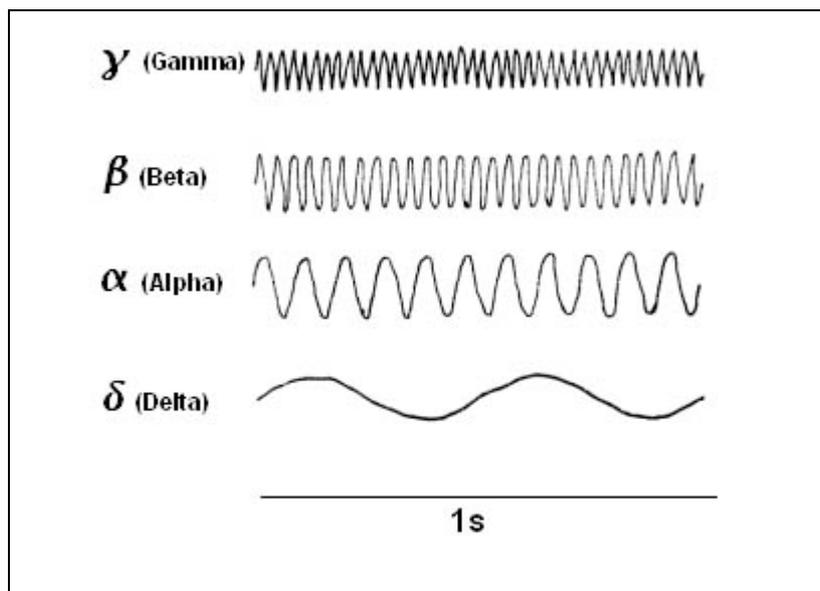


Abbildung 2:  
Schematische Darstellung der EEG-Frequenzbereiche (modifiziert  
nach [99])

Bei einem gesunden Erwachsenen im entspannten Wachzustand und geschlossenen Augen finden sich vor allem Alpha-Wellen mit einer geringen Amplitude und einer Frequenz von bis zu 13 Hz. Werden die Augen geöffnet, treten vermehrt Beta-Wellen mit einer Frequenz von 13-30 Hz auf. Eine abnehmende Vigilanz bewirkt eine Verlangsamung des EEG (Theta ( $\theta$ ) Wellen, 4-8 Hz und Delta ( $\delta$ ) Wellen, 0,5-4 Hz). Während einer Allgemeinanästhesie dominieren vor allem Frequenzen im Delta-Bereich. Ein intraoperativ abgeleitetes EEG-Signal setzt sich aus Potentialschwankungen verschiedener Frequenzbereiche zusammen. Aufgrund dieser Komplexität (eine EEG-Aufzeichnung mit einer Geschwindigkeit von 30 mm/s würde eine Datenmenge von 300 Seiten Papier pro Stunde bedeuten) ist das Roh-EEG für eine zeitnahe intraoperative Interpretation nicht geeignet [10].

### 1.3.1.1 Das prozessierte EEG

Mittels Fast-Fourier Transformation (FFT) ist es möglich, Roh-EEG Anteile zeitnah zu analysieren. Diese Analyse wird als Spektralanalyse bezeichnet. Dabei wird eine bestimmte EEG-Epoche (z.B. 5 s) in die Frequenzkomponenten zerlegt. Das EEG besteht im mathematisch vereinfachten Sinne aus vielen verschiedenen, übereinander gelagerten Sinusschwingungen unterschiedlicher Frequenzen.

Grundlage der FFT ist die Zerlegung der zu analysierenden EEG-Epoche in Sinus- und Kosinusschwingungen (Verschiebung von Sinus um  $90^\circ$ ). Mittels Korrelationsanalysen werden Übereinstimmungen mit der zu analysierenden EEG-Epoche überprüft (Kovarianz). Die Addition der Sinus- und Kosinusfunktion liefert Informationen über die Phasenlänge und die Amplitude der zugrunde liegenden EEG-Epoche. Die Ergebnisse der FFT können graphisch als sog. Powerspektrum und Phasenspektrum dargestellt werden (s. Abb. 3).

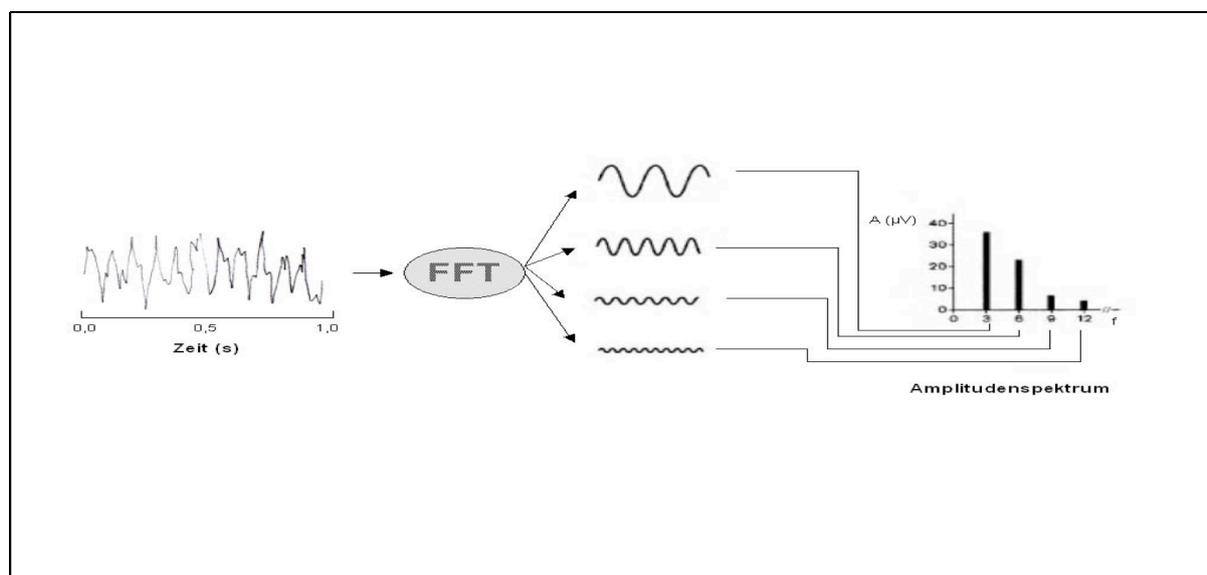


Abbildung 3:  
Schematische Darstellung des Prinzips der FFT

Das Powerspektrum ermöglicht dabei eine visuelle Abschätzung der Frequenzverteilung im EEG. Durch Berechnung der Fläche des Powerspektrums für einen bestimmten Frequenzbereich ist es möglich, einzelne Frequenzbänder als absolute Zahl ( $\mu\text{V}^2$ ) oder als prozentualen Anteil der Gesamtaktivität (%) anzugeben. Weiterhin können aus diesen Informationen die Medianfrequenz, die Peakfrequenz und die spektrale Eckfrequenz (SEF) berechnet werden. Diese Parameter werden als Monoparameter des spontanen EEG bezeichnet. Durch Bruhn [19] wurde die Limitierung des spontanen EEG und somit auch der Medianfrequenz, der SEF und der Peakfrequenz zum intraoperativen Neuromonitoring beschrieben. Am Beispiel der SEF (diejenige Frequenz, unterhalb derer 95% der Gesamtaktivität liegen) konnte Bruhn zeigen, dass geringe Anästhetikadosierungen nicht zu einer Abnahme, sondern zu einer Zunahme hochfrequenter EEG-Anteile führen und somit zu Beginn

der Anästhesie einen Anstieg der SEF95 bedingen. Eine weitere Limitierung erfährt die SEF95 durch das Auftreten sog. „Burst-Suppression-Mustern“, der teilweisen Unterdrückung kortikaler EEG-Aktivität (Suppression) im Wechsel mit hochfrequenter Aktivität (Burst). Diese Bursts führen trotz tiefer Narkose zu einem paradoxen Anstieg der EEG-Aktivität. Daher ist das spontane EEG zur monophasischen Darstellung ansteigender Anästhetikadosierungen nicht geeignet [19].

### **1.3.1.2 Der bispektrale Index (BIS)**

Die bispektrale Analyse ist ein multivariates, statistisches Verfahren, welches ursprünglich in den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts von Geophysikern entwickelt wurde, um die Bewegungen der Ozeanwellen [38], atmosphärische Druckschwankungen [68] und seismische Aktivität [39] zu bestimmen. Während herkömmliche Monoparameter wie die SEF95 nur aus dem Powerspektrum errechnet werden, vereint die Bispektralanalyse Informationen aus dem Power- und aus dem Phasenspektrum. Das Bispektrum, eine Funktion aus zwei Frequenzkomponenten  $f_1$  und  $f_2$ , beschreibt das Verhältnis der zugrundeliegenden Sinusschwingungen [85]. Das Maß dieser Phasenbeziehung wird als Bikohärenz bezeichnet. Neben der Phasenkopplung fließen zusätzlich die Amplitude des Signals und Informationen aus dem Powerspektrum in die Berechnung des Bispektrums ein. Auf dieser Grundlage entwickelte die Firma Aspect Medical Systems ein komplexes Berechnungsverfahren, welches als Ergebnis den sogenannten Bispektral-Index™ ergibt. Er ist eine Kombination aus Zeit- und Frequenzberechnung sowie spektralen Subparametern höherer Ordnung. Die Kombinationen der Subparameter entstammen einer Datenbank von EEG-Aufzeichnungen und den dazugehörigen Verhaltensbeobachtungen bei 1500 Anästhesien mit ca. 5000 h EEG-Aufzeichnungen [85]. Mittels multivariater Regressionsanalyse wurden potentielle Subparameter darauf untersucht, inwieweit sie zwischen verschiedenen Sedierungsgraden unterscheiden können. Das Berechnungsverfahren wurde nun prospektiv für weitere Narkosen verwendet und erneut untersucht. Eine schematische Darstellung dieses Prozesses ist in Abbildung 4 dargestellt.

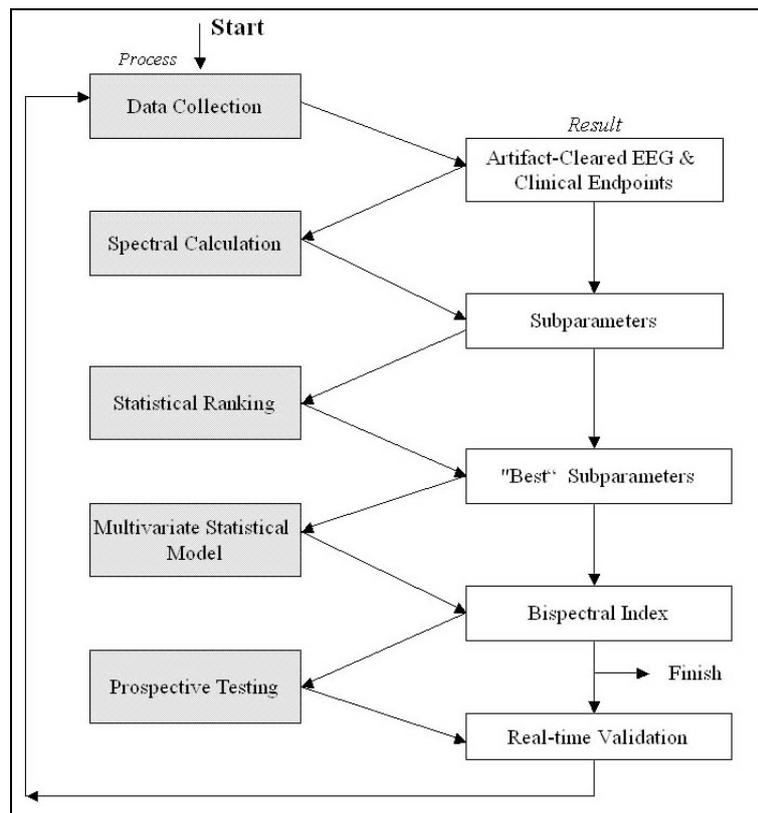


Abbildung 4:  
Schematische Darstellung des Entstehungsprozesses der BIS-Parameter (modifiziert nach Rampil [85])

Der exakte BIS-Algorithmus ist von der Firma Aspect Medical Systems bis zum heutigen Tage nicht veröffentlicht worden. Nach Rampil [85] beginnt die Berechnung des bispektralen Index mit einer EEG-Aufzeichnung, welche anschließend in Epochen von 2-Sekunden Dauer unterteilt und einer Serie von Artefaktalgorithmen unterzogen wird. EKG- und Schrittmacherartefakte werden entfernt und fehlende Datenpunkte durch Interpolation ersetzt. Augenbewegungsartefakte dagegen werden vollständig von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen. Die nun artefaktfreien 2-Sekundenepochen werden zwei separaten Algorithmen unterzogen (BSR und „QUAZI“) und auf mögliche Burst-Suppression-Episoden untersucht. Um eine fehlerfreie FFT-Transformation zu ermöglichen, werden die EEG-Epochen dem Blackman-Fenster, einem mathematischen Verfahren, unterzogen. Anschließend erfolgt die Fast-Fourier-Transformation und die Bispektralanalyse. Die resultierenden 3 Subparameter werden kombiniert und einer mit zunehmender Narkosetiefe unterschiedlicher Wichtung unterzogen (Abb.5).

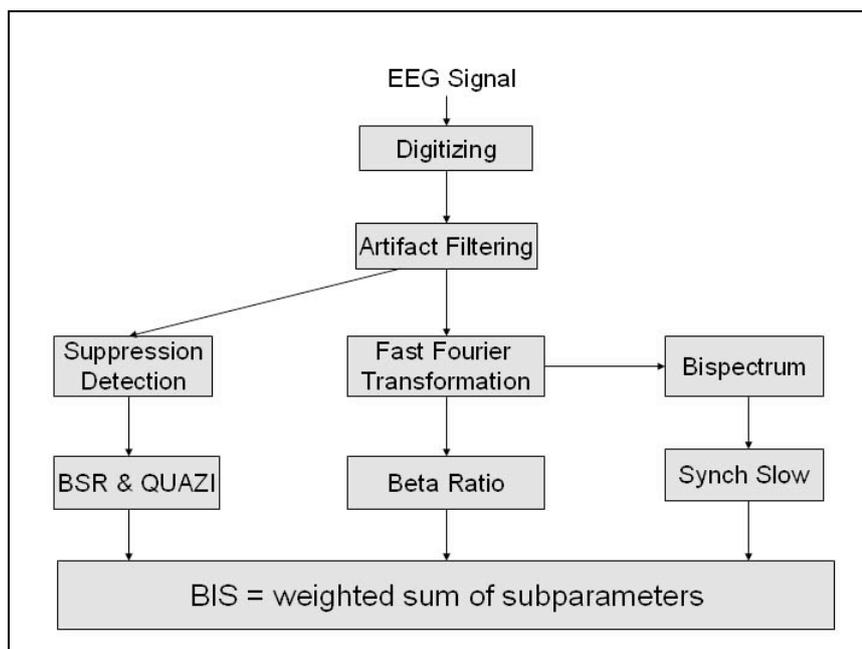


Abbildung 5:

Flowchart zur Berechnung des BIS (modifiziert nach Rampil [85])

Das Ergebnis dieses mathematischen Verfahrens ist der BIS-Wert, eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100 [59]. Ein BIS-Wert von 100 bedeutet einen Zustand der völligen Wachheit. Ein Wert von 0 dagegen die so genannte „burst suppression“, einen Zustand mit kompletter EEG-Inaktivität. Der Bispektral-Index™ (BIS™) wurde als erster kommerzieller EEG-Monoparameter 1992 klinisch eingeführt [99] und erhielt als erstes Verfahren zur Messung der Narkosetiefe die Zulassung der Food and Drug Administration (FDA). Die nachfolgend dargestellte Tabelle beinhaltet die empfohlene Zuordnung der BIS-Werte (ab BIS Version 3.0) nach Johansen [46].

Tabelle 3: Zuordnung der BIS Werte (ab BIS Version 3.0, modifiziert nach Johansen et al. [46])

BIS-Werte	Narkosetiefe, Bewusstseinsstatus
100-85	Wachheit / Erinnerung intakt
85-65	Sedierung
60-40	Allgemeinanästhesie
<30	zunehmende „burst suppression“
0	Nulllinien-EEG

Zahlreiche Untersuchungen konnten eine enge Korrelation zwischen dem bispektralen Index, dem Grad der Sedierung und dem Verlust beziehungsweise dem Wiedererlangen des Bewusstseins zeigen. Der BIS korreliert sehr gut mit dem Sedierungsgrad hervorgerufen durch Midazolam [35, 64], Propofol [35, 51, 63], Propofol in Kombination mit Alfentanil [43] sowie den volatilen Anästhetika Isofluran [35] und Sevofluran [50]. Weiterhin konnte in Studien ein signifikant reduzierter Narkosemittelverbrauch und somit auch eine Verkürzung der Aufwachzeiten und eine frühere Verlegung aus dem Aufwachraum durch BIS-gesteuerte Anästhesie gezeigt werden [4, 115]. In einer prospektiven, randomisierten Multicenterstudie an über 2500 Patienten konnten Myles et al. [74] eine Reduktion des Auftretens von Awareness um 82% durch BIS-Monitoring zeigen. Kurehara et al. [59] dagegen berichten von einer Awarenesskasuistik bei einem BIS-Index unter 60. Zusammenfassend wird anhand dieser Untersuchungen deutlich, dass das EEG-Monitoring mittels bispektralem Index zu einer Reduktion des Auftretens intraoperativer Wachheit führt. Eine 100%-Vermeidung von Awareness ist allerdings nicht möglich.

### 1.3.2 Evozierte Potentiale

Im Gegensatz zum EEG, das die unspezifische bioelektrische Aktivität des Kortex darstellt, subsummiert man unter evozierten Potentialen die hirnelektrische Aktivität neuronaler Strukturen als Antwort auf gezielte externe Reize.

Die Qualitäten der einzelnen sensorischen Systeme (somatosensorisches, akustisches, visuelles, vestibuläres und gustatorisches System) gelangen von peripheren Rezeptoren vermittelt über Nervenbahnen ins zentrale Nervensystem (ZNS). Ein peripherer Reiz (z.B. Druck) löst im Mechanorezeptor ein Aktionspotential aus, das in peripheren Nervenbahnen über die Hinterwurzel in das ZNS geleitet wird. In den aufsteigenden Bahnen ziehen die Impulse über die Hinterstrangkern (Nucleus cuneatus et. gracilis) in den Thalamus. Von dort gelangt die Information in den primären und sekundären somatosensorischen Kortex. In den Assoziationsfeldern erfolgt dann durch Integration von anderen Sinneseindrücken eine Repräsentation der Umwelt.

Evozierte Potentiale erlauben eine Interpretation der Integrität der spinalen Leitungsbahnen und der Signalübertragung in den betroffenen Arealen [119]. Die auslösenden Reize wirken über eine Erregung des zugehörigen Sinnesorgans (visuell evozierte Potentiale, akustisch evozierte Potentiale) oder direkt über das afferente Neuron (somatosensorisch evozierte Potentiale). Motorisch evozierte Potentiale werden dagegen über transkranielle elektrische oder magnetische Stimulation des Kortex ausgelöst. Die Ableitung evozierter Potentiale erfolgt mittels spezieller Elektroden, die einem Differenzverstärker vorgeschaltet sind. Für die Auslösungen evozierter Potentiale ist ein spezifischer Stimulus (Stimulator) erforderlich. Somatosensorisch evozierte Potentiale werden über einen elektrischen Reiz, visuell evozierte Potentiale über einen visuellen Reiz und akustisch evozierte Potentiale über einen akustischen Reiz ausgelöst. Da die abgeleiteten bioelektrischen Spannungen im Vergleich zum spontanen EEG um Zehnerpotenzen geringere Amplituden aufweisen, müssen sie zur weiteren Analyse verstärkt werden. Die Verstärkungsfaktoren liegen dabei üblicherweise im Bereich von  $10^3$  und  $10^6$ . Moderne Verstärker arbeiten nach dem Prinzip der Differentialverstärkung, d.h. sie messen die Spannungsdifferenz zwischen zwei Ableitpunkten am Körper. Durch diese Methode kann die Störspannung an beiden Elektroden reduziert und ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis der Ableitung erzielt werden. Mittels Filterung können nun wichtige gegenüber weniger wichtigen Frequenzbereichen verstärkt werden. Zur weiteren Analyse werden die gemessenen Signale einer sogenannten Analog-Digital-Wandlung unterzogen und in eine digitale Form umgewandelt. Um die Überlagerung evozierter Potentiale von der nicht reizbezogenen hirnelektrischen Hintergrundaktivität zu reduzieren, werden die Reizantworten einem Mittelungsverfahren unterzogen. Für SEP werden in der Regel einige hundert Durchgänge, für die frühen Komponenten akustisch evozierter Potentiale dagegen bis zu 2000 Reizantworten gemittelt [44, 99]. In der nachfolgenden Abbildung sind die Komponenten für die Aufzeichnung und Darstellung evozierter Potentiale schematisch dargestellt.

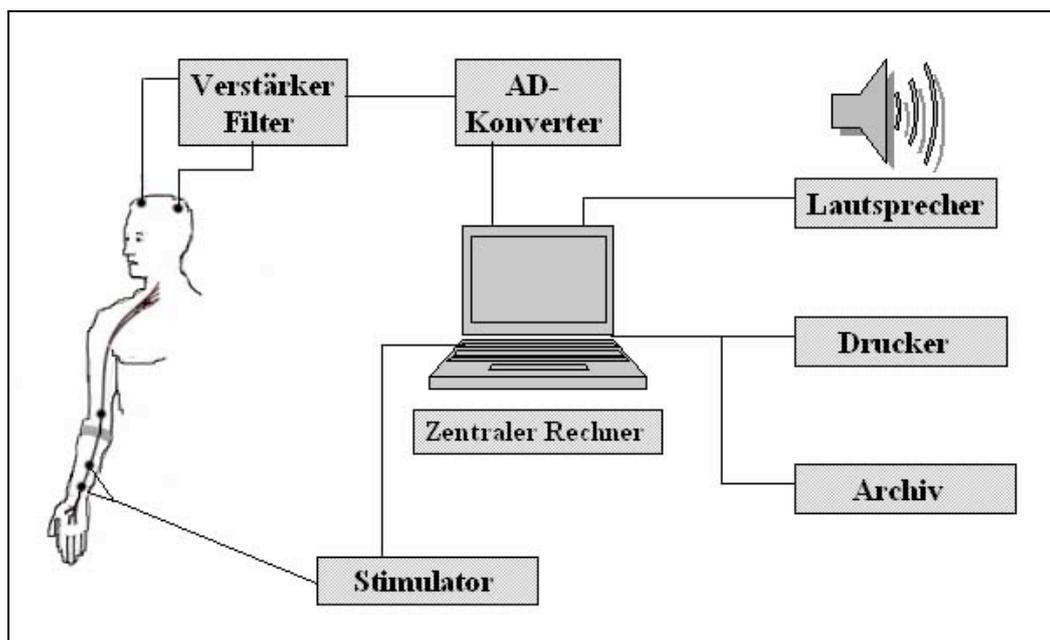


Abbildung 6:

Schematische Darstellung der Ableitung und Aufzeichnung evozierter Potentiale (SEP)

### 1.3.2.1 Akustisch evozierte Potentiale

Akustisch evozierte Potentiale (AEP) sind die reizbezogene elektrische Antwort des Zentralnervensystems auf akustische Stimuli. Sie bestehen aus einer Reihe von Potentialschwankungen, die im Verlauf der Hörbahn generiert werden und analog dem EEG entsprechend der internationalen 10-20-Klassifikation an der Schädeloberfläche abgeleitet werden. Akustisch evozierte Potentiale können in frühe (FAEP), mittlere (MAEP) und späte (SAEP) Komponenten unterteilt werden. Die frühen akustisch evozierten Potentiale weisen eine Latenz von 0-15 ms auf und werden von Strukturen der peripheren Hörbahn und des Hirnstammes generiert [79]. FAEP werden durch die Anästhetika Propofol, Etomidat, Halothan und Enflurane nur in einem geringen Maße beeinflusst [120, 121, 122]. Aufgrund der geringen Beeinflussung durch gebräuchliche Allgemeinanästhetika sind FAEP zur neurologischen Beurteilung der Hirnstammfunktionen während einer Allgemeinanästhesie geeignet. Späte Komponenten der akustisch evozierten Potentiale (SAEP) treten mit einer Latenz von 100 bis 1000 ms post Stimulus auf. SAEP reflektieren die neuronale Aktivität der kognitiven Verarbeitung in den Projektions- und Assoziationsfeldern des Frontalhirnes [78]. Sie sind schon im Wachzustand sehr variabel [54] und während einer Narkose nicht registrierbar [80,

81]. Daher scheinen sie für die Bestimmung der Narkosetiefe wenig geeignet zu sein [105].

Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MAEP) stellen die unbewusste kortikale Verarbeitung akustischer Reize dar. MAEP sind durch 5 Peaks (P0, Pa, N0, Na, Nb) im Bereich von 15–100 ms gekennzeichnet. Sie weisen beim wachen Patienten eine hohe intra- und interindividuelle Stabilität auf [79, 120, 121, 122]. Im Gegensatz zu den FAEP zeigen MAEP unter dem Einfluss verschiedener Allgemeinanästhetika charakteristische Veränderungen, wobei die meisten Anästhetika dosisabhängig die Latenz vergrößern und die Amplitude vermindern. Thornton et al. dokumentierten in einer Reihe von Untersuchungen eine dosisabhängige Unterdrückung der MAEP für die Allgemeinanästhetika Halothan, Enflurane, Propofol und Etomidate [120, 121, 122, 123]. Die Benzodiazepine Diazepam, Flunitrazepam und Midazolam, die Opioide Fentanyl, Alfentanil und Sufentanil sowie Ketamin bewirken dagegen nach einem Übersichtsartikel von Dauberer [22] unter ansteigenden Dosierungen nur eine geringe Veränderung der MAEP. In einer weiteren Untersuchung konnten Thornton und Mitarbeiter zeigen, dass die Unterdrückung der MAEP nicht nur von der Anästhetikadosierung abhängig ist, sondern durch gezielte chirurgische nozizeptive Stimuli beeinflusst wird. Chirurgische Stimuli führten zu einer Amplitudenzunahme der MAEP und wurden als Zeichen unspezifischer kortikaler Aktivierung gedeutet [124]. Weitere Untersuchungen konnten eine enge Korrelation zwischen MAEP, Bewusstseins- und Gedächtnisfunktionen während einer Allgemeinanästhesie aufzeigen [106, 107, 120]. Demzufolge scheinen akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz gut geeignet, Aspekte der Narkosetiefe zu quantifizieren.

### **1.3.2.2 Somatosensorisch evozierte Potentiale**

Durch Dawson wurden erstmals 1947 von der Kopfhaut des Menschen ableitbare somatosensible evozierte Potentiale (SEP) beschrieben [24]. Durch die Einführung von Mittelungsverfahren (Dawson 1954), bei denen die evozierten Potentiale aufsummiert und reizunabhängige Potentialschwankungen wie zum Beispiel das Hintergrund-EEG oder Muskelartefakte eliminiert werden, wurde eine genauere Analyse der Reizantworten möglich. Somatosensible kortikale Reizantworten können z.B. nach elektrischer Stimulation von Armnerven [24], Beinerven [125] und nach

Stimulation von Trigemini Endästen [119] abgeleitet werden. Beim Neuromonitoring der zentralnervösen Abschnitte der somatosensorischen Leitungsbahn finden vor allem die Stimulierung des Nervus medianus am Handgelenk und des Nervus tibialis posterior hinter dem Malleolus medialis Verwendung.

Somatosensorisch evozierte Potentiale liefern Informationen über die somatosensorische Leitungsbahn. Über diesen Leitungsweg werden Informationen über Sinneswahrnehmungen der Haut und Informationen über die Tiefensensibilität an übergeordnete zentrale Bereiche geleitet.

Der somatosensorische Leitungsweg besteht von der Peripherie bis zum primären Hirnrindenareal aus drei Neuronen. Am Beispiel der elektrischen Stimulation des N. medianus soll die sensorische Reizleitung im Folgenden kurz erläutert werden.

Ein überschwelliger elektrischer Reiz führt zu einer Depolarisation aller sensorischer Fasern des gemischten Nervs. Die elektrischen Impulse werden über das spezifische lemnische somatosensible System weitergeleitet und gelangen über den Plexus brachialis in das ipsilaterale Hinterhorn des Rückenmarks. Von dort steigen sie im Fasciculus cuneatus zu den Hinterstrangkernen in der kaudalen Medulla oblongata auf, dem Ort der ersten synaptischen Schaltstelle. Der Nucleus cuneatus ist der Ausgangspunkt für das zweite Neuron, welches über den Lemniscus medialis auf die Gegenseite kreuzt, und zu den spezifischen Thalamuskernen (VPL, VPM), der zweiten synaptischen Schaltstelle zieht. Nach einer weiteren Verschaltung endet die sensorische Reizleitung in den primären und sekundären Arealen (SI und SII) des somatosensorischen Kortex [10, 44]. Die nachfolgende Abbildung zeigt eine schematische Darstellung der somatosensorischen Leitungsbahn am Beispiel des Nervus medianus.

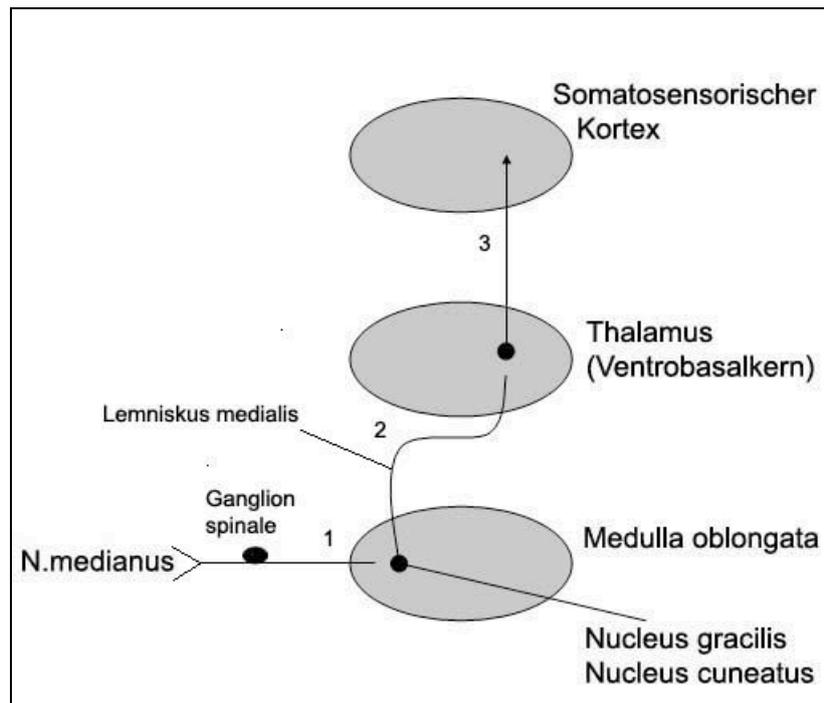


Abbildung 7:  
 Schematische Darstellung der somatosensorischen Leitungsbahn am Beispiel des Nervus medianus, 1=1. Neuron, 2=2. Neuron, 3=3. Neuron  
 (modifiziert nach Banoub et al. [8])

Der primäre somatosensorische Kortex (SI) befindet sich im Gyrus postcentralis. In SI ist neben der Mundregion die kontralaterale Körperhälfte repräsentiert. Die im Verhältnis unterschiedlich groß dargestellten Repräsentationen entsprechen nicht den tatsächlichen Proportionen sondern ihrer neurophysiologischen Bedeutung. So ist beim Menschen die Mund- und Handregion in überproportionaler Größe vertreten. SII ist um ein Vielfaches kleiner als SI und weist eine bilaterale Repräsentation der Körperoberfläche auf. Die Ausschaltung von SI führt zu Störungen in der Lokalisation und der Diskrimination von Hautreizen [118].

Neben der somatotopen Gliederung werden verschiedene Felder unterschieden. Brodmann teilte den somatosensorischen Kortex zytoarchitektonisch in die Area 3, 1 und 2 ein [18]. Durch Vogt und Vogt wurde eine weitere Unterteilung der Area 3 in 3a und 3b vorgenommen [129].

Im Gegensatz zu den Synapsen des unspezifischen Thalamus, die sich in den oberflächlichen Kortexschichten befinden und deren Aktivität ursächlich für die Entstehung des EEG-Signals ist, befindet sich die dritte synaptische Schaltstelle der

somatosensorischen Bahn in den mittleren Schichten des Kortex. Aus diesem Grunde sind die SEP-Amplituden um ein Vielfaches geringer als die des EEG [118, 119].

Abbildung 8 zeigt eine Darstellung der SEP-Komponenten mittlerer Latenz am Beispiel einer Originalmessung im Wachzustand.

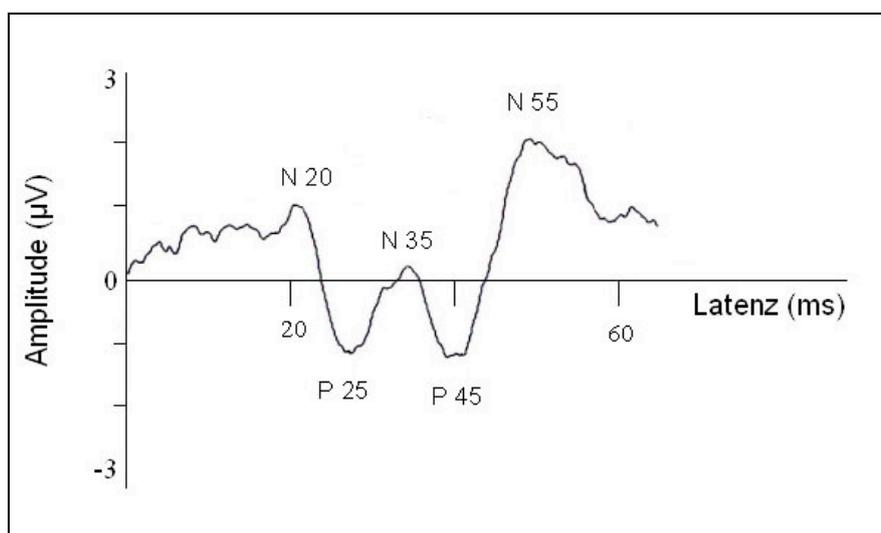


Abbildung 8:

Darstellung der SEP-Komponenten mittlerer Latenz am Beispiel einer Originalmessung im Wachzustand (REF), Pat. 30 Jahre, ASA II, Op: Laserurethrotomia interna

Nach Stimulation des Nervus medianus am Handgelenk kann nach etwa 20 ms der erste Spannungsausschlag über dem Handareal des kontralateralen sensorischen Kortex abgeleitet werden. Nach Empfehlung des Internationalen Komitees zur Bezeichnung von EP-Komponenten wird dieser Peak mit N20 bezeichnet und nach oben aufgetragen. Nach 25 ms folgt der zweite Wellenausschlag P25, der nach unten aufgetragen wird. Die Komponenten N20 und P25 repräsentieren unter anderem die Aktivität thalamokortikaler Projektionsbahnen und die des postzentralen sensorischen Kortex und werden als kortikaler Primärkomplex bezeichnet [118]. Es folgen dann die späteren Spannungsausschläge N35, P45 und N50, die in den primären sensorischen Projektionsfeldern generiert werden. N20-N55 werden als mittlere Komponenten bezeichnet und werden durch Anästhetika beeinflusst, wobei der Einfluss auf die Komponenten N35-N55 deutlicher ist, so dass sie zum Teil in Narkose vollständig unterdrückt werden.

Nach einer Latenzzeit von mehr als 100 ms nach Stimulation des Nervus medianus können die späten Komponenten abgeleitet werden. Sie entstehen in den kortikalen Assoziationsfeldern und werden z.B. zur zerebralen Funktionsbeurteilung nach zerebraler Schädigung verwendet [44].

#### **1.4 Derzeitiger Stand der Wissenschaft und Zielsetzung der Studie**

Verschiedene vorangegangene Untersuchungen lassen vermuten, dass MAEP in der Lage sind, zuverlässig zwischen verschiedenen Bewusstseinsstufen unter Propofolnarkose zu unterscheiden. Gajraj und Mitarbeiter [32] konnten eine enge Korrelation zwischen akustisch evozierten Potentialen und verschiedenen Bewusstseinsstufen unter Propofolnarkose zeigen. Davies et al. [23] untersuchten MAEP nach Propofolgabe und bei Wiedererlangen des Bewusstseins. Dabei konnten sie konstante Veränderungen der MAEP-Latenzen nachweisen. Es wird daher vermutet, dass MAEP auch wichtige Hinweise zur Vermeidung von Awareness liefern können [120].

Somatosensorisch evozierte Potentiale werden als intraoperatives Standardverfahren zur Überwachung sensorischer Bahnen, z.B. als zerebrales Ischämie-Monitoring in der Carotischirurgie, bei Operationen in unmittelbarer topographischer Nähe zur A. cerebri media oder auch bei rückenmarksnahen Eingriffen eingesetzt [31, 40, 69]. Darüber hinaus dienen sie der Identifikation und Lokalisation sensorischer und motorischer Gyri bei neurochirurgischen Eingriffen in der Zentralregion. Ein weiteres Einsatzgebiet stellt das SEP-Monitoring bei der Beurteilung des Schweregrads und der Prognose von ZNS-Dysfunktionen dar [44]. Es ist bekannt, dass somatosensorisch evozierte Potentiale dosisabhängig durch Anästhetika moduliert werden [88]. Nervus medianus evozierte Potentiale sind ein Indikator zur Identifizierung einer kortikalen Aktivierung während chirurgischer Stimulation [70]. Bisher gibt es wenige Untersuchungen von Nervus medianus evozierten Potentialen im Zusammenhang mit kognitiven Prozessen während Allgemeinanästhesien. Es wird angenommen, dass sie Aspekte der Narkosetiefe erfassen [9]. Anhand dieser Erkenntnisse lässt sich vermuten, dass Nervus medianus evozierte Potentiale auch als Verfahren zum intraoperativen Neuromonitoring verwendet werden können. Eine ungestörte sensorische Informationsverarbeitung in

neuronalen Systemen während einer Narkose ist Voraussetzung für die Entstehung intraoperativer Wachheitsphänomene [70]. Da evozierte Potentiale nach peripherer Stimulation spinale, subkortikale und kortikale Strukturen reflektieren, lässt sich ein gewisser Informationsvorteil gegenüber dem spontanen EEG vermuten. Durch Davies et al. wurden konstante Veränderungen akustisch evozierter Potentiale nach Propofolgabe und bei Wiedererlangen des Bewusstseins beschrieben. Anliegen dieser Studie war daher die Fragestellung, ob somatosensorisch evozierte Potentiale ähnlich wie akustisch evozierte Potentiale charakteristischen Veränderungen nach Propofolgabe und bei Wiedererlangen des Bewusstseins unterworfen sind.

## **1.5 Ziel der Untersuchung**

### **1.5.1 Hauptfragestellung**

Ist in dem untersuchten Patientenkollektiv eine zuverlässige Unterscheidung zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit mit Hilfe von Nervus medianus evozierten Potentialen möglich (Kriterium für das Wiedererlangen des Bewusstseins: Fähigkeit des Patienten, die Hand des Untersuchers viermal in Folge zu drücken)?

### **1.5.2 Nebenfragestellung**

Ist die Kombination von Nervus medianus evozierten Potentialen und BIS bei der Erfassung von Bewusstsein und Bewusstlosigkeit der Betrachtung der einzelnen Variablen überlegen?

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Zur Evaluierung der Fragestellung wurde diese prospektive Studie in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin im Universitätsklinikum Charité Campus Mitte durchgeführt. Nach schriftlicher Einverständniserklärung erfolgte der Einfluß der Studienteilnehmer in die von der Ethikkommission genehmigten Untersuchungen. Insgesamt wurden 24 Patienten in einem Zeitraum von 14 Monaten untersucht.

#### **2.1.1 Patientenaufklärung**

Alle Patienten wurden zusätzlich zur Anästhesieaufklärung über die Ziele der Studie, den Ablauf am Operationstag, das postoperative Interview, das EEG-Monitoring, die Elektrostimulation des Nervus medianus sowie über die eingesetzten Medikamente und ihre Nebenwirkungen mündlich sowie schriftlich aufgeklärt. Alle Patienten gaben daraufhin die schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie ab. Sie hatten zu jeder Zeit die Möglichkeit, die Teilnahme an der Studie zu widerrufen.

#### **2.1.2 Einschlusskriterien**

- Indikation zu einem elektiven operativen Eingriff unter spinaler Anästhesie
- Volljährigkeit
- ASA-Risikoklassen I-III

#### **2.1.3 Ausschlusskriterien**

- ASA IV
- Alter < 18 oder > 75
- Einnahme von ZNS-wirksamen Medikamenten
- Alkohol und Drogenabusus
- Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen

## 2.2 Versuchsdurchführung

In der nachfolgenden Abbildung sind alle Messzeitpunkte sowie das präoperative und operative Procedere schematisch dargestellt und werden im Weiteren näher erläutert.

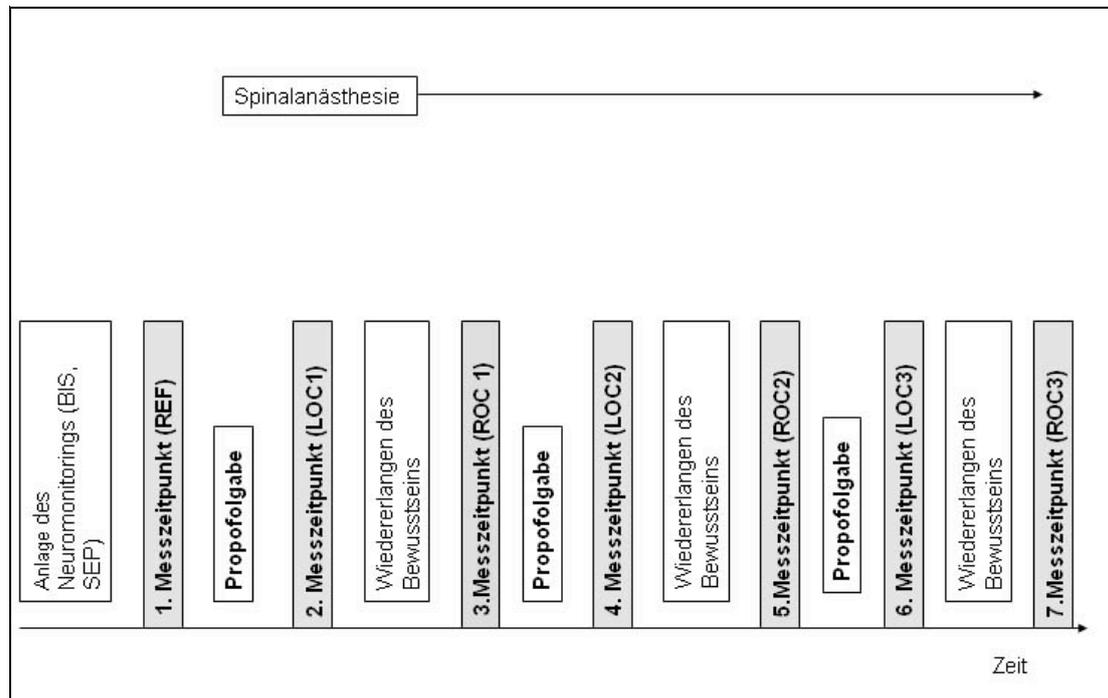


Abbildung 9:

Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus und aller Messzeitpunkte (REF= Ausgangsmessung im Wachzustand, LOC=loss of consciousness, ROC=return of consciousness, erfasste Parameter pro Messzeitpunkt: SEP-Komponenten N20, P25, N35, P45, N55, BIS, MAD, HF, SPO<sub>2</sub>, OAAS Score)

### 2.2.1 Präoperative Phase

#### 2.2.1.1 Patientenvorbereitung

Alle Patienten wurden 45 min vor OP-Beginn mit 7,5 mg Midazolam (Dormicum®) oral prämediziert. Nach Ankunft im Einleitungsraum erfolgte nach nochmaliger Prüfung der Ausschlusskriterien die Anlage eines peripheren Venenkatheters, über den jeder Patient 500 ml Vollelektrolytlösung zum Ausgleich des Nüchterndefizites erhielt. Es wurden Braunülen (Vasofix®, B. Braun Melsungen AG) der Größe 18 G verwendet.

### 2.2.1.2 Etablierung des Standardmonitorings

Daraufhin folgte die Anlage des Standardmonitorings, welches die nicht-invasive Blutdruckmessung, die Pulsoxymetrie sowie eine 3-Kanal-EKG-Ableitung beinhaltete. Nach Etablierung des Standardmonitorings erfolgte die sorgfältige Anlage aller zur Datenerfassung nötigen Elektroden und Apparaturen im Einleitungsraum. Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Darstellung aller verwendeten Apparaturen und erfassten Parameter dieser Untersuchung.

Tabelle 4: Zusammenfassende Darstellung der erfassten Parameter

Monitoring	Erfasste Parameter
Standard-Monitoring	MAD, SpO <sub>2</sub> , HF
EEG-Monitoring (BIS; A-2000; Aspect Medical System, Version XP)	BIS
SEP Komponenten (Keypoint®, Medtronic, USA)	N20, P25, N35, P45, N55, Latenzen, peak to peak Amplituden
Weiteres Monitoring	Propofol Infusionsrate (ml/h), klinische Beobachtung des Patienten, Wachheitsscore (OAAS)

### 2.2.1.3 Somatosensorisch Evozierte Potentiale (SEP)

Die Somatosensorisch evozierten Potentiale wurden anhand eines standardisierten Verfahrens mittels Keypoint® (Medtronic USA) aufgezeichnet. Nach sorgfältiger Behandlung der Haut im Bereich der Elektrodenplatzierungsstellen mit der Alkohollösung Softasept® N (B. Braun Melsungen AG, Melsungen) und Skin-Preparation-Gel, Skin Pure® (Nihon Kohden Coporation, Tokyo, Japan) erfolgte die Platzierung der Stimulations- und Ableitungselektroden, wobei die Elektroden Impedanzen von 5 kΩ nicht überschritten. Danach wurde für jeden Patienten die individuelle sensorische und motorische Schwelle, sowie die maximale Toleranzschwelle ermittelt. Die Ableitung der SEPs erfolgte nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus am Handgelenk durch Elektroden über dem ipsilateralen Plexus brachialis (Erb' Punkt), dem Processus spinosus des zweiten Halswirbels (C2), dem kontralateralen somatosensorischen Kortex (C3', 2 cm hinter C3) und einer frontalen Referenzelektrode (Fz) entsprechend dem internationalen

10-20-System. Die Stimulation erfolgte mit einer Frequenz von 3 Hz und einem Bandpass von 20-2000 Hz. Bei jeder Messung wurden 200 Reizantworten pro Minute gemittelt. In der nachfolgenden Abbildung ist das internationale 10-20-System dargestellt.

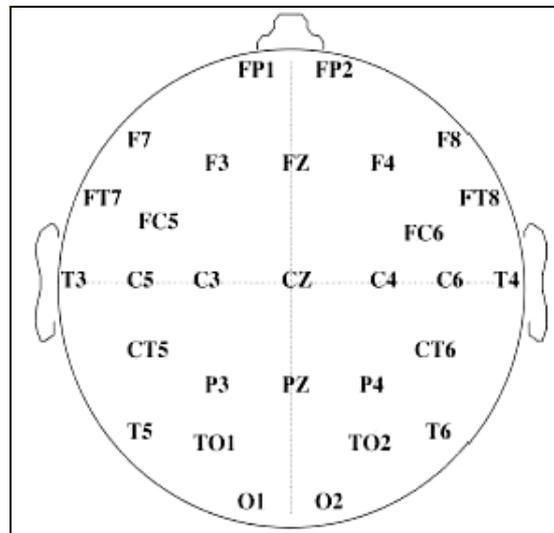


Abbildung 10:  
Darstellung des internationalen 10-20 Systems

Abbildung 11 zeigt die Position der verwendeten SEP-Stimulations- und Ableitungselektroden.

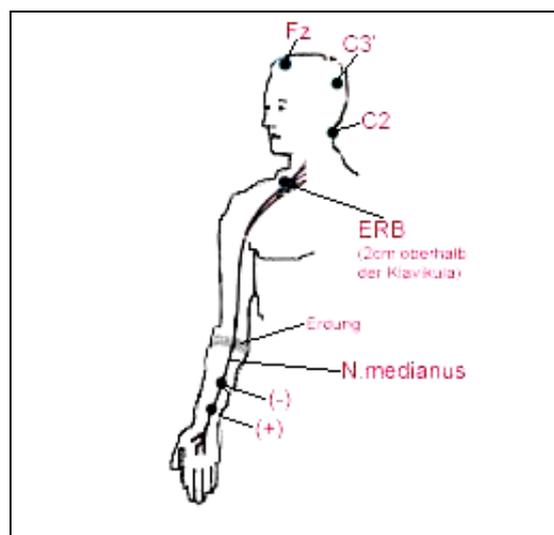


Abbildung 11:  
Positionierung der SEP-Elektroden (modifiziert nach Masuhr K.F., Neumann M.: Neurologie, 4. Aufl. Hippokrates Verlag Stuttgart, 1998)

In Abbildung 12 ist die Grundeinstellung der SEP-Stimulationssoftware dargestellt.

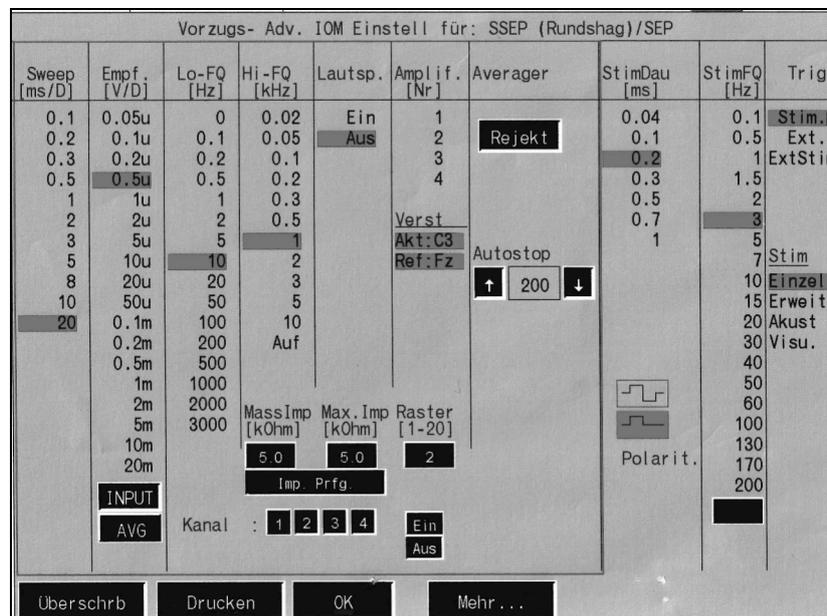


Abbildung 12:  
Darstellung der Grundeinstellung der SEP-Stimulationssoftware  
Keypoint® (Medtronic USA)

Für jeden Messzeitpunkt wurden die Komponenten N20, P25, N35, P45, N55, Latenzen sowie peak-to-peak Amplituden aufgezeichnet und auf Datenträgern für spätere Analysen gespeichert.

#### 2.2.1.4 Bispektraler Index

Der bispektrale Index wurde mittels Aspect A 2000 Monitor (Aspect Medical System, Version 2.21) abgeleitet. Für die Aufzeichnung des BIS wurden BIS-Quatro™-Elektroden (Aspect Medical Systems, USA) verwendet und entsprechend der Herstellerangaben auf der Stirn des Patienten platziert. Um Impedanzen von <math>< 5\text{ k}\Omega</math> zu gewährleisten, wurde die Haut im Bereich der Elektrodenapplikationsstellen sorgfältig mit der Alkohollösung Softasept® N (B. Braun Melsungen AG) gereinigt.

### **2.2.1.5 Datenaufzeichnung**

Es erfolgte ein sekundengenauer Abgleich aller für diese Studie eingesetzten Apparaturen und Computer, um eine synchronisierte Speicherung der Daten zu ermöglichen. Die Aufzeichnung konnte nun gestartet werden.

### **2.2.1.6 Etablierung der spinalen Anästhesie**

Nach Setzen einer Hautquaddel mit 1 ml Lidocain 1% erfolgte die Anlage der Spinalanästhesie (26G Pencil–Point Nadel, Punktionshöhe L3/L4) unter Kontrolle der Vitalparameter durch den anwesenden Anästhesisten. Als Anästhetikum wurde Bupivacain 0,5% (isobar) verwendet.

### **2.2.1.7 Erfassung der präoperativen elektrophysiologischen Parameter**

Nach einer Ruhephase von 5 min erfolgte die erste Messung im Wachzustand (REF), die gegebenenfalls durch eine zweite Messung (REF 1) ergänzt wurde.

## **2.2.2 Operative Phase**

Nach Etablierung der spinalen Anästhesie erfolgte der Transfer in den OP-Saal. Im OP-Saal wurde das gesamte Monitoring erneut angeschlossen und die kontinuierliche Aufzeichnung fortgesetzt.

### **2.2.2.1 Einleitung und perioperatives Procedere**

Nun erhielten alle Patienten Propofol als Bolusgabe bis zum Eintritt des Bewusstseinsverlustes (LOC). Als Marker für den Eintritt der Bewusstlosigkeit wurde das Erlöschen des Lidreflexes und die fehlende Reaktion auf Ansprache definiert. Die klinische Einschätzung des Sedierungsgrades wurde zu jedem Messzeitpunkt anhand der Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale nach Avramov vorgenommen [6]. Tabelle 5 zeigt eine Darstellung der Sedierungsskala (OAAS).

Tabelle 5: OAAS-Scale nach Avramov [6]

Score	Reaktionen	Sprache	Gesichts- ausdruck	Augen
1	Prompte Antwort auf Ansprache	Normal	Normal	Keine Ptosis
2	Verlangsamte Antwort auf Ansprache in normalem Ton	Leicht verlangsamt	Leicht entspannt	Trüb oder leichte Ptosis
3	Antwort nur auf laute Ansprache oder Wiederholung	Deutlich verlangsamt	Deutliche Entspannung (schlaffer Unterkiefer)	Trüb oder leichte Ptosis
4	Antwort nur auf leichtes Anstoßen oder Schütteln	Einzelne Worte		
5	Keine Antwort auf Anstoßen oder Schütteln			

Bis zur Erfassung der elektrophysiologischen Parameter des 2. Messzeitpunktes LOC 1 (Loss of consciousness) wurde Propofol als i.v.-Infusion in einer Dosierung von 2 ml/kg KG/h appliziert.

Danach wurde die kontinuierliche Propofolinfusion unterbrochen. Bei Wiedererlangen des Bewusstseins wurde der 3. Messzeitpunkt ROC 1 (Return of consciousness) gemessen [27]. Dieser beschriebene Zyklus wurde insgesamt 2 mal wiederholt, so dass pro Patient 7 Messzeitpunkte (REF, LOC1, ROC1, LOC2, ROC2, LOC3 und ROC3) untersucht wurden. Weiterhin wurde für jeden Messzeitpunkt eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung der Propofol-Plasmakonzentration vorgenommen, sowie die klinische Einschätzung der Sedierungstiefe anhand des Wachheitsscores nach Avramov dokumentiert.

### **2.2.3 Postoperative Phase**

Nach Operationsende wurden alle Patienten zur weiteren Überwachung in den Aufwachraum transportiert. Nach 24 h erfolgte die Befragung der Patienten bezüglich intraoperativer Wahrnehmungsphänomene und des postoperativen Befindens.

### **2.2.4 Blutentnahmen, Probenaufbereitung und Bestimmung der Propofolserumkonzentration**

Zur Bestimmung der Propofol-Serumkonzentration wurde zu jedem Messzeitpunkt eine venöse Blutentnahme unter Verwendung von 10 ml-EDTA-Monovetten vorgenommen. Um Verdünnungseffekte zu vermeiden, wurde vor jeder venösen Blutentnahme 10 ml Blut aspiriert und anschließend verworfen. Die Proben wurden umgehend gekühlt und bis zum OP-Ende bei +8°C gelagert. Unmittelbar nach OP-Ende wurden die Proben zentrifugiert und das Plasma bis zur Bestimmung der Propofolkonzentration bei -40°C tiefgekühlt gelagert.

Die Bestimmung erfolgte mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit integriertem Photodiodenarray-Detektor im toxikologischen Labor des Instituts für Rechtsmedizin der Charité Berlin unter der Leitung von Herrn Prof. Pragst. 200 µl Serum wurden mit 200 µl Acetonitril versetzt, 5 min geschüttelt und etwa 1 min zentrifugiert. Danach wurden 50 µl des Überstandes in die HPLC injiziert. Die Quantifizierung erfolgte mit einer Bandbreite von 10 nm bei einer Wellenlänge von 219 nm.

Die Kalibrierung erfolgte entsprechend den Standards der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie. Weiterführende Angaben zu den verwendeten Apparaturen und den Messbedingungen der HPLC sind unter [83] beschrieben.

### **2.2.5 Studientabelle und Datenaufzeichnung**

Die Parameter des Standardmonitorings und der BIS-Index wurden zu jedem Messzeitpunkt handschriftlich in der Studientabelle festgehalten.

Die BIS-Parameter wurden auf einem Notebook gespeichert. Die SEP-Komponenten wurden mit der Keypoint®-Software (Medtronic USA) aufgezeichnet und auf einem PC zur späteren Auswertung gespeichert.

## 2.3 Eingesetzte Medikamente

### 2.3.1 Propofol

Propofol, 2,6-diisopropylphenol, ist ein i.v.-Hypnotikum, welches zur Einleitung und zur Aufrechterhaltung von Vollnarkosen und zur Sedierung bei verschiedenen Eingriffen eingesetzt wird. Propofol wurde 1977 als Injektionsnarkotikum in die klinische Praxis eingeführt. Es ist ein wasserunlösliches Alkylphenolderivat, welches zunächst in Form einer Cremophorlösung klinische Anwendung fand. Aufgrund einer Häufung an anaphylaktoiden Reaktionen, wurde es mit anderen Lösungsmitteln versetzt und wird heute in einer Emulsion mit Sojabohnen, Epiphosphatid, Glycerol und Natriumhydroxid verwendet. Bei einem pH-Wert von 7 liegt es als milchige Lösung vor, ist bei Raumtemperatur stabil und nicht lichtempfindlich [110, 113]

Die Plasmaeiweißbindung beträgt ca. 98%. Propofol beeinflusst die Transmission an der Alpha-Untereinheit des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors und hemmt die Freisetzung der exzitatorischen Aminosäure Glutamat. Weiterhin hemmt Propofol den Natriumeinstrom in die Zelle.

Die Pharmakokinetik von Propofol lässt sich mit einem offenen 2-Kompartimenten-Modell beschreiben. Nach intravenöser Gabe erfolgt in der  $\alpha$ -Phase die Umverteilung in das zentrale Kompartiment (Gewebe mit einem hohen Anteil am Herzzeitvolumen) mit einer Halbwertszeit von 2-8 Minuten. Charakteristisch für diese Phase ist der rapide Abfall der Propofolplasmakonzentration. Dieser entsteht hauptsächlich durch die Umverteilung von Propofol aus dem zentralen Kompartiment in das periphere Kompartiment (weniger gut perfundierte Gewebe z.B. Fettgewebe). Die Eliminationsphase ( $\beta$ -Phase) ist durch ein langsam abfallenden Propofolplasmaspiegel gekennzeichnet. Die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2\beta}$ ) beträgt 30-60 Minuten. Ursächlich hierfür ist die langsame Elimination von Propofol aus dem peripheren Kompartiment (Fettgewebe) [42, 110, 113].

Propofol wird hepatisch glucoronidiert und in Form von inaktiven Metaboliten zum größten Teil über den Urin ausgeschieden. Propofol besitzt eine sehr hohe metabolische Clearance, die den hepatischen Blutfluss übersteigt. Es wird angenommen, dass extrahepatische Metabolisierungsprozesse existieren [110, 113]. Bei kontinuierlicher Zufuhr lässt sich die Elimination durch die kontext-sensitive Halbwertszeit beschreiben. Die kontext-sensitive Halbwertszeit beschreibt den

Zeitraum zwischen Beendigung der Infusion und dem Vorhandensein von 50% der Ausgangskonzentration im zentralen Kompartiment.

Nach einer Narkoseeinleitung mit Propofol werden regelmäßig folgende pharmakologischen Effekte beobachtet. Es kommt zum Abfall des systolischen und des diastolischen Blutdrucks sowie zu einer Verringerung des kardialen „Output“ und des Gefäßwiderstandes. Dieser Effekt ist nach der Einleitungsphase am ausgeprägtesten und setzt sich bei kontinuierlicher Infusion fort. Bei der Mehrzahl der Patienten ist abhängig von der gegebenen Dosis eine vorübergehende Apnoephase zu beobachten. Kontinuierliche Propofolgabe bewirkt eine verminderte Ventilation mit einem erhöhten  $\text{CO}_2$ -Gehalt des Blutes.

Aus PET-Untersuchungen ist bekannt, dass Propofol zu einer Reduktion des zerebralen Blutflusses im Bereich des Cuneus, des Praecuneus, des posterioren limbischen Systems, des Thalamus und der parietalen und frontalen Kortices führt [49].

### 2.3.2 Bupivacain

Lokalanästhetika sind schlechtlösliche, schwach basische aromatische Amine, deren Grundstruktur aus einem lipophilen ungesättigten aromatischen Ring und einem hydrophilen Anteil bestehen, die über eine Zwischenkette miteinander verbunden sind. Bupivacain gehört zu der Gruppe der Amid-Lokalanästhetika und findet seit 1963 im klinischen Alltag Verwendung. Die kommerzielle Bupivacainlösung ist ein äquimolares Gemisch des links- und des rechtsdrehenden Enantiomers. Der pKa-Wert beträgt 8,01 und der pH-Wert der wässrigen Lösung wird mit 6 angegeben. Die Proteinbindung im Plasma beträgt 88-95% bei einer Halbwertszeit von 12 h. Die Metabolisierung erfolgt durch eine Hydroxylierung des aromatischen Rings in der Leber. Wie alle Lokalanästhetika bewirkt Bupivacain eine reversible Blockade der  $\text{Na}^+$ -Kanäle, so dass eine Depolarisation sowie eine nachfolgende Auslösung eines Aktionspotentials erschwert beziehungsweise verhindert wird. Verglichen mit Lidocain besitzt Bupivacain ein 4-mal stärkeres anästhetisches und toxisches Potential. Als Ursache für die erhöhte Kardiotoxizität wird eine verlängerte Bindung an die Rezeptoren der Natriumkanäle angenommen. Darüber hinaus blockiert

Bupivacain auch die langsamen Kalzium- und die Kaliumkanäle. Klinisch wird Bupivacain vor allem für die Spinal- und Epiduralanästhesie eingesetzt [61, 72].

## 2.4 Statistik

Für die Auswertung der Daten wurden alle 5 SEP-Komponenten (N20, P25, N35, P45 und N55) betrachtet. Die statistische Analyse wurde mit SPSS, Version 14 durchgeführt.

Die Normalverteilung der Stichprobenvariablen wurde mit dem Kolmogoroff-Smirnoff-Test mit Lilliefors Korrektur untersucht.

Bei gegebener Normalverteilung wurden die Komponenten somatosensorisch evozierter Potentiale und des BIS mittels multivariater Varianzanalyse, Hotellings T-Quadrat (abhängige Faktoren: Messzeitpunkte, Latenz- bzw. Amplitudenkomponenten) analysiert.  $P < 0,05$  führte zur Verwerfung der Nullhypothese.

Die post-hoc Analyse für den Vergleich einzelner Messzeitpunkte wurde univariat durchgeführt.

In einem multiplen Regressionsmodell wurden SEP-Komponenten (5 Latenzen, 5 Amplituden) und BIS-Parameter separat als Prediktionsvariablen für das Auftreten von Wachheit untersucht. Der Wachheitsscore nach Avramov wurde dabei als abhängige Variable betrachtet. Mittels eines schrittweisen Regressionsmodells wurde analysiert, ob die Kombination von Parametern des spontanen EEG und somatosensorisch evozierter Potentiale die Vorhersage von Wachheit bei Aufwachen aus Propofolседierung (Übergang LOC-ROC) verbessert. Die erklärte Varianz ( $R\_Quadrat$  und Korrigiertes  $R\_Quadrat$ ) ist aufgeführt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Patientendaten**

Das mittlere Patientenalter betrug  $62\pm 10$  Jahre, die mittlere Körpergröße  $176\pm 9$  cm und das mittlere Gewicht  $79\pm 14$  kg. Es nahmen 5 Frauen und 17 Männer der ASA Klassifikation I (7), II (13), III (2) an der durchgeführten Untersuchung teil.

Eine exakte Aufzeichnung der hirnelektrischen Aktivität gelang bei 22 von 24 Patienten. Insgesamt wurden 154 SEP- und 145 BIS-Messungen an 22 Patienten durchgeführt. Die OP-Zeit (MW $\pm$ SD) betrug  $66,4\pm 25,4$  min. Die sensorische Schwelle (MW $\pm$ SD) betrug  $3,32\pm 0,87$  mA.  $7,25\pm 2,66$  mA waren nötig, um eine motorische Antwort auszulösen. Die Stimulation des Nervus medianus wurde mit  $11,38\pm 2,13$  mA durchgeführt.

#### **3.1.1 Von der statistischen Betrachtung ausgeschlossene Patienten**

2 Patienten wurden aufgrund von Muskelartefakten mit resultierender verminderter Signalqualität in der Referenzmessung von der statistischen Betrachtung ausgeschlossen. Vollständige SEP-Aufzeichnungen konnten während der Referenzmessung und während der Messzeitpunkte LOC2 und ROC2 dokumentiert werden.

Bei 2 Patienten gelang eine exakte Zuordnung der SEP-Komponente N55 im Wachzustand nicht. Im Falle eines Patienten war eine Bestimmung der SEP-Komponenten zu den Messzeitpunkten LOC1 und ROC1 aufgrund von intraoperativen Artefakten durch Elektrokoagulation nicht möglich. Bei einem weiteren Patienten war die Komponente N55 zum Zeitpunkt LOC1 und ROC1 komplett unterdrückt. In einem weiteren Fall konnten zu den Messzeitpunkten LOC3 und ROC3 keine elektrophysiologischen Parameter erhoben werden, da die Operation zu diesem Zeitpunkt bereits beendet war.

Nach Ableitung des bispektralen Index wurden aufgrund von Artefakten 6 BIS-Werte von der statistischen Betrachtung ausgeschlossen. Insgesamt wurden teilweise unvollständige Datensätze von 9 Patienten erhoben.

### 3.2 Exemplarische Darstellung der Messergebnisse anhand eines Patienten

In der folgenden Abbildung ist eine SEP-Originalmessreihe mit den charakteristischen Veränderungen der Kurvenkonfigurationen zu den verschiedenen Messzeitpunkten dargestellt.

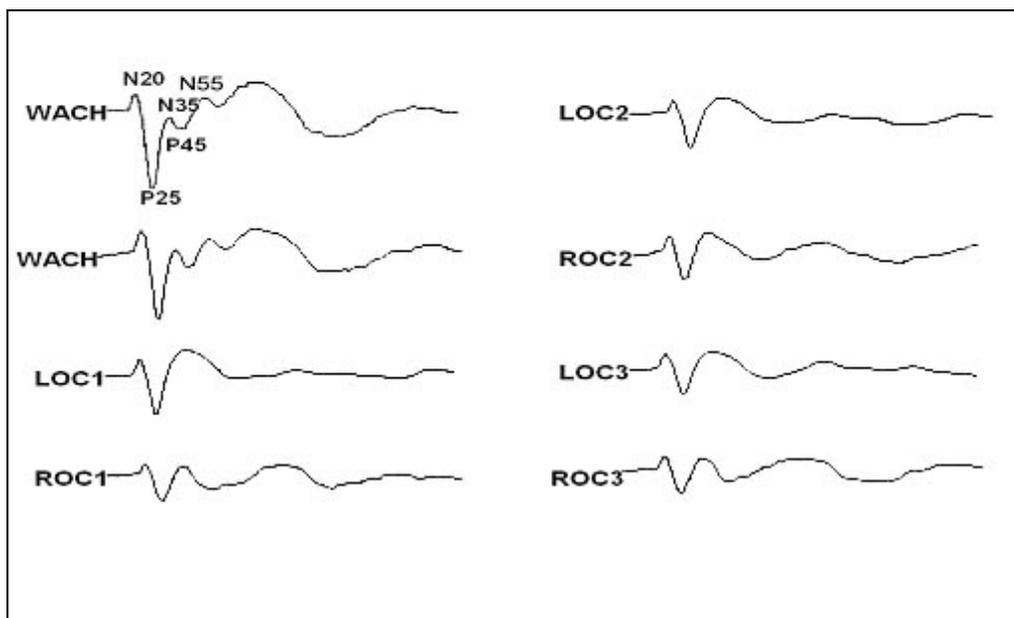


Abbildung 13:

SEP Komponenten (120 ms post Stimulus) nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus re. (C3-Fz, 20ms/D, 10  $\mu$ V/D) während wechselnden Phasen von Bewusstsein (WACH=Referenzmessung, ROC1= return of consciousness 1, ROC2= return of consciousness 2, ROC3= return of consciousness 3) und Bewusstseinsverlust (LOC1=loss of consciousness 1, LOC2= loss of consciousness 2, LOC3=loss of consciousness 3) unter Sedierung mit Propofol. Patientin, 68 Jahre, ASA II, Hüft TEP in Spinalanästhesie

Abbildung 14 zeigt am Beispiel der selben Patientin den zeitlichen Verlauf der SEP-Latenzen, des bispektralen Index und des OAAS-Scores zu den korrespondierenden Messzeitpunkten.

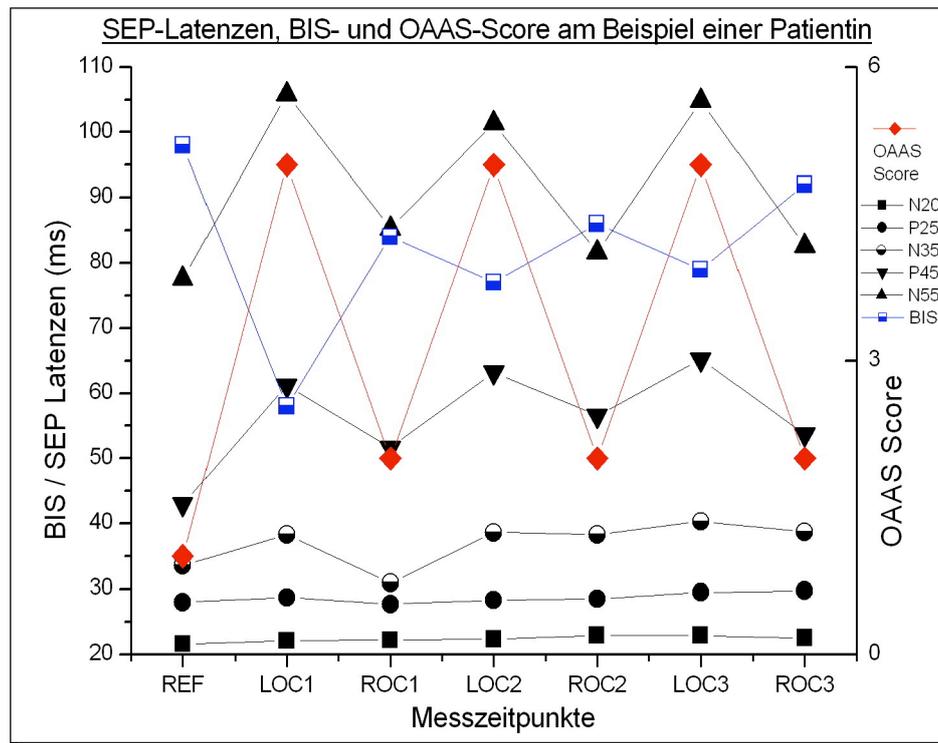


Abbildung14:

Exemplarische Darstellung der SEP Latenzen N20, P25, N35, P45 und N55, des bispektralen Index und des OAAS Scores am Beispiel einer Patientin, 68 Jahre, ASA II, Hüft TEP in Spinalanästhesie

### 3.3 SEP-Charakteristik im Wachzustand

In der Ausgangsmessung (REF) konnte die charakteristische w-förmige SEP-Wellenkonfiguration bestehend aus 3 Negativitäten (N20, N35, N55) und 2 Positivitäten (P25, P45) abgeleitet werden. Die erste SEP-Komponente N20 wurde im Wachzustand nach einer Latenz von  $21 \pm 1,3$  ms und einer Amplitude von  $2,1 \mu\text{V}$  identifiziert. P25, N35, P45 und N55 konnten nach  $27,8 \pm 2,0$  ms,  $36,8 \pm 4,5$  ms,  $47,5 \pm 7$  ms und  $66,3 \pm 11,1$  ms mit Amplituden von  $-2,4 \mu\text{V}$ ,  $1,2 \mu\text{V}$ ,  $-2,9 \mu\text{V}$  und  $1,9 \mu\text{V}$  bestimmt werden. Die in dieser Studie erhobenen SEP-Daten im Wachzustand sind vergleichbar mit in der Literatur beschriebenen altersentsprechenden Daten aus einem Normalkollektiv [101].

### **3.4 Propofolinduzierte Effekte auf Komponenten somatosensorisch evozierter Potentiale**

#### **3.4.1 Veränderungen der SEP-Latenzen**

Nach Stimulation des Nervus medianus am Handgelenk konnten charakteristische Veränderungen der Latenzen somatosensorisch evozierter Potentiale beobachtet werden. Die frühen Komponenten N20 und P25 konnten nach  $22,1 \pm 1,6$  ms und nach  $28,7 \pm 2,3$  ms identifiziert werden. Die Komponenten N35, P45 und N55 folgten nach  $43,1 \pm 6,1$  ms,  $69,6 \pm 10,9$  ms und  $100,8 \pm 22,1$  ms.

Die nachfolgend durchgeführten Messreihen unterstreichen die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse (Tabelle 6, S. 39).

Der Kolmogoroff-Smirnoff Test zeigte, dass sich sämtliche SEP-Komponenten nicht signifikant von einer Normalverteilung unterschieden. Die multivariate Varianzanalyse ergab signifikante Veränderungen der Latenzen Nervus medianus evozierter Potentiale während repetitiver Propofolgaben zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes (Haupteffekt Messzeitpunkt,  $p < 0,001$ ). Alle SEP-Latenzkomponenten waren während den LOC (loss of consciousness)-Zeitpunkten verlängert (Haupteffekt Latenzkomponente,  $p < 0,001$ ). Die Linearkombination beider abhängiger Variablen Messzeitpunkt und Latenzkomponente ergab eine signifikante Wechselwirkung ( $F=19,46$ ,  $p < 0,001$ ). Somit ergibt sich mit zunehmender Latenz der SEP-Komponente eine ausgeprägtere Interaktion von Messzeitpunkt und Latenzkomponente (Effektstärke, Eta-Quadrat= 0,64). Die Komponente N55 war bei 5 Patienten während den LOC-Messzeitpunkten komplett unterdrückt.

Nachfolgend ist eine Kumulativansicht der SEP-Latenzkomponenten zu den verschiedenen Messzeitpunkten dargestellt.

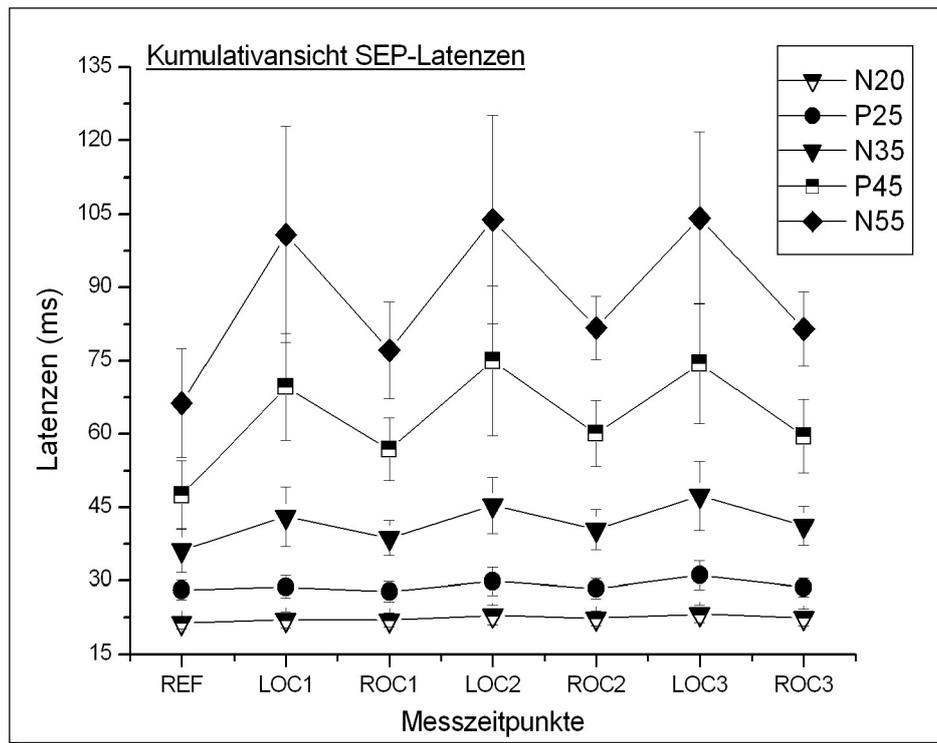


Abbildung 15:

Mittelwerte und SD der SEP-Latenzenkomponenten in der Referenzmessung (REF), während Sedierung mit Propofol (LOC1), nach Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC1), unter erneuter Sedierung mit Propofol (LOC2, LOC3) und nach erneutem Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC2, ROC3)

### 3.4.2 Veränderungen der SEP-Amplituden

Nach Propofolgabe zum Messzeitpunkt LOC1 waren bis auf die Amplitude N35 alle Amplituden im Vergleich zu den im Wachzustand gemessenen Werten reduziert (Tabelle 7, S. 40, Abbildung 16).

Die multivariate Varianzanalyse ergab eine signifikante Veränderung der Amplitudenkomponenten nach Propofolgabe (Haupteffekt Messzeitpunkt,  $p < 0,02$ ). Die SEP-Amplitudenkomponenten reagierten im Vergleich zu den SEP-Latenzkomponenten weniger charakteristisch auf die Gabe von Propofol (Haupteffekt Amplitudenkomponente,  $p = 0,008$ ). Lediglich die späteren SEP-Amplituden  $> 45$  ms waren nach Propofolgabe zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes signifikant reduziert ( $p < 0,001$ ). Wie auch bei den SEP-Latenzen wiesen die SEP-Amplituden große interindividuelle Unterschiede auf.

Nachfolgend sind in Abbildung 16 die Mittelwerte und Standardabweichungen der SEP-Amplituden graphisch dargestellt.

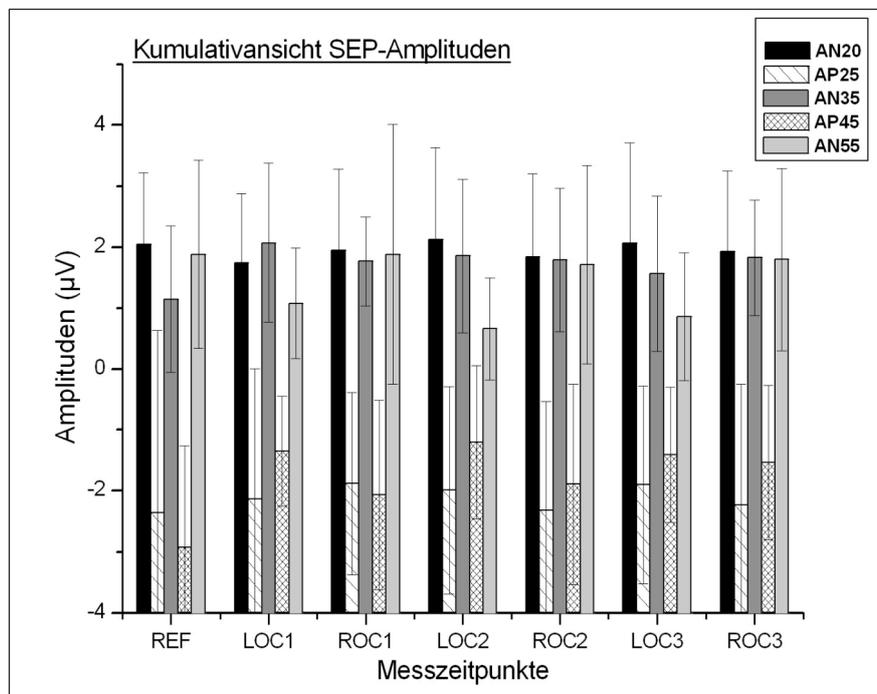


Abbildung 16:

Kumulativansicht der SEP-Amplituden während wechselnder Phasen von Wachheit und Bewusstlosigkeit, REF=Referenzmessung, LOC=loss of consciousness, ROC=return of consciousness

### 3.5 SEP-Charakteristik bei Wiedererlangen des Bewusstseins

#### 3.5.1 Veränderungen der SEP-Latenzen

Nach Wiedererlangen des Bewusstseins (Die Patienten mussten in der Lage sein, die Hand des Untersuchers 4-mal in Folge zu drücken) waren die Propofol-induzierten SEP-Veränderungen teilweise reversibel (Tabelle 6). Das Niveau der in der Ausgangsmessung ermittelten Referenzwerte im Wachzustand konnte zu den Messzeitpunkten ROC1, ROC2 und ROC3 nicht erreicht werden. Sämtliche SEP-Latenzkomponenten waren gegenüber ihren korrespondierenden Werten in der Ausgangsmessung (REF) verlängert ( $p < 0,001$  vs. REF, post hoc Analyse mit abhängigem T-Test).

### 3.5.2 Veränderungen der SEP-Amplituden

Bei Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC1) waren bis auf die Amplitude N35 alle Amplitudenkomponenten gegenüber den LOC-Werten vergrößert. Die nachfolgenden Messwerte der ROC-Zeitpunkte sind durch große interindividuelle Unterschiede gekennzeichnet (Tabelle 6). Analog zu den Veränderungen nach Propofolgabe scheinen auch bei Wiedererlangen des Bewusstseins allein die Komponenten A P45 und A N55 charakteristische Veränderungen aufzuzeigen.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Mittelwerte ( $\pm$ SD) der mittleren Komponenten somatosensorisch evozierter Potentiale N20, P25, N35, P45, N50 und des BIS zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

*Tabelle 6: Mittelwerte ( $\pm$  SD) der mittleren Komponenten somatosensorisch evozierter Potentiale N20, P25, N35, P45, N55 und des BIS im Wachzustand (REF), unter Sedierung mit Propofol (LOC) und bei Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC)*

Zeit	REF	LOC1	ROC1	LOC2	ROC2	LOC3	ROC3
<b>Latenzen</b>							
<b>L N20</b>	21,5 $\pm$ 1,3	22,1 $\pm$ 1,6	22,0 $\pm$ 1,4	23,0 $\pm$ 2,0	22,4 $\pm$ 1,5	23,2 $\pm$ 1,8	22,5 $\pm$ 1,7
<b>L P25</b>	27,8 $\pm$ 2,0	28,7 $\pm$ 2,3	27,9 $\pm$ 2,9	29,9 $\pm$ 2,9	28,4 $\pm$ 2,1	30,7 $\pm$ 3,0	28,7 $\pm$ 1,9
<b>L N35</b>	36,8 $\pm$ 4,5	43,1 $\pm$ 6,0	38,7 $\pm$ 3,6	45,3 $\pm$ 5,8	40,5 $\pm$ 4,1	47,3 $\pm$ 7,1	41,2 $\pm$ 3,9
<b>L P45</b>	47,5 $\pm$ 7,0	69,0 $\pm$ 11,0	56,7 $\pm$ 6,4	75,0 $\pm$ 15,4	60,1 $\pm$ 6,7	74,4 $\pm$ 12,3	59,5 $\pm$ 7,5
<b>L N55</b>	66,3 $\pm$ 11,1	100,8 $\pm$ 22,1	77,1 $\pm$ 9,9	103,8 $\pm$ 21,3	81,7 $\pm$ 6,5	104,2 $\pm$ 17,6	81,5 $\pm$ 7,6
<b>Amplituden</b>							
<b>A N20</b>	2,1 $\pm$ 1,2	1,7 $\pm$ 1,1	2,0 $\pm$ 1,3	2,1 $\pm$ 1,5	1,8 $\pm$ 1,4	2,1 $\pm$ 1,6	1,9 $\pm$ 1,3
<b>A P25</b>	-2,4 $\pm$ 3,0	-2,1 $\pm$ 2,2	-1,9 $\pm$ 1,5	-2,0 $\pm$ 1,7	-2,3 $\pm$ 1,8	-1,9 $\pm$ 1,6	-2,2 $\pm$ 2,0
<b>A N35</b>	1,2 $\pm$ 1,2	2,1 $\pm$ 1,3	1,8 $\pm$ 0,7	1,9 $\pm$ 1,3	1,8 $\pm$ 1,2	1,6 $\pm$ 1,3	1,8 $\pm$ 1,0
<b>A P45</b>	-2,9 $\pm$ 1,7	-1,4 $\pm$ 0,9	-2,1 $\pm$ 1,6	-1,2 $\pm$ 0,9	-1,9 $\pm$ 1,6	-1,4 $\pm$ 1,1	-1,5 $\pm$ 1,3
<b>A N55</b>	1,9 $\pm$ 1,5	1,1 $\pm$ 0,9	1,9 $\pm$ 2,1	0,7 $\pm$ 0,8	1,7 $\pm$ 1,6	0,9 $\pm$ 1,1	1,8 $\pm$ 1,5
<b>BIS</b>	92 $\pm$ 8	66 $\pm$ 8	81 $\pm$ 5	65 $\pm$ 11	79 $\pm$ 5	64 $\pm$ 11	81 $\pm$ 6

In Tabelle 7 sind die statistischen Ergebnisse der multivariaten Varianzanalyse für die Nervus medianus evozierten Potentiale und den bispektralen Index dargestellt.

*Tabelle 7: Wachheit und Bewusstlosigkeit während Sedierung mit Propofol: Multivariate Varianzanalyse (Hotellings  $T^2$ ) für die kortikalen SEP-Komponenten und BIS. Abhängige Variablen: Latenzen, Amplituden; unabhängige Variablen: SEP-Latenz/Amplituden-Komponenten, Zeitpunkte (7 Messzeitpunkte: REF, LOC1, ROC1, LOC2, ROC2, LOC3, ROC3). Df=Freiheitsgrade*

	Exact <i>F</i>	Hyp <i>F</i>	DF	Sign of <i>F</i>
<b><u>SEP-Latenzen</u></b>				
<i>Haupteffekt</i>				
Zeitpunkt	314,64	6	6	<0,001
Latenzkomponente	32,29	4	8	<0,001
<i>Wechselwirkung</i>				
<i>Zeitpunkt x Latenzkomponente</i>	19,46		24	<0,001
<b><u>SEP-Amplituden</u></b>				
<i>Haupteffekt</i>				
Zeitpunkt	6,41	6	6	0,020
<i>Amplitudenkomponente</i>	7,45	4	8	0,008
<i>Wechselwirkung</i>				
<i>Zeitpunkt x Amplitudenkomponente</i>	17,85		24	<0,001
<b><u>BIS</u></b>				
<i>Haupteffekt</i>				
<i>Zeitpunkt</i>	19,39	6	9	<0,001

Die folgenden Abbildungen 17 a-e stellen alle ermittelten Einzelwerte der SEP-Latenzkomponenten dar. Schon bei Betrachtung der Einzelwerte lässt sich bei den späteren Latenzkomponenten (P45, N55) eine stärkere Interaktion von Messzeitpunkt und Latenzkomponente vermuten.

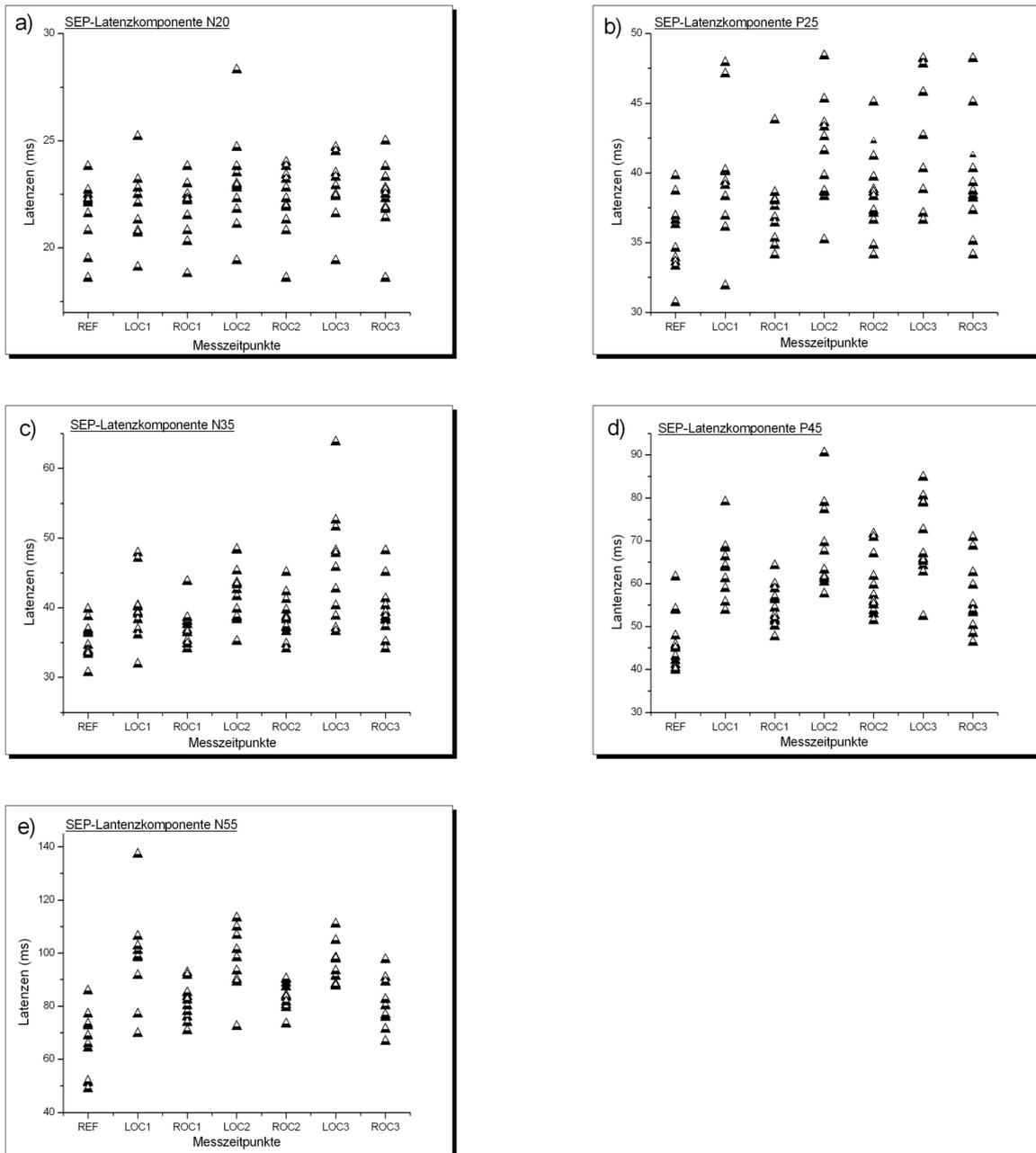


Abbildung 17:

Darstellung der Einzelwerte der SEP-Komponenten N20, P25, N35, P45 und N55 während intermittierender Phasen von Wachheit und Bewusstlosigkeit, REF=Referenzmessung, LOC=loss of consciousness, ROC=return of consciousness

### **3.6 Veränderungen des bispektralen Index (BIS) während wechselnder Phasen von Wachheit und Bewusstlosigkeit**

Insgesamt konnten 145 BIS-Einzelwerte zu unterschiedlichen Messzeitpunkten abgeleitet werden. Die Referenzmessung im Wachzustand ergab einen BIS-Wert von  $92 \pm 8$  (MW $\pm$ SD). Dieser Wert und die nachfolgend abgeleiteten BIS-Werte unter Propofolsedierung und bei Wiedererlangen des Bewusstseins sind vergleichbar mit in der Literatur beschriebenen BIS-Indices zu den entsprechenden klinischen Endpunkten [104].

Nach Sedierung mit Propofol wurden charakteristische Veränderungen beobachtet. Der bispektrale Index war zu allen LOC-Messzeitpunkten im Vergleich zu den korrespondierenden Wachwerten reduziert. Nach erneuter Propofolgabe (Messzeitpunkte LOC2 und LOC3) blieben die ermittelten BIS-Werte gegenüber dem LOC1-Wert reduziert (Tabelle 6, S. 39, Abbildung 18 und 19). Bei Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC) waren die BIS-Werte im Vergleich zu den LOC-Werten vergrößert. Das Niveau des zu Beginn gemessenen Referenzwertes im Wachzustand konnte nicht erreicht werden (Tabelle 6, S. 39, Abbildung 18 und 19).

Die multivariate Varianzanalyse ergab eine signifikante Reduktion des bispektralen Index während Phasen propofolinduzierter Bewusstlosigkeit (Haupteffekt Messzeitpunkt,  $p < 0,001$ , Tabelle 7, S. 40). In der post hoc Analyse mit abhängigem T-Test zeigten sich die BIS-Werte während der ROC-Phasen gegenüber den im Wachzustand gemessenen Referenzwerten signifikant reduziert. Das Niveau der in der Ausgangsmessung ermittelten BIS-Werte konnte nach Wiedererlangen des Bewusstseins nicht erreicht werden.

Nachfolgend sind die BIS-Einzelwerte sowie Mittelwerte und Standardabweichung des BIS-Index während der 7 Messzeitpunkte graphisch dargestellt. Schon bei Betrachtung der BIS-Einzelwerte und der Mittelwerte lassen sich charakteristische Veränderungen unter Propofolsedierung und bei Wiedererlangen des Bewusstseins erkennen.

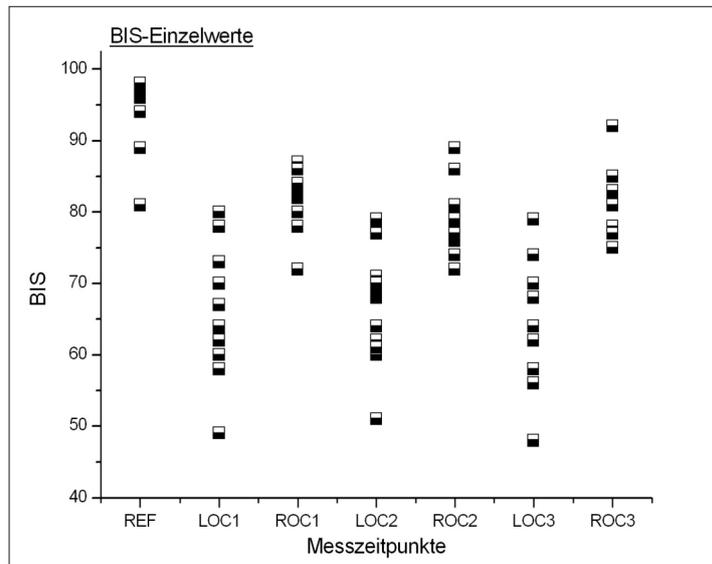


Abbildung 18:

Darstellung der Einzelwerte des bispektralen Index während wechselnden Phasen von Wachheit und Bewusstlosigkeit, REF=Ausgangsmessung im Wachzustand, LOC=loss of consciousness, ROC=return of consciousness

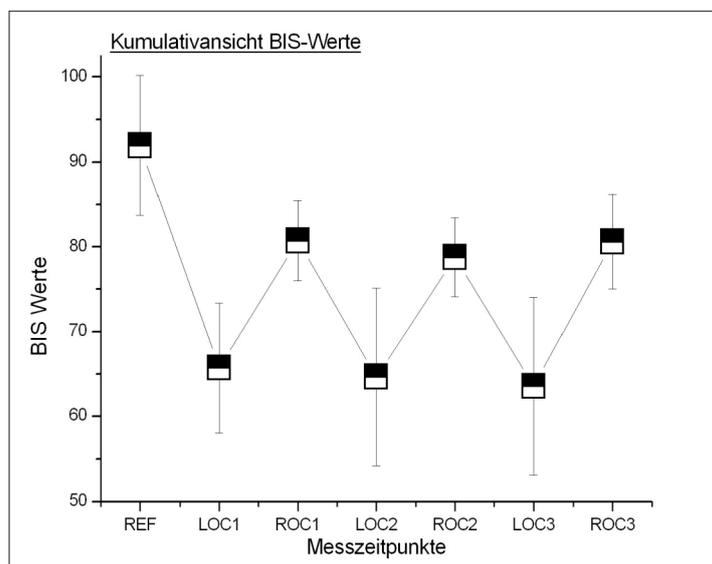


Abbildung 19:

Darstellung der Mittelwerte ( $\pm$  SD) des bispektralen Index, REF=Ausgangsmessung im Wachzustand, LOC=loss of consciousness, ROC=return of consciousness

### **3.7 Klinische Beurteilung der Sedierungstiefe (OAAS Score) während Propofolsedierung und bei Wiedererlangen des Bewusstseins**

Als klinischer Parameter zur Beurteilung der Sedierungstiefe wurde die Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale nach Avramov (OAAS) [6] verwendet (s. S. 28, Tabelle 5). Unter Sedierung mit Propofol konnte bei allen Patienten während der LOC-Messzeitpunkte ein maximaler Score von 5 (nicht erweckbar) bestimmt werden. Zum Messzeitpunkt ROC1 wurde ein klinischer Score von  $1,6 \pm 0,6$  ermittelt. Nach erneutem Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC2) betrug der Score  $1,7 \pm 0,6$ . In der abschließenden Messung (ROC3) konnte ein Score von  $1,7 \pm 0,5$  ermittelt werden. Bei Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC) wurde somit der in der Referenzmessung ermittelte OAAS-Wert von 1 (prompte Reaktion auf Ansprache) nicht erreicht. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse der Beurteilung der Sedierungstiefe anhand der Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale ist nachfolgend in Abbildung 20 dargestellt.

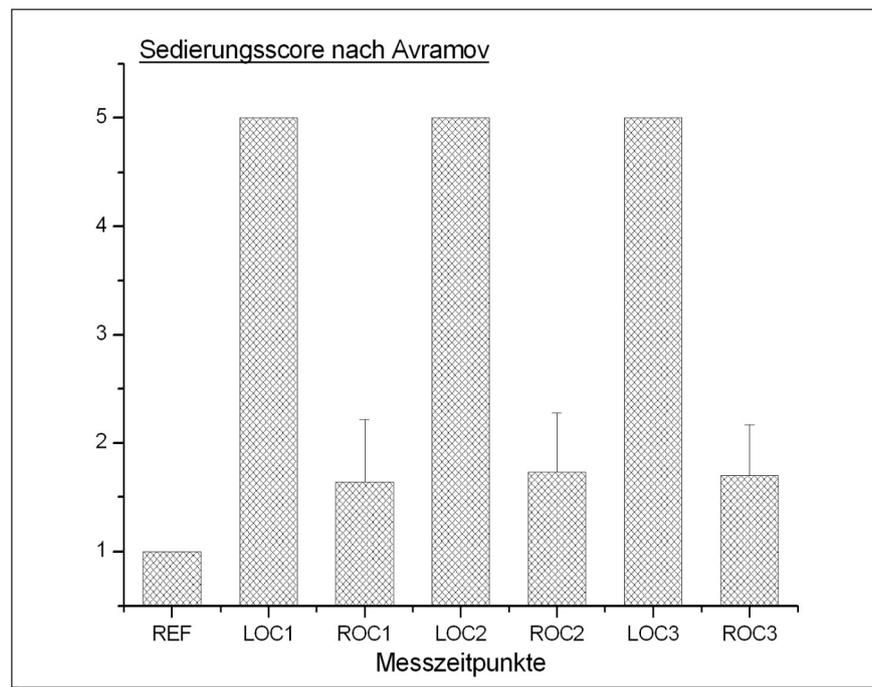


Abbildung 20:

Darstellung der klinischen Einschätzung der Sedierungstiefe anhand der OAAS (Avramov et al. 1995), 1=prompte Reaktion auf Ansprache, 2=verlangsamte Antwort auf Ansprache in normalem Ton, 3=Antwort nur auf laute Ansprache oder Wiederholung, 4=Antwort nur auf leichtes Anstoßen oder Schütteln, 5=keine Antwort auf Anstoßen oder Schütteln, REF=1. Referenzmessung (Wachzustand), LOC=propofolinduzierte Bewusstlosigkeit, ROC=Wiedererlangen des Bewusstseins, n=22

### 3.8 Nervus medianus evozierte Potentiale und BIS als Prädiktoren für das Auftreten intraoperativer Wachheit

Mittels einer Regressionsanalyse wurde im Folgenden untersucht, inwieweit Nervus medianus evozierte Potentiale und BIS in der Lage sind, Wachheit während des Aufwachens aus einer Propofolsedierung (ROC) vorherzusagen. Die OAAS (Avramov et al. 1995) wurde dabei als abhängige Variable betrachtet. Für den BIS ergab sich eine aufgeklärte Varianz von 12% ( $R^2=0,12$ ). Die Komponenten somatosensorisch evozierter Potentiale mittlerer Latenz (5 Latenzen, 5 Amplituden) erklärten in diesem Beispiel eine Varianz von 33% ( $R^2=0,33$ ). Wie in Tabelle 8

dargestellt, erwiesen sich die SEP-Latenzen hinsichtlich der Vorhersagbarkeit des Avramov-Score den SEP-Amplituden überlegen.

Bei Kombination von SEP-Komponenten und BIS zur Vorhersage des Avramov-Scores ergab die schrittweise Regressionsanalyse eine Erhöhung des Bestimmtheitsmaßes  $R^2$  um 4% auf 0,37. In der Redundanzanalyse konnte eine Korrelation aller SEP-Komponenten und BIS-Variablen von 29% ermittelt werden.

*Tabelle 8: Ergebnisse der Regressionsanalyse (5 Latenzen und 5 Amplituden somatosensorisch evozierter Potentiale)*

Model	Standardisierter Beta-Koeffizient	t	P-Wert
<b><u>Latenzen</u></b>			
N20	-0,41	-2,23	0,030
P25	0,60	3,09	0,003
N35	-0,31	1,35	0,184
P45	0,49	1,91	0,062
N55	0,02	0,08	0,935
<b><u>Amplituden</u></b>			
N20	-0,28	1,75	0,087
P25	-0,16	-0,77	0,448
N35	0,12	0,67	0,506
P45	0,13	0,62	0,541
N55	0,21	0,93	0,358

*Tabelle 9: Nervus medianus evozierte Potentiale und bispektraler Index als Prädiktoren intraoperativer Wachheit: Regressionanalyse (R=Korrelationskoeffizient nach Pearson,  $R^2$  t=Bestimmtheitsmaß)*

	R	$R^2$	Korrigiertes $R^2$
BIS	0,35	0,12	0,11
SEP	0,57	0,33	0,18

## **4 Diskussion**

### **4.1 Anästhetikaeffekte auf das spontane und das evozierte Elektroenzephalogramm**

#### **4.1.1 Propofolinduzierte Veränderungen somatosensorisch evozierter Potentiale**

In der hier vorliegenden Untersuchung konnte eine signifikante Verlängerung der Latenzen ( $p < 0,001$ ) und eine signifikante Suppression der Amplituden ( $p = 0,008$ ) somatosensorisch evozierter Potentiale mittlerer Latenz nach Propofolgabe beobachtet werden. Diese charakteristischen SEP-Veränderungen waren während wiederholter Phasen propofolinduzierter Bewusstlosigkeit reproduzierbar.

Anhand dieser Beobachtung konnte nachgewiesen werden, dass die Komponenten Nervus medianus evozierter Potentiale mittlerer Latenz in der Lage sind, einen propofolinduzierten Bewusstseinsverlust (klinische Einschätzung anhand des Wachheitsscores nach Avramov) aufzuzeigen (s. S. 41, Tabelle 7). Rein statistisch betrachtet kann somit der erste Teil der Hauptfragestellung, ob eine zuverlässige Unterscheidung der Bedingungen Wachheit und Bewusstlosigkeit anhand von Nervus medianus evozierten Potentialen möglich ist, bestätigt werden.

Bei Betrachtung der SEP-Einzelwerte ergeben sich aber aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Potentialgrößen im Wachzustand sowie der Variabilität der Potentialveränderungen nach Propofolgabe Überlappungen zwischen beiden Zuständen. So betrug zum Beispiel die Latenzkomponente N20 bei einem Patienten im Wachzustand 20,70 ms, bei einem weiteren Patienten unter Propofolsedierung dagegen 20,20 ms. Dieses Beispiel unterstreicht, dass eine Definition von bestimmten Schwellenwerten (z.B. N20 20,5 ms=wach und 21,5 ms=Sedierung) nicht möglich ist. Vielmehr müssen die SEP-Veränderungen im Zusammenhang, unter Berücksichtigung der Ausgangswerte interpretiert werden.

In der Literatur sind charakteristische SEP-Veränderungen nach Propofolgabe beschrieben. So reagieren SEP-Komponenten nach Propofolgabe mit einer charakteristischen Verlängerung der Latenz [111]. Allerdings sind viele wissenschaftliche Untersuchungen über den Effekt von Propofol auf die

Komponenten somatosensorisch evozierter Potentiale mittlerer Latenz dahingehend limitiert, als dass häufig nur der primäre kortikale Komplex Gegenstand der Untersuchungen ist. Die späteren Komponenten unterliegen einer wesentlich stärkeren Suppression durch Anästhetika und werden für das intraoperative Monitoring sensorischer Bahnen, z.B. bei der Beurteilung der Integrität des Rückenmarks, nur wenig berücksichtigt.

Den Ergebnissen der vorliegenden Studie zufolge scheinen aber gerade die späteren SEP-Komponenten für das Monitoring der Sedierungstiefe geeignet zu sein. Scheepstra et al. konnten am Beispiel von 10 Patienten zeigen, dass nach Propofolgabe (9 mg/kg/h) die Latenz der Komponente N20 um 8,3% anstieg. Die Amplitude dagegen blieb unverändert [98]. Weiterhin beschrieb er, dass die späteren SEP-Komponenten nahezu vollständig supprimiert und die beobachteten Veränderungen 30 min nach Beendigung der Infusion nicht mehr nachweisbar waren. Borrissov et al. [15] beobachteten eine Verlängerung der Latenz der Komponente N20 um 10-15% und eine Verringerung der Amplitude Nervus tibialis evozierter Potentiale um 50% während Skoliose-Operationen in total intravenöser Anästhesie mit Propofol und Sulfentanil. Die anästhetikainduzierten Veränderungen waren 30 min nach Beendigung der Zufuhr reversibel und vergleichbar mit den Messwerten im Wachzustand. Boisseau et al. [14] konnten dagegen in einer Untersuchung an 24 Patienten keine signifikante Verlängerung der Latenzkomponente P40 und keine signifikante Reduktion der Amplitudenkomponenten N29-P40 und P40-N50 Nervus tibialis evozierter Potentiale nach Propofolgabe aufzeigen. Sevofluran dagegen führte zu einer signifikanten Verlängerung der Latenzen und zu einer Reduktion der Amplituden. Bei zwei Patienten waren die SEP-Komponenten komplett unterdrückt.

Analog zu den Erkenntnissen von Scheepstra [98] reagierten in der vorliegenden Untersuchung die späteren Komponenten (N35, P45, N55) sensibler auf Propofol als die Komponenten des primären kortikalen Komplexes (N20, P25). In diesem Punkt bestehen Überschneidungen zu Ergebnissen weiterer Studien. Rundshagen und Mitarbeiter [9] untersuchten somatosensorisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz im Zusammenhang mit expliziter Gedächtnisfunktion während der Aufwachphase aus einer Propofol/Sufentanil Narkose. Die SEP-Komponenten (N20, P25, N35, P45 und N50) wurden am Vortag der Operation und während der Narkoseausleitung

abgeleitet. 24 Stunden nach Ende der Operation wurden die Patienten über die Erinnerungen an die Aufwachphase befragt. In der Patientengruppe ohne explizite Erinnerung wurde eine signifikante Verlängerung der SEP-Komponenten P45 und N50 unter abklingender Propofolkonzentration beschrieben. Diese Beobachtung stimmt auch mit Ergebnissen von Untersuchungen über Propofoleffekte auf akustisch evozierte Potentiale überein. So beschrieben Davies und Mitarbeiter [23] eine deutlichere Latenzverlängerung der Komponenten Pa und Nb (Pa~30 ms, Nb~40 ms im Wachzustand) unter Propofolsedierung. Die früheren Komponenten dagegen waren weniger charakteristischen Veränderungen unterworfen.

Als eine mögliche Erklärung für die stärkere Unterdrückung der späteren SEP-Komponenten durch Propofol wird die Anzahl der zwischengeschalteten Synapsen angenommen [96]. Weiterhin wird vermutet, dass der somatosensorische Leitungsweg neben einer fast kompletten 1:1-Übertragung an den synaptischen Schaltstellen durch eine zusätzliche Divergenz-Konvergenz-Verschaltung gekennzeichnet ist und somit eine Faser auf viele nachgeschaltete Neuronen projiziert [10]. Vermutlich wird die Wirkung von Anästhetika auf das zentrale Nervensystem hauptsächlich durch die Hemmung der synaptischen Übertragung und weniger durch die Hemmung der axonalen Reizleitung hervorgerufen [37, 86, 96]. Daher lässt sich schlussfolgern, dass die SEP-Komponenten umso stärker durch Propofol beeinflusst werden, je mehr Synapsen sie durchlaufen. Somit müssten die späteren polysynaptisch verschalteten SEP-Komponenten stärker beeinflusst werden als die früheren oligosynaptischen Komponenten.

Auch Studien, in denen SEP-Veränderungen durch Inhalationsanästhetika untersucht wurden, beschrieben ähnliche Beobachtungen [82, 96]. Während die Komponente N13, die nach einer synaptischen Schaltstelle generiert wird, gegenüber Isofluran sehr stabil ist, werden die späteren kortikalen Komponenten in charakteristischer Weise moduliert. Kortikale, polysynaptisch verschaltete Potentiale werden demnach stärker durch Isofluran supprimiert als subkortikale, oligosynaptisch verschaltete Potentiale.

Die Theorie der polysynaptischen Modulation findet sich nicht nur bei Erklärungen von Anästhetikawirkungen auf SEP-Komponenten. Auch unter hypothermen Bedingungen kommt es ähnlich wie unter Anästhetikaeinfluss zu einer

generalisierten Verlangsamung neuronaler Prozesse. Nach Benita und Conde [11] ist dieses Phänomen unter anderem Ausdruck einer reduzierten Freisetzung von Neurotransmittern und einer Verlangsamung der synaptischen Übertragung. Analog zu dem Effekt von Anästhetika auf SEP scheint die synaptische Übertragung sensibler auf Hypothermie zu reagieren als die axonale Impulsleitung [92]. Dabei ist der Effekt auf die späteren kortikalen Komponenten stärker ausgeprägt als der Effekt auf die frühen, spinalen SEP-Komponenten [8]. Als ursächlich für die stärkere Supprimierung späterer Komponenten wird eine sich summierende Hemmung der polysynaptischen Übertragung im Tractus lemniscus medialis angenommen [76]. Auch in diesem Punkt bestehen Gemeinsamkeiten zu der Wirkung von Anästhetika auf SEP-Komponenten.

Die von Scheepstra et al. beschriebene nahezu vollständige Suppression der späteren SEP-Komponenten konnte in dieser Untersuchung an 5 Patienten beobachtet werden, bei denen die Komponente N55 komplett unterdrückt war. Dieser Sachverhalt könnte unter anderem in den unterschiedlichen Propofoldosierungen beider Studien begründet sein. Während Scheepstra et al. Propofol in einer kontinuierlichen Dosierung von 9 mg/kg/h applizierten, erhielten die Patienten in der vorliegenden Studie repetitive Propofolgaben von 20 mg über 30 s bis zum Bewusstseinsverlust und anschließend für die Dauer der SEP-Messung eine kontinuierliche Infusion von 2 mg/kg/h. Kritisch anzumerken bleibt, dass für die Propofolkonzentration in beiden Studien keine „steady state“ Bedingungen bestanden und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse aufgrund der theoretisch möglichen großen Variationen der Propofolplasmakonzentration limitiert ist. Für die bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse sollten die Propofolkonzentrationen zukünftiger Untersuchungen mittels TCI-Systemen gesteuert werden.

Analog zu den Untersuchungen von Scheepstra et al. und Borrissov et al. waren in der vorliegenden Studie die beobachteten SEP-Veränderungen nach Beendigung der Propofolzufuhr reversibel und während wechselnder Phasen von Bewusstsein und Bewusstlosigkeit reproduzierbar. In diesem Punkt bestehen auch Gemeinsamkeiten mit Untersuchungen an akustisch evozierten Potentialen während wechselnder Phasen von Bewusstsein und Bewusstlosigkeit. So beschrieben Davies [23] und Gajraj [33] reproduzierbare Veränderungen der AEP-Latenzen während wiederholter Phasen propofolinduzierter Bewusstlosigkeit.

Anzumerken bleibt, dass weder der exakte Wirkmechanismus auf das somatosensorische System noch die genauen Wirkorte von Propofol bis zum heutigen Tage abschließend geklärt sind. Aus pharmakologischen Untersuchungen ist bekannt, dass Anästhetika einen inhibitorischen Effekt auf Reizweiterleitung besitzen [37]. Dabei scheinen verschiedene Neurotransmittersysteme in charakteristischer Weise von Anästhetika beeinflusst zu werden. Unklar ist allerdings, inwieweit sich diese Veränderungen auf einen definierten klinischen Zustand übertragen lassen [56]. In diesem Zusammenhang scheint der GABA-Rezeptor eine zentrale Stellung einzunehmen. Es gibt Hinweise, dass eine Veränderung des GABAergen Neurotransmittersystems mit Veränderungen des Bewusstseins, des Gedächtnisses und der Nozizeption einhergehen [56]. Darüber hinaus scheinen auch weitere Neurotransmittersysteme an diesem Prozess beteiligt zu sein [56]. So wird in einer kürzlich von Backman et al. [7] durchgeführten Studie der Zusammenhang zwischen Bewusstlosigkeit nach Gabe von Anästhetika und Veränderungen der Muskarin-Rezeptor-Bindung diskutiert.

Kaisti et al. [49] beschrieben mittels Positron-Emissions-Tomographie (PET) eine umschriebene Reduktion des zerebralen Blutflusses im Bereich des Cuneus, des Precuneus, des posterioren limbischen Systems, des Thalamus und der parietalen und frontalen Kortices nach Propofol- und Sevoflurangabe.

Weiterhin gibt es Vermutungen, dass die anästhetikainduzierte Bewusstlosigkeit nicht nur Ausdruck einer reduzierten Signaltransmission ist, sondern vielmehr Folge einer gestörten Kommunikation von Thalamus, Kortex und kortikokortikalen Neuronenverbänden ist [2]. Diese Überlegung wird durch eine Untersuchung von White and Alkire bestätigt, die mittels PET den regionalen zerebralen Glukosemetabolismus im Wachzustand und unter Isofluran- und Halothannarkose untersuchten. Dabei beschrieben sie eine deutliche Reduktion thalamokortikaler und kortikokortikaler Projektionen [130]. Die Autoren vermuten daher, dass eine Unterbrechung der funktionellen Interaktionen innerhalb des thalamokortikalen neuronalen Netzwerkes maßgeblich an dem Zustand der anästhetikainduzierten Bewusstlosigkeit beteiligt ist. Die Tatsache, dass Anästhetika die thalamokortikale Signaltransmission beeinflussen ist aus elektrophysiologischen in-vivo-Tierversuchen bekannt [117]. Auf zellulärer Ebene scheinen Anästhetika das Aktivierungsmuster von thalamokortikalen, kortikothalamischen und retikulothalamischen

Neuronenverbänden in Form einer Hyperpolarisierung des Ruhemembranpotentials zu beeinflussen [117]. Als eine weitere mögliche Theorie zur anästhetikainduzierten Bewusstlosigkeit wird daher vermutet, dass diese Hyperpolarisationsblockade vor allem thalamokortikale Neuronenverbände betrifft, die maßgeblich für den Zustand der Wachheit verantwortlich sind [1].

#### **4.1.2 Veränderungen des bispektralen Index nach Gabe von Propofol**

Nach Gabe von Propofol in geringer Dosierung lässt sich klinisch eine milde Sedierung beobachten. Dieser Effekt spiegelt sich in einer zunehmenden Beta-Aktivität des EEG wieder. In höheren Dosierungen dagegen bewirkt Propofol eine Zunahme des Alpha-Rhythmus mit anschließender Zunahme des Gamma- und Thetabereiches. Nach sehr hohen Dosierungen lassen sich charakteristische „burst suppression“ Muster beobachten, ein Zustand elektrischer Inaktivität des Gehirns [41, 111, 113]. Propofol führt konzentrationsabhängig zu einem Abfall des bispektralen Index. Nach Glass et al. [35] sind 50% der untersuchten Patienten bei einem BIS-Wert von 63 nicht mehr in der Lage, auf verbale Kommandos zu reagieren. Die Propofolplasmakonzentration lag zu diesem Zeitpunkt bei 2,35 µg/ml. Fehlende Erinnerung wurde im untersuchten Patientenkollektiv bei 95% der Probanden ab einem BIS-Wert von <77 gefunden.

Wie in zahlreichen vorangegangenen Studien [35, 51, 63, 64] konnte auch in dieser Untersuchung eine dosisabhängige Abnahme des bispektralen Index nach Propofolgabe aufgezeigt werden. Vergleicht man die BIS-Mittelwerte, so findet sich eine Übereinstimmung. Die BIS-Werte (MW±SD) der vorliegenden Untersuchung zu den LOC-Zeitpunkten betragen 66±8 (LOC1), 65±11 (LOC2) und 64±11 (LOC3). Gajraj et al. [33] beschrieben für den Zustand der Bewusstlosigkeit einen BIS-Wert von 66±10. In einer Studie von Kurita et al. [60], in der die OAAS-Scala zur Differenzierung der verschiedenen Sedierungsstufen herangezogen wurde, wird unter Propofolsedierung ein BIS-Wert von 65 angegeben. Wie in der vorliegenden Studie, so zeigten sich auch die BIS-Werte in den Untersuchungen von Gajraj und Kurita während wiederholter Phasen des Bewusstseinsverlustes reproduzierbar.

### **4.1.3 Effekte von Midazolam auf somatosensorisch evozierte Potentiale und auf den bispektralen Index**

Die hier vorliegende Arbeit wurde unter klinischen Routinebedingungen, gemäß den Standards der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte, durchgeführt. Alle Patienten erhielten daher eine orale Prämedikation von 7,5 mg Midazolam. Ein Einfluss der medikamentösen Prämedikation auf die abgeleiteten SEP- und BIS-Parameter ist nicht auszuschließen. Für Benzodiazepine sind Effekte auf die in dieser Untersuchung eingesetzten neurophysiologischen Verfahren beschrieben [8, 35, 51, 62, 64, 111].

Banoub et al. [8]. wiesen einen geringen supprimierenden Effekt von Benzodiazepinen auf somatosensorisch evozierte Potentiale nach. So führt Diazepam in einer Dosierung von 0,1-0,25 mg/kg zu einer leichten Depression der Amplitude der Komponente N20 und der nachfolgenden kortikalen Komponenten. Die späten Komponenten (200-400 ms) dagegen waren vollständig unterdrückt [66]. Midazolam in einer Dosierung von 0,2-0,3 mg/kg führt nach Sloan [112] zu einer leichten Reduktion der Amplituden und zu einer diskreten Verlängerung der Latenzen somatosensorisch evozierter Potentiale. Durch Koth [55] dagegen wurden bei gleicher Midazolam-Dosierung keine Veränderungen der SEP-Amplituden beschrieben, dagegen konnte eine leichte Prolongation der SEP-Latenzen beobachtet werden.

Während die frühe kortikale Komponente N20 durch eine sedative Midazolam-Dosierung (60-70 µg/kg) nahezu unbeeinflusst bleibt, ist nach Kaieda et al. [48] bei den späteren, im assoziativen Kortex generierten Komponenten eine ausgeprägte Depression zu beobachten.

Zusammenfassend ist der Effekt von Midazolam auf die SEP-Ableitungen der vorliegenden Untersuchung als sehr gering einzustufen. Durch standardisierte Prämedikation mit 7,5 mg Midazolam oral konnte dieser Faktor als Störgröße insofern minimiert werden, als dass für alle Patienten gleiche Grundbedingungen hergestellt wurden und ein etwaiger Einfluss auf das neurophysiologische Monitoring jeweils einen gleichgerichteten Trend aufweist. Interindividuelle Unterschiede bei der SEP-Aufzeichnung bleiben somit erhalten.

## **4.2 Veränderungen der untersuchten Parameter bei Wiedererlangen des Bewusstseins**

Bis zum heutigen Tage sind weder die genauen physiologischen Prozesse noch die anatomischen Orte der das Bewusstsein generierenden Strukturen vollständig bekannt. Vermutlich wird das Phänomen Bewusstsein in anatomischen Strukturen wie dem zerebralen Kortex, dem Thalamus und der Formatio reticularis gebildet. Dabei scheint der Thalamus aufgrund seiner zentralen Lage als Pforte für aufsteigende sensorische Informationen (mit Ausnahme der olfaktorischen Information) und kortikalen Rückkoppelungsmechanismen eine zentrale Rolle in der Entstehung von Wachheit und Aufmerksamkeit einzunehmen [2]. Auf neuronaler Ebene werden verschiedene Theorien über die neuroanatomische und die neurofunktionelle Basis des Bewusstseins diskutiert. Francis Crick formulierte die Hypothese, dass das Bewusstsein eine Funktion rückgekoppelter kortikothalamischer Schlingen darstellt [21]. Weiterhin vermutete er im Nucleus reticularis thalami die zentrale Kontrollinstanz des Bewusstseins. Kinsbourne dagegen beschrieb das Bewusstsein als eine Eigenschaft von großen, parallel- vernetzten und untereinander konkurrierenden Prozessoren [52]. Bewusstsein entsteht seiner Meinung nach an den Orten der größten Aktivität („dominant locus“) innerhalb dieses Netzwerkes. Im Gegensatz dazu vermutete Baars übergeordnete Neuronen innerhalb von Neuronenverbänden als mögliche Erklärung [114]. Seiner Auffassung nach existieren im Gehirn nur zwei Orte in denen kleine Läsionen einen Bewusstseinsverlust auslösen können: die mesenzephal Formatio reticularis (MRF) und die Nuclei intralaminare (ILN).

Diese unterschiedlichen Theorien unterstreichen die Komplexität des Phänomens Bewusstsein, für das bisher keine allgemeingültige Definition existiert.

### **4.2.1 Veränderungen somatosensorisch evozierter Potentiale**

Die propofolinduzierten SEP-Veränderungen waren nach Wiedererlangen des Bewusstseins teilweise reversibel. Gegenüber den korrespondierenden Werten in der Ausgangsmessung (REF) waren alle SEP-Latenzkomponenten bei Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC1, ROC2, ROC3) signifikant verlängert ( $p < 0,001$  vs. REF, post hoc Analyse mit abhängigem T-Test). Anhand dieser

Ergebnisse kann die erste Hauptfragestellung, ob eine zuverlässige Unterscheidung von Wachheit und Bewusstlosigkeit mittels Nervus medianus evozierter Potentiale möglich ist, bestätigt werden.

Die beobachteten Veränderungen der SEP-Latenzen stehen im Einklang mit den Ergebnissen einer Studie von Davies [23], in der die Veränderungen akustisch evozierter Potentiale während wiederholter Phasen propofolinduzierter Bewusstlosigkeit an 11 Patienten während Totalendoprothesenimplantation des Kniegelenkes in Spinalanästhesie untersucht wurden. Bei Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC) waren die AEP-Latenzen Na, Pa und Nb gegenüber den korrespondierenden Ausgangslatenzen im Wachzustand verlängert. Gajraj [32] und Mitarbeiter untersuchten den AEP-Index und den BIS während wechselnden Phasen von Bewusstsein und propofolinduzierten Bewusstseinsverlusts. Dabei konnten sie aufzeigen, dass alle AEP-Index-Werte nach Wiedererlangen des Bewusstseins signifikant größer waren als die Messwerte während Phasen der Bewusstlosigkeit. Da in dieser Studie keine Ausgangsmessung im Wachzustand vorgenommen wurde, ist ein Vergleich der Messwerte bei Wiedererlangen des Bewusstseins mit denen der Ausgangsmessung vor Propofolgabe nicht möglich. In einer vorangegangenen Studie von Rundshagen et al. [90] wurden die Veränderungen von somatosensorisch evozierten Potentialen im Zusammenhang mit dem impliziten und expliziten Erinnerungsvermögen an 49 Patienten während der Aufwachphase aus einer Allgemeinanästhesie (Propofol, Isofluran/Distickstoffmonoxid) untersucht. Analog zu den Ergebnissen der hier behandelten Untersuchung beschrieben die Autoren eine signifikante Verlängerung der SEP-Latenzen bei Wiedererlangen des Bewusstseins im Vergleich zur Wachmessung vor Narkosebeginn.

Die in der vorliegenden Studie beobachtete Verlängerung der SEP-Latenzen gegenüber den in der Referenzmessung bestimmten Werten kann als ein Hinweis auf noch bestehende Propofolwirkung mit Beeinträchtigung zerebraler Funktionen gewertet werden. Diese Vermutung wird durch die Tatsache bekräftigt, dass nur 2 Patienten im gesamten Patientenkollektiv eine Erinnerung an die während der Wachphasen (ROC) vorgenommene Elektrostimulation des Nervus medianus hatten. Bereits frühere Untersuchungen legen die Vermutung nahe, dass subanästhetische Medikamentenkonzentrationen, bei erhaltener Reaktion auf Kommandos, mit einer Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens einhergehen. So beschrieben Veselis

et al. [128] eine deutliche Reduktion kognitiver Prozesse während „low dose“ Applikation von Propofol ( $75 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ ) an 10 freiwilligen Probanden. Vorangegangene Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe beschrieben das gleichzeitige Auftreten einer deutlichen Latenzveränderung der SEP-Komponenten P45 und N55 mit einer Einschränkung des Erinnerungsvermögens für visuelle Eindrücke während der Aufwachphase aus einer Propofol/Sufentanil-Narkose [89,9].

#### **4.2.2 Veränderungen des bispektralen Index**

Wie in einer Vielzahl vorangegangener Studien [9, 51, 60, 100] konnte in der vorliegenden Untersuchung eine signifikante Zunahme des bispektralen Index zum Zeitpunkt des Wiedererlangens des Bewusstseins beobachtet werden ( $p < 0,001$ , Tabelle 9). Eine sichere Differenzierung zwischen Bewusstsein und Bewusstlosigkeit ist aufgrund der individuellen Variation der BIS-Einzelwerte anhand eines BIS-Wertes nicht möglich. Die BIS-Veränderungen müssen daher im Zusammenhang, unter Berücksichtigung der Ausgangswerte interpretiert werden.

Allerdings finden sich auch Veröffentlichungen, in denen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Zuständen beobachtet werden konnte. Gajraj et al.[33] untersuchten in einem Kollektiv von 12 Patienten die Veränderungen des bispektralen Index, des AEP-Index und des EEG-Leistungsspektrums während des Aufwachens aus einer Propofolsedierung. Dabei wurden als Messzeitpunkte jeweils die gemessenen Werte eine Minute vor (bewusstlos) und eine Minute nach (wach) Wiedererlangen des Bewusstseins betrachtet. Im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung konnten Gajraj et al. [33] anhand des bispektralen Index keine signifikante Differenzierung zwischen den Zuständen Bewusstlosigkeit und Wiedererlangen des Bewusstseins nachweisen. Als mögliche Erklärung führen die Autoren die Tatsache an, dass sich die Messzeitpunkte nur um 2 Minuten unterscheiden und durch den stetigen Anstieg des BIS vermutlich eine sichere Differenzierung in dem vergleichsweise kurzen Messzeitraum nicht möglich ist. Auch könnte die zeitliche Verzögerung von etwa 30 Sekunden [10], die bei der Erfassung, Verarbeitung und Ausgabe der BIS-Rohdaten entsteht, dieses Ergebnis zu einem Teil erklären.

Die BIS-Werte (MW $\pm$ SD) der vorliegenden Untersuchung betragen während der ROC Zeitpunkte 81 $\pm$ 5 (ROC1), 79 $\pm$ 5 (ROC2) und 81 $\pm$ 6 (ROC3). Damit bestätigen sie die Ergebnisse bereits veröffentlichter Untersuchungen in vergleichbaren Patientenkollektiven. Schneider et al. [100] gaben bei Wiedererlangen des Bewusstseins einen BIS-Index von 79 $\pm$ 14 an, während Gajraj und Mitarbeiter [32] zu diesem Zeitpunkt einen BIS-Index von 89 $\pm$ 4 beobachteten.

Die BIS-Einzelwerte während der ROC-Zeitpunkte variierten zwischen 68 und 92. In der Literatur finden sich vergleichbare Werte. So beschrieben Gajraj et al. [33] eine Variation der BIS-Einzelwerte von 68 bis 98, während Liu und Mitarbeiter [64] eine Streuung des BIS-Index von 50-85 angaben.

#### **4.2.3 Nervus medianus evozierte Potentiale und bispektraler Index als Prädiktoren für das Wiedererlangen des Bewusstseins**

Eine Nebenfragestellung der vorliegenden Untersuchung war, ob eine Kombination von Nervus medianus evozierten Potentialen und Parametern des spontanen EEG die Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Aufwachen aus Propofolnarkose gegenüber einer Betrachtung der Einzelvariablen erhöht. Durch die Ergebnisse der Regressionsanalyse kann diese Hypothese bestätigt werden. Die Kombination von SEP und BIS ergab eine Korrelation aller SEP-Komponenten (5 Latenzen, 5 Amplituden) und BIS-Parameter von 29%. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass beide Variablen unterschiedliche Aspekte der elektrischen Hirnaktivität aufzeigen. Während das BIS-Signal über dem Frontalhirnbereich abgeleitet wird, liegen dem SEP-Signal unterschiedliche Generatoren zugrunde. Der anatomische Ursprung der Generatoren der mittleren SEP-Komponenten ist im Gegensatz zu den frühen SEP-Komponenten nicht eindeutig geklärt [116]. Es wird vermutet, dass sie Informationen aus kortiko-kortikalen Verbindungen sowie aus separaten thalamo-kortikalen Projektionsbahnen beinhalten und dem sekundären somatosensorischen Kortex sowie den kortikalen Assoziationsfeldern zuzuordnen sind [118]. Vorangegangenen Untersuchungen zufolge wird der Generator der frühen Komponente N20 nach Stimulation des Nervus medianus im kontralateralen Projektionsareal der Hand, in der Area 3b des somatosensorischen Kortex vermutet [3]. Die Komponenten P25 und N35 scheinen nach Allison et al. ihren Ursprung an der Oberfläche des

kontralateralen Gyrus postcentralis (in etwa der Area 1 entsprechend) zu haben. Eine Exzision der motorischen Rinde führte weder beim Menschen noch beim Primaten zu einem Verlust dieser Potentiale [3].

In einer von Schwilden und Mitarbeitern [109] veröffentlichten Studie wurden in einem Kollektiv von 48 Patienten 81 Parameter (31 EEG, 22 SSEP, 28 AEP) während stabiler Allgemeinanästhesie untersucht. Die Faktorenanalyse ergab, dass 80% der beobachteten Varianz der 81 Variablen von nur 13 Faktoren erklärt werden. Keiner dieser Faktoren enthielt kombinierte Informationen von EEG, AEP und SEP. Die Autoren schlussfolgerten daraufhin, dass diese drei elektrophysiologischen Messverfahren unterschiedliche Aspekte der elektrischen Hirnaktivität während Allgemeinanästhesie erfassen. In einer kürzlich veröffentlichten Studie untersuchten Jeleazcov und Mitarbeiter [45], ob die Kombination von simultan aufgezeichneten Informationen von EEG-, AEP- und SEP-Parametern (30 EEG, 21 SEP und 29 AEP) die Vorhersagewahrscheinlichkeit gegenüber einer Betrachtung der jeweiligen Einzelvariablen erhöht. Als Messzeitpunkte wurden folgende Zustände definiert: Wachzustand, leichte Allgemeinanästhesie, chirurgische Allgemeinanästhesie und tiefe chirurgische Allgemeinanästhesie. Die Autoren konnten aufzeigen, dass die Kombination aus EEG-, AEP- und SEP-Parametern verschiedene Phasen der Allgemeinanästhesie genauer beschreibt als die jeweiligen Einzelwerte. Von allen drei untersuchten Parametern wiesen die SEPs das geringste Potential auf, zwischen den verschiedenen klinischen Zuständen zu differenzieren. Die Autoren begründeten dieses Ergebnis mit der Tatsache, dass während der Messungen keine chirurgische Stimulation erfolgte und SEP-Parameter als nozizeptive Indikatoren weniger gut die hypnotische Komponente der Allgemeinanästhesie erfassen. In der hier vorliegenden Studie wurde die chirurgische Stimulation durch Spinalanästhesie blockiert. Es konnte nachgewiesen werden, dass SEPs mittlerer Latenz ohne chirurgischen Stimulus zuverlässig zwischen Bewusstsein und Bewusstseinsverlust differenzieren und somit geeignet sind, die hypnotische Komponente einer Propofolsedierung zu erfassen.

Das Potential eines Narkosetiefemonitors sicher zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit zu unterscheiden ist eine essentielle Voraussetzung für dessen klinischen Einsatz. Da die zu messende Größe (Narkose- bzw. Sedierungstiefe) nicht genau definiert werden kann, ist der Vergleich unterschiedlicher Monitorsysteme zur

Detektion von Awareness limitiert [23]. Die Annahme, dass Wachheit mit der Fähigkeit des Patienten einhergeht, adäquat auf Kommandos zu reagieren, wurde in vorangegangenen Arbeiten beschrieben [27, 95]. Dutton und Mitarbeiter [27] untersuchten Patienten beim Aufwachen aus einer Allgemeinanästhesie. Dabei war die Fähigkeit, die Hand des Untersuchers viermal in Folge zu drücken, bei 46% der Patienten im untersuchten Patientenkollektiv mit einem expliziten Erinnerungsvermögen verbunden. Kurze Reaktionen, wie zum Beispiel das Augenöffnen auf Ansprache oder die Hand des Untersuchers einmal zu drücken, wurden dagegen postoperativ nicht erinnert. Ähnliche Beobachtungen wurden in einer Untersuchung von Russel und Wang [95] beschrieben. Die Autoren konnten bei Patienten, die unter Narkose Aufforderungen befolgten, keine explizite oder implizite Erinnerung feststellen. Daraus postulierten sie, dass während Phasen kurzer Wachheit mit sofortiger Narkosevertiefung keine Erinnerungsbildung stattfindet, da Lernvorgänge bei ansonsten adäquater Narkose nicht stattfinden.

In Anbetracht dieser Beobachtungen wurde in der vorliegenden Untersuchung das Wiedererlangen des Bewusstseins durch die Fähigkeit des Patienten definiert, auf Aufforderung die Hand des Untersuchers viermal in Folge zu drücken. Zur Evaluierung erhaltener Gedächtnisfunktionen wurde in der von uns durchgeführten Studie ein modifiziertes Interview nach Brice und Mitarbeitern [17] verwendet. Leider ist es anhand der Ergebnisse nicht möglich, eine exakte Aussage über das Erinnerungsvermögen der Patienten während der ROC-Messzeitpunkte zu treffen, da nur 2 Patienten eine Erinnerung schilderten. Diese Patienten erinnerten die Elektrostimulation des Nervus medianus, konnten aber nicht eingrenzen, ob es sich um die Ausgangsmessung im Wachzustand oder um Messungen bei Wiedererlangen des Bewusstseins handelte. In diesem Punkt können die Beobachtungen vorangegangener Untersuchungen nicht bestätigt werden. Dutton und Mitarbeiter beobachteten bei 46% der untersuchten Patienten eine explizite Erinnerung nach viermaligem Händedruck, in der vorliegenden Studie dagegen berichteten nur 2 Patienten über eine Erinnerung. Diese deutliche Diskrepanz könnte im unterschiedlichen Studiendesign beider Untersuchungen begründet sein. Während Dutton die explizite Erinnerung der Patienten in der Aufwachphase aus einer Allgemeinanästhesie untersuchte, wurden in der vorliegenden Studie wechselnde Phasen von Wachheit und Bewusstlosigkeit untersucht. Nach

Wiedererlangen des Bewusstseins erfolgte eine erneute Propofolgabe bis zum Bewusstseinsverlust. Dieser Zyklus wurde insgesamt drei mal wiederholt. Daher ist durch die noch bestehende Propofolwirkung und intermittierende Propofolgabe eine Beeinträchtigung zerebraler Funktionen und des expliziten Erinnerungsvermögens anzunehmen.

### **4.3 Möglichkeiten klinischer Anwendbarkeit**

Trotz umfangreicher technischer Neuerungen auf dem Gebiet des Neuromonitorings sind Phasen intraoperativer Wachheit nicht sicher vermeidbar. Die Inzidenz von Awareness in einem normalen Patientenkollektiv ist mit 0,1-0,2% zwar niedrig, aber für die Patienten häufig mit weitreichenden postoperativen Störungen bis hin zu einem posttraumatischen Stresssyndrom (PTSD) verbunden [30, 71, 108].

In der Literatur sind trotz intraoperativen Neuromonitorings teilweise dramatische Awarenesskasuistiken beschrieben [59, 74]. Diese Fallberichte unterstreichen, dass ein EEG-Monitoring keinen absolut sicheren Schutz vor dem Auftreten intraoperativer Wachheit bietet.

Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass eine Kombination von BIS- und SEP-Parametern unterschiedliche Aspekte der elektrischen Hirnaktivität erfassen. Daher könnte eine Kombination beider Variablen, insbesondere bei Patienten mit einem hohen Awarenessrisiko, das Auftreten von intraoperativen Wachheitsphänomenen eventuell vermindern.

Wenngleich mit höherem apparativem Aufwand verbunden und bisher nicht als Online-Verfahren einsetzbar, stellen somatosensorisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz eine mögliche Alternative zur Quantifizierung der Sedierungstiefe von Patienten dar, bei denen die Ableitung akustisch evozierter Potentiale aufgrund bestehender Komorbiditäten, z.B. einer Innenohrschwerhörigkeit, nicht möglich ist.

Die Messung der Hypnosetiefe allein mittels SEP-Komponenten scheint nicht zuletzt aufgrund der hohen Signalempfindlichkeit, des relativ hohen Zeitaufwandes und der Problematik der Offline-Ableitung zum jetzigen Zeitpunkt noch kein adäquater Ersatz für klinisch weit verbreitete EEG-Monoparameter-Monitore zu sein.

#### 4.4 Grenzen der Untersuchung

In der vorliegenden Untersuchung zeigten sowohl die SEP als auch der BIS-Index eine große interindividuelle Variabilität. Diese Beobachtung bestätigt die Ergebnisse vorangegangener Untersuchungen. So berichteten Barr [9] und Davies [23] ebenfalls über eine große interindividuelle Variabilität der EEG-Parameter im untersuchten Patientenkollektiv. Diese individuell sehr unterschiedlichen Potentialgrößen im Wachzustand sowie die Variabilität der Potentialveränderungen nach Anästhetikagabe limitieren die Definition von bestimmten Schwellenwerten anhand derer sich eine adäquate Anästhesietiefe mit sicherer Bewusstseinsausschaltung oder eine inadäquate Anästhesietiefe mit drohender Wachheit erkennen lassen [23, 44]. Von daher ist es obligat, die SEP-Ableitungen individuell im klinischen Zusammenhang zu interpretieren.

Eine weitere Limitierung dieser Studie stellen die überaus komplexen Phänomene der propofolinduzierten Bewusstlosigkeit und Narkosetiefe dar, deren exakte Definition bis dato nicht eindeutig erbracht werden konnte [2, 99]. Zur klinischen Quantifizierung der Sedierungstiefe diente in der vorliegenden Untersuchung die OAAS-Scala. Als Kriterium für das Wiedererlangen des Bewusstseins wurde die Fähigkeit der Patienten definiert, die Hand des Untersuchers viermal in Folge zu drücken. Trotz dieses standardisierten Vorgehens ist aufgrund eines fehlenden universell akzeptierten Standards die exakte klinische Evaluierung dieser Zustände schwierig und nicht zuletzt vom Untersucher abhängig.

Somit ist der Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien wegen möglicherweise unterschiedlicher klinischer Endpunkte limitiert.

In der hier vorgestellten Studie erhielten die Patienten repetitive Propofolgaben in einer Dosierung von 20 mg über 30 s bis zum Bewusstseinsverlust. Für die Dauer der anschließenden SEP-Messung erfolgte eine kontinuierliche Infusion von 2 mg/kg/h. Die Propofolplasmakonzentration unterlag demzufolge keinen „stady-state“-Bedingungen. Somit ist die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse in diesem Punkt begrenzt, da theoretisch nicht zu jedem Messzeitpunkt vergleichbare Grundbedingungen bestanden haben könnten.

Darüber hinaus bestehen geräteabhängige Limitierungen der verwendeten EEG-Systeme. Ein wichtiger Faktor bei der Betrachtung der Messverfahren ist die Zeitverzögerung, welche bei der Erfassung, Verarbeitung und Ausgabe der Werte

entsteht. Für den BIS beträgt der so genannte „total update delay“ 15-30 Sekunden, die „update time“ 2 s. Von der Erfassung des Roh-EEG-Signals bis zur Herausgabe des Index-Wertes vergeht demzufolge eine Zeit von 15-30 Sekunden [10]. Das Mittelungsverfahren bei der Ableitung von SEP-Parametern geht je nach Anzahl der Segmente („sweeps“) und der Reizfrequenz mit einem Zeitverlust von einer bis mehreren Minuten einher. Für das Monitoring der Studienpatienten und den weiterführenden klinischen Einsatz ergibt sich daraus, dass sowohl der BIS als auch die SEP-Parameter dem klinischen Zustand des Patienten „nachlaufen“.

Aus der Tatsache, dass SEP hochsensible Potentialschwankungen darstellen und einer Reihe von physiologischen Einflussfaktoren unterworfen sind, ergibt sich eine weitere mögliche Begrenzung. So führt zum Beispiel eine perioperativ häufig passiv auftretende milde Hypothermie zu einer Verlängerung der SEP-Latenzen bei unregelmäßigen Veränderungen der SEP-Amplituden [8]. Ein Blutdruckabfall unter die zerebrale Autoregulationsgrenze resultiert in einer Amplitudenreduktion bis hin zum Amplitudenverlust bei gleichbleibender Latenz [28, 53]. Ein nachfolgender Blutdruckanstieg dagegen führt zu einer nahezu vollständigen Remission der beschriebenen SEP-Veränderungen [58].

Um die für diese Untersuchung relevanten physiologischen Einflussfaktoren zu minimieren, erfolgten alle Messungen unter normotensiven und normothermen Bedingungen. Da diese Studie unter klinischen Routinebedingungen durchgeführt wurde, sind trotz standardisierten Vorgehens etwaige physiologische Einflüsse auf die Ableitung der elektrophysiologischen Parameter nicht mit Sicherheit auszuschließen.

#### **4.5 Perspektiven für weitere Untersuchungen**

Die Begriffe Bewusstlosigkeit und Narkosetiefe beschreiben überaus komplexe Phänomene, deren exakte Mechanismen bis zum heutigen Tage nicht vollständig geklärt sind. Eine inadäquate Hypnosetiefe kann mit intraoperativen Wachheitsphänomenen einhergehen. Die Erinnerung daran ist bewusst (explizit) oder unbewusst (implizit) möglich.

Spezifische Tests zur Evaluierung des expliziten Erinnerungsvermögens der Studienteilnehmer während der LOC- und ROC-Messzeitpunkte wurden in der

vorliegenden Untersuchung nicht durchgeführt, sondern retrospektiv anhand eines Interviews am ersten postoperativen Tag erfasst. Lediglich zwei Patienten hatten eine explizite Erinnerung an intraoperative Vorkommnisse. Übereinstimmend wurde von diesen Patienten über die Elektrostimulation der Hand berichtet, eine zeitliche Einordnung des Ereignisses konnten allerdings beide Studienteilnehmer nicht erbringen. Daher kann anhand der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung keine Aussage über das Potential der Kombination von SEP-Parametern und spontanem EEG zur Erkennung von potentiellen Awareness-Phasen mit expliziter Erinnerung erfolgen. Zur Klärung dieses Sachverhaltes sind weiterführende Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv unter Einbeziehung standardisierter Gedächtnistests für implizite und explizite Erinnerung nötig.

Die Propofolgabe erfolgte in der vorliegenden Studie nach dem Bolusprinzip. Aufgrund der zügigen Verteilung von Propofol im Kreislauf wird nach Bolusgabe schnell eine hohe Plasmakonzentration erreicht. Diese fällt im weiteren Verlauf jedoch rasch wieder ab. Daraus resultieren stark schwankende Plasmakonzentrationen. Um eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu ermöglichen, müsste die Propofolgabe in nachfolgenden Untersuchungen mittels Target-Controlled-Infusion-Systemen (TCI) unter Berücksichtigung multikompartimenteller Modelle erfolgen.

In dieser Studie wurden Veränderungen von SEP- und BIS-Variablen bei Wiedererlangen des Bewusstseins aus einer Sedierung mit Propofol untersucht. Ein ideales Verfahren zur Quantifizierung von Narkosetiefe sollte nach Drummond unabhängig von den eingesetzten Anästhetika funktionieren [26]. Gegenstand weiterer Untersuchungen könnte somit die Fragestellung sein, ob unterschiedliche Allgemeinanästhetika (z.B. die Inhalationsanästhetika Sevofluran und Isofluran) reproduzierbare Veränderungen des bispektralen Index und der SEP-Variablen während wechselnder Phasen von Wachheit und Bewusstlosigkeit induzieren.

## 5 Zusammenfassung

Awareness ist eine seltene, aber überaus gefürchtete Komplikation einer Allgemeinanästhesie. Die Inzidenz in einem allgemeinchirurgischen Patientenkollektiv wird mit 0,1-0,2% angegeben [97]. Eine deutlich höhere Inzidenz findet sich während Vollnarkosen bei Sectio caesarea, kardiochirurgischen Eingriffen oder bei polytraumatisierten Patienten [13, 67, 77]. Trotz umfangreicher technischer Neuerungen und einem weit verbreiteten klinischen Einsatz verschiedener kommerzieller Narkoseindices existiert bis zum heutigen Tage kein Verfahren, mit dem intraoperative Wachheitsphasen sicher verhindert werden können. Bisher gibt es wenig Untersuchungen von Nervus medianus evozierten Potentialen im Zusammenhang mit kognitiven Prozessen während Allgemeinanästhesien. Es wird aber angenommen, dass sie Aspekte der Narkosetiefe erfassen [9]. In der vorliegenden Studie untersuchten wir den Zusammenhang zwischen Nervus medianus evozierten Potentialen (SEP) und dem bispektralen Index (BIS) während wiederholter Phasen von Bewusstsein und Bewusstlosigkeit.

Untersucht wurden insgesamt 24 Patienten, die sich einer elektiven Operation in Spinalanästhesie unterzogen. Alle Patienten erhielten Propofol als repetitive Bolusgabe bis zum Eintritt des Bewusstseinsverlustes (LOC). SEP- und BIS-Variablen wurden im Wachzustand (REF), während wiederholter LOC-Phasen und nach Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC) erfasst. Die klinische Einschätzung der Sedierungstiefe erfolgte anhand der Observer's Assessment of Alertness and Sedation (OAAS) Scale. Insgesamt wurden pro Patient sieben Messzeitpunkte (REF, LOC1, ROC1, LOC2, ROC2, LOC3 und ROC3) betrachtet. Mittels einer Regressionsanalyse wurde untersucht, in wieweit Nervus medianus evozierte Potentiale und BIS in der Lage sind, Wachheit bei Aufwachen aus Propofolsedierung (ROC) vorherzusagen.

Während der LOC-Zeitpunkte waren alle SEP-Latenzkomponenten signifikant verlängert ( $p < 0,001$ ). Die Amplituden der SEP-Komponenten  $\geq 45$  ms zeigten sich verringert ( $p = 0,008$ ) und die BIS-Werte waren signifikant niedriger als die korrespondierenden Werte im Wachzustand ( $p < 0,001$ ).

Zu den ROC-Messzeitpunkten waren sämtliche EEG-Variablen gegenüber ihren korrespondierenden Werten in der Ausgangsmessung verändert.

Die Regressionsanalyse ergab, dass die Komponenten somatosensorisch evozierter Potentiale mittlerer Latenz (5 Latenzen, 5 Amplituden) in diesem Patientenkollektiv eine Varianz von 33% erklärten. Für den BIS ergab sich eine aufgeklärte Varianz von 12%. Die Kombination von SEP-Komponenten und BIS erklärte 37% der Varianz in diesem Patientenkollektiv.

Zusammengefasst lässt sich anhand der Ergebnisse dieser Untersuchung vermuten, dass Nervus medianus evozierte Potentiale und der BIS-Index unterschiedliche Aspekte der elektrischen Hirnaktivität aufzeigen. Demzufolge erscheint eine Kombination beider Variablen im Hinblick auf die Differenzierung von Wachheit und Bewusstlosigkeit als sinnvoll. Durch die große interindividuelle Variabilität der untersuchten EEG-Parameter ist die Definition von bestimmten Schwellenwerten zur Vorhersage des Wiedererlangens des Bewusstseins (ROC) nach Propofolgabe nicht möglich. Die Ergebnisse dieser Untersuchung unterstreichen, dass SEP-Komponenten mittlerer Latenz, zusätzliche Informationen über den Effekt von Anästhetika auf das zentrale Nervensystem und einen weiterführenden Beitrag zum Verständnis des komplexen Phänomens Narkosetiefe liefern können.

# Literaturverzeichnis

- 1 Alkire MT, Haier RJ, Fallon JH : Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. *Conscious Cogn.* 2000; 9(3): S.370-386
- 2 Alkire MT, Miller J: General anaesthesia and the neural correlates of consciousness. *Prog Brain Res.* 2005; 150: S.229-246
- 3 Allison T, McCarthy G, Wood CC, Jones SJ: Potentials evoked in human and monkey cerebral cortex by stimulation of the median nerve. A review of scalp and intracranial recordings. *Brain* 1991; 114: S.2465-2503
- 4 Anez C, Papaceit J, Sala JM, Fuentes A, Rull M: The effect of electroencephalogram bispectral index monitoring during total intravenous anesthesia with propofol in outpatient surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2001; 48: S.264-269
- 5 Antognini JF, Carstens E: In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth.* 2002; 89(1): S.156-66
- 6 Avramov MN, White PF: Methods for monitoring sedation. *Crit Care Clin.* 1995; 11: S.35-40
- 7 Backman SB, Fiset P, Plourde G: Cholinergic mechanisms mediating anesthetic induced altered states of consciousness. *Prog Brain Res.* 2004; 145: S.197-206
- 8 Banoub M, Tetzlaff JE, Schubert A: Pharmacologic and physiologic influence affecting sensory evoked potentials. *Anesthesiology.* 2003; 99: S.716-37
- 9 Barr G, Andersson RE, Jakobsson JG.: A study of bispectral analysis and auditory evoked potentials indices during propofol induced hypnosis in volunteers: the effect of an episode of wakefulness on explicit and implicit memory. *Anaesthesia.* 2001; 59: S.888-893
- 10 Beese U, Bischoff P, Bokelmann B, et al., Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.): *Überwachung der Narkosetiefe.* 2006; 2. überarbeitete Auflage, Köln. Deutscher Ärzte-Verlag. ISBN: 978-3-7691-1220-7
- 11 Benita M, Conde H: Effects of local cooling upon conduction and synaptic transmission. *Brain Res.* 1972; S.36: 133-51
- 12 Berger H: Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1929; 87: S.527-570
- 13 Bogetz M, Katz J: Recall of surgery for major trauma. *Anesthesiology.* 1984; 61: S. 6-9
- 14 Boisseau N, Madany M, Staccini P, et al.: Comparison of the effects of sevoflurane and propofol on cortical somatosensory evoked potentials. *Br J Anaesth.* 2002; 88(6): S. 785-9

- 15 Borrissov B, Langeron O, Lille F, et al.: Combination of propofol-sufentanil on somatosensory evoked potentials in surgery of the spine. *Ann Francaises d Anesth et e Reanimation*. 1995; 14: S.326-30
- 16 Brandt L.: *Illustrierte Geschichte der Anästhesie*. 1997; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, ISBN 380471501
- 17 Brice DD, Hetherington RR, Utting JE: A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1970; 42: S.535-42
- 18 Brodmann K: *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde: in ihre Prinzipien dargestellt aufgrund des Zellenbaus*. 1909; Leipzig, J.A. Barth Verlag
- 19 Bruhn J: Vergleich verschiedener EEG Parameter: Spektrale Eckfrequenz 95, approximale Entropie und Bispektral-Index. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*. 2003; 44: S.17-21
- 20 Cogliolo P, Tufano R, Romano V, et al.: Anesthesia, awareness and wakefulness. *Minerva Anesthesiol*. 1990; 56: S.161-163
- 21 Crick F: The searchlight hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*. 1984; 81: S.4586-4590
- 22 Daunderer M, Schwender D: Messung der Narkosetiefe, Awareness und EEG. *Der Anästhesist*. 2001; 50: S.231-241
- 23 Davies FW, Mantzaridis H, Kenny GN, Fisher AC: Middle latency auditory evoked potentials during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Anaesthesia*. 1996; 51: S.107-113
- 24 Dawson GD: Cerebral responses to electrical stimulation of peripheral nerve in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1947; 10: S.141-149
- 25 Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW: Awareness during anaesthesia: a closed claim analysis. *Anesthesiology*. 1999; 90: S.1053-1061
- 26 Drummond JC: Monitoring depth of anaesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall. *Anaesthesiology*. 2000; 93: S.876-882
- 27 Dutton RC, Smith WD, Smith ND: Wakefull response to command indicates memory potential during emerge from general anesthesia. *J Clin Mont*. 1995; 11: S.35-40
- 28 Eng DY, Dong WK, Bledsoe SW, et al.: Electrical and pathological correlates of brain hypoxia during hypotension. *Anesthesiology*. 1980; 53: S.S92
- 29 Evans JM: Pain and Awareness during general anesthesia. *Lancet*. 1987; 31: S.1033
- 30 Evans M: Hrsg.: Rosen M, Lunn JN: *Clinical signs and automatic responses, consciousness, awareness and pain in general anesthesia*. London, Butterworth, 1987

- 31 Friedmann WA, Chadwick GM, Verhoeven FJS: Monitoring of somatosensory evoked potentials during surgery for middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery*. 1991; 29: S.83-88
- 32 Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN: Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1999; 82(5): S.672-8
- 33 Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN: Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Br J Anaesth*. 1998; 80: S.46-52
- 34 Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG: Effects on electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Band Arch Intern Med*. 1937; 60: S 154-166
- 35 Glass PS, Blom M, Kears L, Rosow C, Sebe P, Manberg P: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*; 1997; 86:S. 836-847
- 36 Guedel AE: *Inhalations Anesthesia - A fundamental Guide*. New York, Mac Millan, 1937
- 37 Hardman JG, Gilman AG: *Drugs acting on the central nervous system*. Hardman JG, Limbird , Gilman AG (Hrsg.), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Edition, McGraw-Hill, ISBN: 2001337-3670-07-135469-7
- 38 Hasselman K, Munk W, Mac Donald G: *Bispectra of ocean waves. Time series analysis*. John Wiley and Sons, New York, 1963; S.125-139
- 39 Haubrich RA: Earth noise, 5 to 500 millicycles per second. *J Geophys Res*. 1965; 70: S.1415-1427
- 40 Haupt MT, Horsch S: Evoked potential monitoring in carotid surgery: A review of 994 cases. *Neurology*. 1992; 42: S.835-838
- 41 Hazeau C, Tisserant D, Vespignani H: Electroenzephalographic changes produced by propofol. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1987; 6: S.261
- 42 Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR: Context-sensitive half-time in multi-compartment pharmacokinetic models for intravenous anaesthetic drugs. *Anesthesiology*. 1992; 76: S.341
- 43 Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, et al.: The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness and the bispectral index. *Anesth Analg*. 1998; 87: S.949-955
- 44 Jantzen JP, Löffler W: *Neuroanästhesie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2000; ISBN-13: 978-3131184313
- 45 Jeleazcov Ch, Schneider G, Dauderer M, Scheller B, Schüttler J, Schwilden H: The discriminant power of simultaneous monitoring of spontaneous electroencephalogram and evoked

- potentials as a predictor of different clinical states of general anesthesia. *Anesth Analg.* 2006; 103: S.894-901
- 46 Johansen W, Sebe PS: Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology.* 2000; 93: S.1336-1344
- 47 Jones G: Perception and memory during general anesthesia. *Br J Anaesth.* 1994; 73: S.31-37
- 48 Kaieda R, Maekawa T, Takeshita H, Maruyama Y, Shimizu H, Shimoi K: Effect of diazepam on evoked elektrospinogram and evoked electromyogram in man. *Anesth Analg.* 1981; 60: S.197-200
- 49 Kaisti KK, Metsahonkala L, Teras M, et al.: Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology.* 2002; 96: S.1358-1370
- 50 Katoh T, Ikeda K: Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology.* 1998; 88: S.642-650
- 51 Kearse LA, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Deman WB: Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology.* 1998; 88: S.25-34
- 52 Kinsbourne M: The intralaminar thalamic nuclei: Subjectivity pumps or attention-action coordinators? *Consciousness and Cognition.* 1995; 4: S.167-171
- 53 Kobrine AI, De Evans, Rizzoli HV, et al.: Relative vulnerability of brain and spinal cord to ischemia. *Journal of Neurological Science.* 1980; 45: S.65
- 54 Kochs E, Schneider G: Monitoring depth of anaesthesia: possible or not? *Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2001; 36: S.661-663
- 55 Koth A, Schutz W, Schmidt G, Schramm J, Wantanabe E: Effects of etomidate, midazolam, and thiopental on median nerve somatosensory evoked potentials and the additive effects of fentanyl and nitrous oxide. *Anesth Analg.* 1988; 67: S.435-41
- 56 Krasowski MD, Harrison NL: General anaesthetic actions on ligand-gated ion channels. *Cell Mol Life Sci.* 1999; 55: S.1278-303
- 57 Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Bialas P, Wilhelm W: Comparability of narcotrend index and bispectral index during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2004; 93: S.235-240
- 58 Kumar A, Bhattacharya, Makhija N: Evoked potential monitoring in anaesthesia and analgesia. *Anaesthesia.* 2000; 55: S.225-241
- 59 Kurehara K, Horiuchi T, Takahashi M, Kitaguchi K, Furuya H: A case of awareness during propofol anesthesia using bispectral index as an indicator of hypnotic effect. *Masui.* 2001; 50: S.886-889

- 
- 60 Kurita T, Doi M, Katoh T, et al.: Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and movement in response to skin incision during sevoflurane anesthesia. *Anaesthesiology*. 2001; 95: S.364-370
- 61 Larsen R: Lokalanästhetika. Larsen R (Hrsg.), *Anästhesie*, 8. Auflage, München: Urban und Fischer Verlag. 2006; S.157-191, ISBN-13:978-437-22501-7
- 62 Lehmann A, Thaler E, Boldt J: Is measuring the depth of anesthesia sensible? An overview on the currently available monitoring systems. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2001; 36(11): S.683-92
- 63 Liu J, Singh H: Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg*. 1997; 84: S.185-197
- 64 Liu J, Singh H, White PF: Electroencephalographic bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology*. 1996; 84: S.64-69
- 65 Loomis A, Harvey E, Hobart C: Cerebral states during sleep as studied by humans brain potentials. *J Exp Psychol*. 1937; 21: S.127-144
- 66 Loughan BL, Sebel PS, Thomas D, Rutherford CF, Rogers H: Evoked potentials following diazepam or fentanyl. *Anesthesia*. 1987; 42: S.195-8
- 67 Lyons G, Macdonald R: Awareness during caesarian section. *Anaesthesia*. 1991; 46: S.62-64
- 68 MacDonald G: The bispectra of atmospheric pressure records. *Proc IBM computing symp on statistics*. White Plains, NY:IBM. 1963; S.247-264
- 69 Manninen Ph: Monitoring evoked potentials during spinal surgery in one situation. *Can J Anaesth*. 1998; 45: S.460-465
- 70 Mesulam M-M: From sensation to cognition. *Brain*. 1998; 121: S.1013-1052
- 71 Moermann N, Bonke B, Oosting J: Awareness and recall during anaesthesia. *Anesthesiology*. 1993; 79(3): S.454-464
- 72 Mutschler E, Schäfer-Korting M: Lokalanästhetika. Mutschler E (Hrsg.), *Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 7. Auflage, Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges. mbH, 1996; S.226-230, ISBN 3-8047-1377-7
- 73 Myles P, Williams D, Hendrata M, Anderson H, Weeks A: Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10811 patients. *Br J Anaesth*. 2000; 84: S.6-10
- 74 Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV: Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 363: S.1757-63
- 75 Ormerod W: Richard Caton (1842-1926): Pioneer electrophysiologist and cardiologist. *J Med Biogr*. 2006; 14: S.30-35

- 
- 76 Oro J, Haghghi SS: Effects of altering core body temperature on somatosensory and motor evoked potentials in rats. *Spine*. 1992; 17: S.498-503
- 77 Phillips A, McLean R, Devitt J, Harrington E: Recall of intraoperative events after general anesthesia and cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth*. 1993; 40: S.922-26
- 78 Picton TW, Hillyard SA: Human auditory evoked potentials. II: Effects of attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1974; 36: S.191-199
- 79 Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R: Human auditory evoked potentials. I: Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1974; 36: S.176-190
- 80 Plourde G, Boylan JF: The long latency auditory evoked potentials as an measure of the level of consciousness during sufentanil anaesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1991; 5: S.577-583
- 81 Plourde G, Picton W: Long latency auditory evoked potentials during general anaesthesia: N1 and P3 components. *Anesth Analg*. 1991; 72: S.342-350
- 82 Porkkala T, Jantti V, Kaukinen S, Hakkinen V: Evoked potentials during isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994; 38: S.206-210
- 83 Pragst F, Herzler M, Erxleben BT: Systematic toxicological analysis by high-performance liquid chromatography with diode array detection (HPLC-DAD). *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42: S.1325-40
- 84 Pyrs-Roberts C: Anaesthesia, A practical or impractical construct?. *Br J Anaesth*. 1987; 59: S.1341-1345
- 85 Rampil IJ: A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anaesthesiology*. 1998; 89: S.980-1002
- 86 Richard CD: Actions of general anaesthetics on synaptic transmission in the CNS. *Br J Anaesth*. 1983; 55: S.201-7
- 87 Roth L, Daunderer M, Kormann K (Hrsg.): *Giftpflanzen in alter Zeit. Giftpflanzen-Pflanzengifte*, 5. Auflage, Hamburg, Nikol Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, 2008; S.4, ISBN: 978-3-86820009-6
- 88 Rundshagen I, Bischoff P, Schulte am Esch J: Sedierungsgrad und somatosensorisch evozierte Potentiale in der Aufwachphase nach Allgemeinnarkosen. Eine Kasuistik. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1997; 32: S.260-261
- 89 Rundshagen I, Schnabel K, Schulte am Esch J: Median nerve evoked responses and explicit memory during recovery from propofol sufentanil intravenous anaesthesia. *Can J Anaesth*. 2000; 47: S.313-20

- 
- 90 Rundshagen I, Schnabel K, Schulte am Esch J: Clinical findings and somatosensory evoked responses. *Br J Anaesth.* 2002; **88**: S.362-8
- 91 Rundshagen I, Schnabel K, Schulte am Esch J: Nervus medianus evozierte Potentiale und explizite Gedächtnisfunktion während der Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil-Anästhesie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2000; **35**: S.86-90
- 92 Russ W, Sticher J, Scheld H, Hempelmann G: Effects of hypothermia on somatosensory evoked responses in man. *Br J Anaesth.* 1987; **59**: S.1484-91
- 93 Russel IF: Midazolam-Alfentanil: an anaesthetic? An investigation using the isolated forearm technique. *Br J Anaesth.* 1993; **70**: S.42-46
- 94 Russel IF: Isolated forearm technique. *Anaesthesia.* 1990; **45**: S.687-688
- 95 Russel IF, Wang M: Absence of memory for intraoperative information during surgery with total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2001; **86**: S.196-202
- 96 Samra SK, Vanderzant CW, Domer PA, Sackellares JC: Differential effects of isoflurane on human median nerve somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology.* 1987; **66**: S.29-35
- 97 Sandin R, Enlund G, Samuelsson P, Lenmarken C: Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet.* 2000; **355**: S.707-711
- 98 Scheepstra, GL, De Lange JJ, Booij LHDJ, Ros HH. Median nerve evoked potentials during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1989; **62**: S.92-94
- 99 Schmidt GN, Bischoff P: Neuromonitoring für die Abschätzung der Narkosetiefe. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2004; **39**: S.33-63
- 100 Schneider G, Gelb AW, Schmeller B, Tschakert R, Kochs E: Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices-bispectral index and patient state index. *Br J Anaesth.* 2003; **91**: S.329-335
- 101 Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al.: The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology.* 1999; **90**: S.1502-1516
- 102 Schulteus RR, Hill CR, Dharamraj CM: Wakefulness during caesarean section. *Anaesthesia.* 1997; **34**: S.319
- 103 Schwarz G, Litscher G: Hirnstrommuster unter Anästhetikaeinfluss. *Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin.* Wiesbaden, Wiss. Verl.-Abt. Abott GmbH, 1998; ISBN: 3-926035-63-3
- 104 Schwender D: Awareness during general Anaesthesia, incidence, clinical relevance and monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997; **111**: S.313-314

- 
- 105 Schwender D, Dauderer M, Klasing S, Finsterer U, Peter K: Monitoring intraoperativer Wachzustände. Vegetative Zeichen, isolierte Unterarmtechnik, Elektroenzephalogramm und akustisch evozierte Potentiale. *Anästhesist*. 1996; *45*: S.708-721
- 106 Schwender D, Kaiser A, Klasing S, Peter K, Pöppel E: Midlatency auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesthesiology*. 1994; *80*: S.439-501
- 107 Schwender D, Klasing S, Madler C, Pöppel E, Peter K: Midlatency auditory evoked potentials and purposeful movements after thiopental bolus injektion. *Anaesthesia*. 1994; *49*: S.99-104
- 108 Schwender D, Kunze-Kronawitter H, Dietrich P, Forst H, Madler C: Conscious awareness during general anaesthesia. patients' perceptions, emotions, cognition and reactions. *Br J Anaesth*. 1998; *80*: S.133-139
- 109 Schwilden H, Kochs E, Dauderer M, et al.: Concurrent recording of AEP, SSEP and EEG parameters during anaesthesia: a faktor analysis. *Br J Anaesth*. 2005; *95*: S.197-206
- 110 Shafer A, Doze VA, Shaver SL, White PF: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology*. 1988; *69*(3): S.348-356
- 111 Sloan TB: Anesthetic effects on electrophysiologic recordings. *J Clin Neurophysiol*. 1998; *15*: S.217-226
- 112 Sloan TB, Fugina ML, Toleikis JR: Effects of midazolam on median nerve somatosensory evoked potentials. *Br J Anaesth*. 1990; *64*: S.590-3
- 113 Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R: Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology*. 1994; *81*: S.1005-1043
- 114 Smythies J: The functional neuroanatomie of awareness: with a focus on the role of various anatomical systems in the control of intermodal attention. *Consciousness and Cognition*. 1997; *6*: S.455-481
- 115 Song D, Joshi GP, White PF: Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology*. 1997; *87*: S.842-848
- 116 Srisa-an P, Lei L, Tarkka IM: Middle latency somatosensory evoked potentials: noninvasive source analysis. *J Clin Neurophysiol*. 1996; *13*: S.156-163
- 117 Steriade M: Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *J Neurophysiol*. 2001; *86*: S.1-39
- 118 Stöhr M, Dichgans J, Buettner UW, Hess Ch: Somatosensible Reizantworten von Nerven, Rückenmark und Gehirn (SEP). Evozierte Potentiale. 4. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Heidelberg, Springer Medizin Verlag, 2005; S.22-228, ISBN:3-540-01773-9

- 
- 119 Stöhr M, Petrucci F: Somatosensory evoked potentials following stimulation of the trigeminal nerve in man. *J Neurol.* 1979; 220: S.95-98
- 120 Thornton C, Barrowcliffe MP, Konieczko KM, et al.: The auditory evoked response as an indicator of awareness. *Br J Anaesth.* 1989; 63: S.113-115
- 121 Thornton C, Heneghan CP, James MF, Jones JG: Effects of halothane enflurane with controlled ventilation on auditory evoked potentials. *Br J Anaesth.* 1984; 56: S.315-323
- 122 Thornton C, Heneghan CP, Navaratnarajah M, Bateman PE, Jones JG: Effects of etomidate on the auditory evoked response in man. *Br J Anaesth.* 1985; 57: S.554-561
- 123 Thornton C, Heneghan CP, Navaratnarajah M, Jones JG: Selective effect of althesin on the auditory evoked response in man. *Br J Anaesth.* 1986; 58: S.422-427
- 124 Thornton C, Konieczko KM, Jones JG: Effects of surgical stimulation on the auditory evoked response. *Br J Anaesth.* 1988; 60: S.372-378
- 125 Tsumoto T, Hirose N, Nonaka S, Takahashi M. Analysis of somatosensory evoked potentials to lateral popliteal nerve stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1972; 33: S.379-388
- 126 Tunstall ME: Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section. *Br Med J.* 1977; 1: 1321
- 127 Tunstall ME: The reduction of amnesic wakefulness during caesarean section. *Anaesthesia.* 1997; 34: S.319
- 128 Veselis RA, Reinsel RA, Wronski M, Marino P, Tong WP, Bedford RF: EEG and memory effects of low-dose infusions of propofol. *Br J Anaesth.* 1992; 69: S.246-54
- 129 Vogt O, Vogt C: Allgemeine Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J Psych Neurol.* 1919; 25: S.279-461
- 130 White NS, Alkire MT: Impaired thalamocortical connectivity in humans during general-anesthetic-induced unconsciousness. *Neuroimage.* 2003; 19: S.402-411

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vierstufenschema der Narkosetiefe nach Guedel .....	10
Abbildung 2: Schematische Darstellung der EEG-Frequenzbereiche .....	14
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Prinzips der FFT .....	15
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Entstehungsprozesses der BIS-Parameter.....	17
Abbildung 5: Flowchart zur Berechnung des BIS .....	18
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Ableitung und Aufzeichnung evozierter Potentiale (SEP).....	21
Abbildung 7: Schematische Darstellung der somatosensorischen Leitungsbahn am Beispiel des Nervus medianus .....	24
Abbildung 8: Darstellung der SEP-Komponenten mittlerer Latenz am Beispiel einer Originalmessung im Wachzustand .....	25
Abbildung 9: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes und aller Messzeitpunkte .....	29
Abbildung 10: Darstellung des internationalen 10-20-Systems .....	31
Abbildung 11: Positionierung der SEP-Elektroden .....	31
Abbildung 12: Darstellung der Grundeinstellung der SEP-Stimulationssoftware.....	32
Abbildung 13: SEP Komponenten (120 ms post Stimulus) nach elektrischer..... Stimulation des Nervus medianus re. (C3-Fz, 20ms/D, 10 $\mu$ V/D).....	40
Abbildung 14: Exemplarische Darstellung der SEP-Latenzen, des bispektralen Index und des OAAS-Scores am Beispiel einer Patientin .....	41
Abbildung 15: Kumulativansicht der SEP-Latenzenkomponenten während..... wechselnder Phasen von Bewusstsein und Bewusstlosigkeit.....	43
Abbildung 16: Kumulativansicht der SEP-Amplituden während wechselnder Phasen von Wachheit und Bewusstlosigkeit, REF=Referenzmessung, LOC=loss of consciousness, ROC=return of consciousness .....	44
Abbildung 17: Darstellung der Einzelwerte der SEP-Komponente N20, P25, N35,..... P45 und N55 während intermittierender Phasen von Wachheit und..... Bewusstlosigkeit.....	47

---

Abbildung 18: Darstellung der Einzelwerte des bispektralen Index während .....	
wechselnder Phasen von Wachheit und Bewusstlosigkeit.....	49
Abbildung 19: Darstellung der Mittelwerte ( $\pm$ SD) des bispektralen Index.....	49
Abbildung 20: Darstellung der klinischen Einschätzung der Sedierungstiefe anhand der OAAS (Avramov et al. 1995).....	51

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifizierung intraoperativer Wachheitsphänomene .....	8
Tabelle 2: Darstellung des PRST Score (modifiziert nach Evans [30]).....	11
Tabelle 3: Zuordnung der BIS Werte .....	18
Tabelle 4: Zusammenfassende Darstellung der erfassten Parameter.....	30
Tabelle 5: OAAS-Scale nach Avramov [6].....	34
Tabelle 6: Mittelwerte ( $\pm$ SD) der mittleren Komponenten somatosensorisch evozierter Potentiale und des BIS im Wachzustand und unter Sedierung mit..... Propofol.....	45
Tabelle 7: Wachheit und Bewusstlosigkeit während Sedierung mit Propofol: .....	
Multivariate Varianzanalyse (Hotellings $T^2$ ) für die kortikalen SEP-Komponenten . und BIS .....	46
Tabelle 8: Ergebnisse der Regressionsanalyse (5 Latenzen und 5 Amplituden..... somatosensorisch evozierter Potentiale).....	52
Tabelle 9: Nervus medianus evozierte Potentiale und bispektraler Index als..... Prädiktoren intraoperativer Wachheit: Regressionanalyse..... (R=Korrelationskoeffizient nach Pearson, $R^2$ t=Bestimmtheitsmaß).....	52

## Abkürzungsverzeichnis

AEP	akustisch evozierte Potentiale
ASA	Klassifikation der American Society of Anesthesiologists zur Abschätzung des Narkoserisikos
BIS	bispektraler Index
ca.	zirka
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiographie
FAEP	frühe akustisch evozierte Potentiale
FDA	Food and Drug Administration
FFT	Fast Fourier Transformation
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
Hz	Hertz, Physikalische Größe der Frequenz [1 Hz=1s <sup>-1</sup> ]
i.v.	intravenös
ILN	Nuclei intralaminares
KG	Körpergewicht
LOC	loss of consciousness
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MAEP	Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz
mm HG	Millimeter Quecksilbersäule
MRF	mesenzepale Formatio reticularis
ms	Millisekunde
MW	Mittelwert
N.	Nervus
NIBP	noninvasive blood pressure (nichtinvasive Blutdruckmessung)
nm	Nanometer
OAAS	Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale (Klassifikation zur Einschätzung der Sedierungstiefe)
p	p-Wert

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTSD	posttraumatisches Stresssyndrom
R	Regressionskoeffizient
$r^2$	Bestimmtheitsmaß der Regression
REF	Ausgangsmessung im Wachzustand
ROC	return of consciousness
SI	primärer somatosensorischer Kortex
SII	sensible Assoziationsareale
SAEP	späte akustisch evozierte Potentiale
SD	Standardabweichung des Mittelwertes
SEF	Spektrale Eckfrequenz
SEP	somatosensorisch evozierte Potentiale
TCI	Target controlled Infusion
ZNS	Zentralnervensystem
VPL	Nucleus ventralis posterolateralis
VPM	Nucleus ventralis posteromedialis

## **Publikationen und Präsentationen**

Folgende Beiträge enthalten Teilaspekte der Ergebnisse der vorliegenden Dissertation.

### *Schriftbeiträge*

1. Rundshagen I, Mast J, Müller N, Pragst F, Spies C, Cortina K. Nervus medianus evoked potentials and bispectral index during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *British Journal of Anaesthesia*, 2008; 101:S. 366-373

### *Freie Vorträge*

1. Mast J, Müller N, Friese S, Spies C, Rundshagen I. Nervus medianus evoked potentials, bispectral index and narcotrend during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. 16th European Student Conference 2005. Berlin

### *Posterpräsentationen*

1. Müller N, Mast J, Friese S, Spies C, Rundshagen I. Nervus medianus evozierte Potentiale, Narcotrend und Bispektralindex während Sedierung mit Propofol: Differenzierung von Wachheit und Bewusstlosigkeit. Hauptstadtkongress für Anästhesie und Intensivmedizin 2005. Berlin
2. Rundshagen I, Mueller N, Mast J, Hadzidiakos D, Spies C. Median nerve somatosensory evoked responses, narcotrend and bispectral index during transition from conscious to unconscious state. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists 2005. Atlanta, Georgia, USA

## **Eidesstattliche Erklärung**

„Ich, Jürgen Mast, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: *Nervus medianus evozierte Potentiale und Bispektralindex während wiederholter Phasen von Wachheit und Bewusstlosigkeit* selbst, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Die Arbeit stellt auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dar.“

Berlin, den 06.03.2009

Jürgen Mast

## **Danksagung**

Frau PD Dr. med. Ingrid Rundshagen danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Bereitstellung hervorragender Arbeitsbedingungen. Ihrer großartigen Betreuung und überaus kompetenten und konstruktiven Kritik ist es zu verdanken, dass diese Arbeit in der vorliegenden Form entstehen konnte.

Ein herzlicher Dank gilt allen Mitarbeitern der Klinik für Anästhesie und operativen Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte, die maßgeblich zur Durchführung dieser Arbeit beigetragen haben. Besonders danke ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. rer. nat. F. Pragst für die Analyse der Propofol-Plasmakonzentrationen, Herrn Prof. Kai Cortina, Department of Psychology, University of Michigan, Ann Arbor, USA, für die Unterstützung bei der statistischen Analyse der Messergebnisse sowie Herrn Dr. D. Hadzidiakos für seine große Hilfe bei der Patientenaufklärung.

Auch bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Klinik für Urologie und Orthopädie für die ausgezeichnete Zusammenarbeit während der klinischen Phase.

Ein besonderer Dank gilt weiterhin allen Patienten, die sich für diese Untersuchung zur Verfügung gestellt haben.

Frau Nadine Müller, der zweiten an dieser Studie beteiligten Doktorandin, danke ich für die tolle Zusammenarbeit und Motivation in allen Phasen dieser Arbeit.

Besonders danke ich meiner Mutter und Herrn Dr. med. Carsten Thannhäuser für die akribische Korrekturarbeit.

„Last but not least“ spreche ich meiner Lebensgefährtin Nina Kuhne ein herzliches Dankeschön aus. Ohne Ihre Ermunterungen und Ihre grenzenlose Unterstützung wäre eine Vollendung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

## **Curriculum vitae**

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."