

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin CCM/CVK
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Loss und Regain of Consciousness im EEG: Die spektrale
Eckfrequenz als Indikator für perioperative
Bewusstseinsveränderungen bei Patientinnen und Patienten
über 65 Jahre

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Rebecca Elsner
aus
Witten

Datum der Promotion: 04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	4
Abstract.....	5
1 Einführung	7
1.1 Grundlagen des Bewusstseins („Consciousness“).....	7
1.1.1 Loss of Consciousness durch Anästhetikagabe	7
1.1.2 Klinische Einschätzung von Loss of Consciousness und Narkosetiefe ..	9
1.1.3 Regain of Consciousness nach Beendigung der Anästhesie.....	10
1.2 Die intraoperative EEG-Überwachung	11
1.2.1 Spektralanalyse und spektrale Eckfrequenz	14
1.2.2 Loss of Consciousness im EEG	15
1.2.3 Regain of Consciousness im EEG	16
1.3 Fragestellung.....	16
2 Material und Methoden	17
2.1 Auswahl der Patientinnen und Patienten.....	17
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	18
2.2 Präoperative Datenerhebung	19
2.3 Perioperative Datenerhebung.....	19
2.3.1 Vorbereitung der Patientinnen und Patienten	19
2.3.2 Durchführung der Messung.....	20
2.4 Postoperative Datenerhebung.....	22
2.5 Verarbeitung der gewonnenen Daten.....	22
2.5.1 Auswertung der spektralen Eckfrequenzen	22
2.5.2 Statistische Analyse	23
3 Ergebnisse	27
3.1 Studienpopulation.....	27

3.2	Verabreichte Medikamente.....	29
3.3	Ablauf von Einleitung, Operation und Ausleitung	32
3.4	Loss of Consciousness.....	33
3.4.1	Verlauf der SEF bei Loss of Consciousness	33
3.4.2	Einfluss von Anästhetika, Geschlecht und Alter auf die SEF	35
3.4.3	Klinische Einschätzung und EEG-Werte.....	36
3.4.4	Einfluss des Intubationszeitpunktes auf die SEF	37
3.4.5	Verlauf des PSI bei Loss of Consciousness	38
3.5	Regain of Consciousness.....	40
3.5.1	Verlauf der SEF bei Regain of Consciousness	40
3.5.2	Einfluss von Anästhetika, Geschlecht und Alter auf die SEF	42
3.5.3	Verlauf des PSI bei Regain of Consciousness.....	43
4	Diskussion	45
4.1	Mögliche Einflüsse auf die Ergebnisse.....	45
4.1.1	Zeitpunkt der Propofol-Gabe.....	45
4.1.2	Zeitpunkt der Intubation	47
4.1.3	Klinische Feststellung von Loss of Consciousness	47
4.2	SEF versus PSI	48
4.3	Vergleich der Daten mit anderen Studien.....	50
4.3.1	Loss of Consciousness	50
4.3.2	Regain of Consciousness	52
4.4	Bedeutung der Ergebnisse für die Medizin.....	54
4.5	Schwächen der verwendeten Methoden	55
4.6	Schlussfolgerung.....	56
4.7	Ausblick	57
5	Abkürzungsverzeichnis.....	58

6	Literaturverzeichnis.....	60
7	Abbildungsverzeichnis	65
8	Tabellenverzeichnis	66
9	Anhang	67
	Eidesstattliche Versicherung.....	69
	Anteilerklärung	70
	Lebenslauf.....	71
	Publikationsliste	73

Zusammenfassung

Einführung

Der Bewusstseinszustand von Patienten wird während einer Operation von Anästhesisten gesteuert und überwacht. Um die Übergänge während „loss of consciousness“ (LOC) und „regain of consciousness“ (ROC) objektiv darzustellen, fehlen jedoch zuverlässige Methoden. Die Beobachtung klinischer Veränderungen wird durch das EEG-Monitoring und der automatischen Berechnung davon abgeleiteter Indices unterstützt. Doch die Aussagekraft dieser Indices ist umstritten und sie sind nicht in der Lage, LOC und ROC darzustellen.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Auswertung der spektralen Eckfrequenz (SEF) während der Anästhesieeinleitung sowie -ausleitung, um LOC und ROC als genaue Zeitpunkte im EEG nachweisen zu können.

Methoden

Perioperative, frontale 4-Kanal-EEG-Messungen im Rahmen einer multizentrischen, prospektiven klinischen Observationsstudie an der Charité an Patienten im Alter von 65 Jahren und älter. Es erfolgte die Auswertung der SEF im Verlauf während LOC und ROC, wobei ersteres durch den Verlust des Augenlidreflexes definiert war, letzteres durch die erste adäquate Reaktion auf akustische oder taktile Stimuli. Der Verlauf der SEF wurde mit einfaktoriellen Varianzanalysen mit Messwiederholung analysiert und die Daten hinsichtlich Korrelationen mit Alter, Geschlecht und Medikamenten untersucht, sowie mit dem Patient-State-Index (PSI) verglichen.

Ergebnisse

Untersuchung von 37 Patienten zwischen 65 und 84 Jahren, welche im Rahmen der Einleitung Fentanyl und Propofol und zur Aufrechterhaltung der Narkose Desfluran, Sevofluran oder Propofol verabreicht bekamen. Die SEF fiel von 18,50 Hz (SD +/- 2,84 Hz) vor Medikamentengabe auf 7,99 Hz (SD +/- 4,04 Hz) bei LOC und erreichte dort ein deutliches Minimum. Im Anschluss stieg die SEF auf Werte bis 12,51 Hz (SD +/- 2,71 Hz) an. Die SEF bei LOC 0 unterschied sich signifikant von allen betrachteten

Zeitpunkten der Einleitung, mit Ausnahme von LOC+20. Die Menge an verabreichter Medikation korrelierte negativ, jedoch nicht signifikant, mit der SEF bei LOC. Männer zeigten eine Tendenz zu höheren SEF-Werten bei LOC; außerdem verringerte sich die SEF mit zunehmendem Alter. Der Verlauf der SEF zeigte im Zeitraum um ROC keine charakteristischen Veränderungen. Die SEF bewegte sich zwischen 15,99 Hz (SD +/- 4,41 Hz) und 20,30 Hz (SD +/- 4,99 Hz). Unterschiede zwischen Anästhetika, sowie Korrelationen mit Alter oder Geschlecht wurden während ROC nicht beobachtet.

Schlussfolgerung

Die SEF kann den Bewusstseinsverlust während der Anästhesieeinleitung sekundengenau definieren. Die Ergebnisse dieser Arbeit führten zur Anmeldung eines Patents zur Entwicklung von „Verfahren und Vorrichtung zur Bereitstellung eines Parameters, der auf einen Bewusstseinsverlust eines Patienten unter Narkose hinweist“.

Abstract

Introduction

The patient's state of consciousness during surgical procedures is monitored and manipulated by the present anesthesiologist. While this has been a standard procedure for many years, we still lack methods to reliably detect the transition during loss (LOC) and regain of consciousness (ROC). In recent years EEG-monitors have been developed that automatically calculate indices. Though the meaningfulness of these indices is controversial, and they fail to show LOC and ROC, they are widely used due to a lack of alternatives.

The aim of the study is to define changes in the EEG's spectral edge frequency (SEF) during LOC and ROC as a more reliable alternative to calculated indices.

Methods

In context of a clinical prospective multicenter observational study at Charité 4-channel frontal EEGs of patients over the age of 65 years were recorded. The SEF was analyzed over time during LOC and ROC, with LOC defined as the loss of the eyelid reflex, and ROC as the first adequate response to acoustic or tactile stimuli. Differences between individual points in time were evaluated by one-way ANOVA for repeated measures, correlated with age, sex, and administered medication and compared to the Patient State Index (PSI).

Results

37 patients between the ages of 65 and 84 years were examined, all of which were given fentanyl and propofol for induction and desflurane, sevoflurane, or propofol for maintenance of anesthesia. The SEF decreased from 18.50 Hz (SD +/- 2.84 Hz) before drug administration to 7.99 Hz (SD +/- 4.04 Hz) at LOC where it reached a distinct minimum. Subsequently, the SEF increased to values up to 12.51 Hz (SD +/- 2.71 Hz). The SEF at LOC differed significantly from all considered timepoints during induction, except LOC+20. The amount of medication administered correlated negatively, but not significantly, with the SEF at LOC. Men showed a tendency to higher SEF values at LOC. The SEF decreased with age. The course of the SEF showed no characteristic changes around ROC with values between 15.99 Hz (SD +/- 4.41 Hz) and 20.30 Hz (SD +/- 4.99 Hz). Differences between anesthetics, as well as correlations with age or sex were not observed during ROC.

Conclusion

The SEF can accurately define LOC during anesthesia induction. The results of this work led to the registration of a patent for the development of "a method and apparatus for providing a parameter indicative of a patient's loss of consciousness under anesthesia".

1 Einführung

1.1 Grundlagen des Bewusstseins („Consciousness“)

Im deutschen Sprachgebrauch wird Bewusstsein als „Gesamtheit aller jener psychischen Vorgänge, durch die sich der Mensch der Außenwelt und seiner selbst bewusst wird“ definiert, oder auch als „Zustand geistiger Klarheit; volle Herrschaft über seine Sinne“.¹ Im Klinikalltag hat sich vor allem der englische Begriff „consciousness“ durchgesetzt. Dieser beschreibt „the state of being aware of and responsive to one’s surroundings“,² also den Zustand, in welchem die Umgebung wahrgenommen wird und auf Reize dieser reagiert werden kann. Gegensätzlich dazu sind alle lebenswichtigen Vorgänge im menschlichen Körper, die durch das Gehirn gesteuert werden, ohne dass wir aktiv darüber nachdenken müssen.

1.1.1 Loss of Consciousness durch Anästhetikagabe

Durch die Gabe von ausreichend hochdosierten Anästhetika sind wir heute in der Lage, das Bewusstsein von Patientinnen und Patienten vor einer Operation gezielt auszuschalten und im Anschluss wiederherzustellen.³ Um diesen Vorgang kontrollieren zu können, bedarf es eines grundlegenden Verständnisses der neurobiologischen Korrelate des Bewusstseins bzw. seines Verlustes. Durch den Einsatz von Anästhetika kann das Gehirn so weit in seinen Funktionen eingeschränkt werden, dass alle bewusst ablaufenden Prozesse unterbunden werden. Verantwortlich für diesen Effekt ist vor allem die Wirkung der verwendeten Substanzen auf die neuronalen Verbindungen zwischen dem Thalamus, dem so genannten „Tor zum Bewusstsein“, der Formatio Reticularis des Hirnstamms und dem Cortex.⁴ Die Neuronen werden durch die Medikamente hyperpolarisiert – entweder durch eine Verstärkung ihrer inhibitorischen oder durch eine Unterdrückung ihrer exzitatorischen Wirkung – und die neuronale Aktivität so manipuliert.⁵ Das Aktivitätsmuster der thalamokortikalen Neurone verändert sich dadurch auf ähnliche Art, wie im non-rapid-eye-movement Schlaf (NREM-Schlaf).⁶

Alle standardmäßig eingesetzten Anästhetika wirken selektiv auf molekularer Ebene und binden – in Abhängigkeit des verwendeten Wirkstoffs – an verschiedene spezifische Zielproteine.⁷ Dabei ist der erzielte Effekt abhängig vom Protein, sowie der spezifischen Zusammensetzung der Protein-Untereinheiten, welche je nach Lokalisation des Proteins variieren kann.⁷ Eines der heutzutage am häufigsten zur Narkoseeinleitung verwendeten Medikamente ist Propofol. Es handelt sich dabei um ein hochpotentes Narkotikum, das intravenös verabreicht wird. Die Wirkung tritt schon nach 30 bis 45 Sekunden ein, wobei zur Narkoseeinleitung für gewöhnlich eine Dosis von 1,5–2,5 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht (mg/kg KG) verabreicht wird.⁸ Die hypnotische Wirkdauer beträgt dann etwa 4 bis 6 Minuten.⁸ Propofol wirkt als allosterischer Modulator an GABA_A-Rezeptoren und verstärkt durch eine Modulation der β_3 -Untereinheit des Rezeptors nicht nur die Wirkung des hemmenden Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA), indem der durch GABA ausgelöste Chlorid-Einstroms in die postsynaptische Zellmembran verstärkt wird,⁹ sondern hat, vor allem in höheren Konzentrationen, auch eine direkte Wirkung auf den Rezeptor – unabhängig von tatsächlich vorhandenem GABA.⁷ Es wird des weiteren davon ausgegangen, dass Propofol die Aktivität der Proteinkinase C erhöht, wodurch die β_3 -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors vermehrt phosphoryliert und dadurch die Endozytose dieser verhindert wird, was wiederum zu einem Anstieg der Oberflächenexpression des Rezeptors und konsekutiv zur erhöhten Wirkung des Propofols führt.¹⁰ Besonders in dem oben erwähnten retikulo-thalamokortikalen System finden sich viele GABAerge Neuronen, was vermutlich für die hypnotische Wirkung der Substanz verantwortlich ist.¹¹

Dass Anästhetika auf diese Weise körperliche Reaktionen unterdrücken und Amnesie induzieren können ist verlässlich nachweisbar, der Wirkmechanismus auf das Bewusstsein ist jedoch nach wie vor nicht endgültig geklärt.¹² Dies wird u.a. daran deutlich, dass bei 0,1% bis 0,2% der nicht-kardiologischen und nicht-geburtshilflichen Operationen Patientinnen und Patienten mindestens zeitweise ihr Bewusstsein wiedererlangen¹³ – trotz klinisch scheinbar ausreichender Narkose. Bei einigen Patientengruppen muss sogar von einer noch höheren Prävalenz ausgegangen werden. So wurde bei kardiologischen Operationen in 1,1 - 1,5%, bei geburtshilflichen

in 0,4% und bei schweren Trauma Operationen in 11 - 43% der Fälle intraoperative Awareness beobachtet.¹³

1.1.2 Klinische Einschätzung von Loss of Consciousness und Narkosetiefe

Im Rahmen der Einleitung wird die klinische Reaktion der Patientinnen und Patienten auf die verabreichten Medikamente beobachtet, um so Rückschlüsse auf den Bewusstseinszustand ziehen zu können. Betrachtet werden dabei meist einfach zu erfassende Vitalparameter wie Herzfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck, aber auch autonome und somatische Veränderungen wie Lakrimation, Transpiration, Pupillengröße sowie Reflexe und Bewegungen. Um diese Beobachtungen systematisch auszuwerten, wurde von Evans und Davies der sogenannte PRST-Score (P = pressure, R = heart rate, S = sweating, T = tear production) entwickelt, welcher den Veränderungen von systolischem arteriellem Blutdruck, Herzfrequenz, Schweißsekretion und Tränenfluss jeweils Punktwerte zuordnet.¹⁴ Anhand der Summe der Punkte kann dann abgeschätzt werden, ob die Narkose eventuell zu flach ist. Die genaue Beurteilung des Zustands der Patientinnen und Patienten anhand dieser Reaktionen wird jedoch durch zahlreiche Einflussfaktoren, wie z.B. Begleiterkrankungen und Co-Medikation, erschwert. Gerade der Einsatz einer Kombinationsanästhesie, welche neben der Ausschaltung des Bewusstseins auch Analgesie, Muskelrelaxation und vitale Funktionen der Patientinnen und Patienten durch die Gabe von verschiedenen Substanzen steuert, lässt den Rückschluss auf den Bewusstseinszustand über lediglich die Beobachtung der klinischen Reaktion schwieriger werden. Die Genauigkeit des PRST-Scores ist daher umstritten.¹⁵ Die Entscheidungen für eine höhere oder niedrigere Dosierung der Anästhetika werden im klinischen Alltag daher häufig auf Basis der Erfahrung der Anästhesistinnen und Anästhesisten getroffen – ohne sicheres klinisches Korrelat. Der Moment des „Loss of Consciousness“ (LOC) wird dabei meist von dem Erlöschen des Lidschlussreflexes (auch Corneal- oder Blinkreflex genannt) markiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Tiefe der Sedierung mit der Auslösbarkeit des Reflexes korreliert.¹⁶ Als mindestens teilweise nozizeptiver Reflex wird dieser allerdings auch durch die Gabe von Fentanyl gehemmt;¹⁷ relevant für den Bewusstseinsverlust ist jedoch vor allem

der Einfluss von Propofol. Da im klinischen Alltag meist sowohl Fentanyl als auch Propofol verabreicht werden, ist die Genauigkeit des Lidschlussreflexes zur Erfassung des Bewusstseinsverlustes als eingeschränkt anzusehen.

1.1.3 Regain of Consciousness nach Beendigung der Anästhesie

Im Rahmen der Narkoseausleitung wird die Dosis der zur Aufrechterhaltung der Narkose verabreichten inhalativen oder intravenösen Anästhetika reduziert und die Zufuhr schließlich komplett eingestellt. Abhängig von der Löslichkeit des verwendeten Medikaments (bei der Verwendung von Narkosegas meist Desfluran oder Sevofluran, bei totaler intravenöser Anästhesie (TIVA) Propofol) dauert es bis zu mehreren Minuten, bis nur noch eine so geringe Menge an das Gehirn abgegeben wird, dass die Narkose nicht mehr aufrechterhalten wird. Sobald die neuronale Erregbarkeit erneut gegeben und somit eine Reizweiterleitung möglich ist, beginnen die Patientinnen und Patienten wieder zu Bewusstsein zu kommen. Hierbei handelt es sich jedoch nicht schlicht um den inversen Prozess des Bewusstseinsverlusts. Vielmehr kommen bei „Regain of Consciousness“ (ROC) zumindest teilweise andere neuronale Mechanismen zu tragen als beim Bewusstseinsverlust.¹⁸

Klinisch relevant ist im Rahmen der Narkoseausleitung zunächst die eigenständige Atmung, damit die manuelle Beatmung gestoppt und der Tubus entfernt werden kann. Geschieht dies zu früh, kann es zu einer kritischen Unterversorgung mit Sauerstoff kommen und eine erneute Intubation notwendig werden.¹⁹ Als klinischer Anhaltspunkt für den korrekten Zeitpunkt der Extubation wird meist das Öffnen der Augen auf Ansprache oder das Drücken der Hand des ärztlichen oder pflegerischen Personals gewertet. Ob die Patientinnen und Patienten jedoch tatsächlich wieder bei Bewusstsein sind, ist vor allem deshalb schwer einzuschätzen, weil diese nach Narkoseausleitung somnolent bis tief schlafend sein können. Wie viel Restwirkung der Hypnotika durch noch nicht vollständigen Abbau oder durch die Freisetzung von erheblichen Anästhetikamengen aus dem Fettgewebe noch vorhanden ist, lässt sich nicht sicher beurteilen.¹⁹

1.2 Die intraoperative EEG-Überwachung

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist eine, vor allem in der Schlafmedizin und der Epilepsiediagnostik eingesetzte, neurophysiologische Untersuchung, mit welcher die Hirnströme des Kortex erfasst werden können. Für die Ableitung des EEG wird über Oberflächenelektroden an standardisierten Positionen auf der Schädeloberfläche die Summe der synaptischen Aktivität kortikaler Neurone erfasst.⁸ Aus dieser lassen sich dann Rückschlüsse auf die Hirnrindenaktivität an der Oberfläche der Hemisphären ziehen.

Als der deutsche Neurologe Hans Berger in den 1920er Jahren die ersten Untersuchungen von Hirnströmen an Menschen durchführte, konnte er als erster die abgeleiteten Ströme als Aktionsströme und bioelektrische Erscheinungen des zentralen Nervensystems charakterisieren. Er nahm schon damals an, dass sich „das Zentralnervensystem nicht nur im Wachzustand, sondern immer in einer nicht unerheblichen Tätigkeit befindet“.²⁰ Berger stellte die Vermutung an, dass das von ihm so genannte *Elektroencephalogramm des Menschen*, sich unter Narkose und dem Einfluss von Medikamenten verändere.²⁰ Vor 80 Jahren zeigten Gibbs, Gibbs und Lennox dann, dass sich mit dem Bewusstseinszustand des Patienten, unter Narkotikagabe auch das parallel abgeleitete EEG systematisch ändert.²¹

Lange Zeit konnten diese Erkenntnisse nicht in den klinischen Alltag integriert werden. Der Aufbau des EEG war zu unpraktisch, der direkte Nutzen für die Anästhesieführung zu gering. Erst mit der Einführung von kompakten EEG-Geräten, wie z.B. dem BIS-Monitor im Jahr 1994, welche nur Ableitungen von frontalen EEG-Elektroden nutzen und somit weitaus einfacher zu handhaben sind, erhielt das EEG zur Unterstützung bei der Einschätzung der Narkosetiefe durch intraoperative Ableitungen Einzug in die Operationssäle. Die technische Weiterentwicklung der Geräte macht es heute möglich, ein kompaktes 4-Kanal-EEG als Teil des Standardmonitorings bei jeder größeren Operation zu verwenden.

Da sich im klinischen Alltag der Anästhesiologie die Auswertung des unverarbeiteten EEG trotz ausführlicher Forschung nicht durchgesetzt hat, wurden mit den Jahren verschiedenste Indices entwickelt, die die Informationen des EEG auf eine einzige,

leicht zu erfassende Zahl zu komprimieren versuchen. Der erste kommerziell eingeführte Index war der Bispektral-Index (BIS), der 1994 mit dem BIS-Monitor auf den Markt kam. Dieser nutzt einen mathematischen Algorithmus, welcher das Roh-EEG in eine Zahl zwischen 0 und 100 umwandelt, wobei 0 keinerlei elektrische Aktivität und 100 einen wachen Zustand der Patientinnen und Patienten annimmt. Intraoperativ soll mit Hilfe des Index die verwendete Narkotikamenge optimiert werden, indem der BSI bei einem Wert zwischen 40 und 60, bzw. gegen Ende der OP zwischen 55 und 70 gehalten wird.²² Seit seiner Einführung im Jahr 1994 wurde die Effektivität des BIS in zahlreichen Studien untersucht – mit unterschiedlichsten Ergebnissen. Meta-Analysen ergaben, dass der Einsatz des BIS-Monitorings zu einer Reduktion von intraoperativer Awareness führen kann, jedoch nur bei Patientinnen und Patienten mit entsprechend hohem Risiko, wie es zum Beispiel bei Operationen am offenen Herzen, Aortenstenose, pulmonaler Hypertension, täglichem Alkoholkonsum oder einer Lungenerkrankung im Endstadium der Fall ist.²³ Es wurde jedoch in anderen Studien auch gezeigt, dass die Erhebung des BIS zu keinerlei positivem Effekt auf die Awareness-Inzidenz führt.²³ Vor allem bei Operationen von älteren Patientinnen und Patienten wird der BIS häufig zur Unterstützung der Anästhesieführung eingesetzt. Bei Menschen im Alter von über 60 Jahren kann der Einsatz des BIS zu einer Reduktion der Delir-Inzidenz führen (ohne BIS: 21,4%; mit BIS: 16,7%), indem Episoden besonders tiefer Anästhesie mit BIS-Werten unter 20 vermieden werden.²⁴

Der genaue Algorithmus zur Berechnung des BIS ist gesetzlich geschützt und nicht veröffentlicht, allerdings ist bekannt, dass im Rahmen der Entwicklung des Index die Medikamente Isofluran, Propofol, Midazolam und Alfentanil eingesetzt wurden.²⁵ Nicht berücksichtigt wurde jedoch die Verwendung von muskelrelaxierenden Substanzen wie Rocuronium, wie sie im klinischen Alltag häufig eingesetzt werden. Schuller et al. zeigten 2015, dass die Gabe von Muskelrelaxantien wie Succinylcholin oder Rocuronium trotz vollen Bewusstseins zu einem deutlichen Abfall der BIS-Werte führt.²⁶ Dabei wurden niedrige Werte bis zu 44 beobachtet (welche eigentlich bei narkotisierten Patienten zu erwarten wären) und diese erst nach Wiedererlangen der Muskelaktivität wieder das Ausgangsniveau (BIS vor Medikamentengabe) erreichten.²⁶ Diese Beobachtungen implizieren, dass der BIS-Algorithmus

Muskelaktivität benötigt, um verlässliche Werte zu berechnen.²⁶ Entsprechend sei, so Schuller et al., der BIS bei dem Einsatz von muskelrelaxierenden Medikamenten kein verlässlicher Indikator für den Bewusstseinszustand der Patientinnen und Patienten.²⁶

Der Patient State Index (PSI) wurde 1999 für den Patient State Analyzer™ der Firma Physiometrix entwickelt und sein zugrundeliegender Algorithmus im Jahr 2010 durch die Firma Masimo für die Entwicklung der SedLine verwendet. Wie auch der BIS wird der PSI als ganze Zahl zwischen 0 und 100 angegeben, wobei unter Vollnarkose typischerweise Werte zwischen 25 und 50 beobachtet werden.²⁷ Doch die Verlässlichkeit des PSI ist ebenso umstritten, wie die des BIS. Caputo et al. gehen nach einer Evaluation der SedLine zwar von einer Korrelation zwischen PSI und Amnesie der Patientinnen und Patienten aus, sie fanden aber auch, dass gerade die vom EEG miterfasste elektromyografische Aktivität (EMG) zu deutlichen Ungenauigkeiten des Index-Wertes führe.²⁸

2005 wurde als weitere Alternative zum BIS-Monitor der Narcotrend-Monitor eingeführt. Auch dieser verarbeitet die Informationen des EEG mithilfe von Algorithmen und gibt zusätzlich zum Narcotrend-Index eine Unterteilung der Narkosetiefe in Stadien A bis F an.²³ Ein wichtiger Faktor, der vom Narcotrend-Index, nicht jedoch vom PSI oder BIS berücksichtigt wird, ist das Alter der untersuchten Person. Bei der Berechnung des Narcotrend-Index werden die entsprechenden alterstypischen Veränderungen der elektrischen Aktivität mitberücksichtigt, welche vor allem bei Kindern sowie Erwachsenen in höherem Lebensalter zu tragen kommen.²⁹ Auch der Narcotrend-Monitor soll dabei helfen, die Gabe der Anästhetika zu reduzieren bzw. an den Bedarf der Patientinnen und Patienten anzupassen. Shepherd et al. fanden in ihrer Meta-Analyse von 2013 in zwei von drei Studien, welche die Propofol-Gabe unter Narcotrend-Monitoring untersuchten, signifikante Ergebnisse zugunsten des Narcotrends. Weder bei dem Verbrauch von Remifentanyl, noch bei Desfluran konnten jedoch Unterschiede zwischen dem Einsatz von Narcotrend-Monitoring und dem Standard-Monitoring der klinischen Parameter (u.a. Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, CO₂-Konzentration) gefunden werden.²³

Weitere, kommerziell vertriebene Indices sind u.a. der IoC-Index („Index of Consciousness“), der SNAP-Index sowie der Wavelet-based Index, auf welche bei geringerer Datenlage und weniger frequentem klinischen Einsatz hier nicht näher eingegangen wird.

Trotz der Bandbreite an verschiedensten Monitoring-Möglichkeiten bleibt es unklar, ob die zuständigen Anästhesistinnen und Anästhesisten aus den durch die EEG-Monitore automatisch berechneten Indices, tatsächlich zuverlässige Informationen über den Zustand der Patientinnen und Patienten ziehen können. Vor allem, dass in den Berechnungen die Gabe verschiedener Anästhetika, welche durchaus unterschiedliche Effekte auf die im EEG abgeleiteten Daten haben,³⁰ bzw. die Kombination mit weiteren Medikamenten wie Muskelrelaxantien, nicht mit einbezogen wird, stellt einen großen Schwachpunkt dar. Keiner der erwähnten Algorithmen zur Berechnung der Indices ist im Detail bekannt oder für weitere Forschung veröffentlicht worden, sodass sich eine zuverlässige und unabhängige Einschätzung der Daten schwierig gestaltet.

1.2.1 Spektralanalyse und spektrale Eckfrequenz

Eine Alternative zu den oben beschriebenen Indices stellt in der EEG-Analyse die Spektralanalyse, auch fortlaufende Frequenzanalyse genannt, dar. Durch die Transformierung der Roh-EEG-Daten in das sogenannte Frequenzspektrum des EEGs, kann die häufig unübersichtliche Datenmenge des EEGs auf die wichtigen Informationen zu der Frequenz über den Zeitverlauf reduziert und die Auswertung so vereinfacht werden. Dieser Form der Frequenzanalyse liegt die Fast Fourier Transformation (FFT) zugrunde, welche auf Jean Baptiste Joseph Fourier (*1768, †1830) zurückgeht und von Cooley und Tukey 1965 entwickelt wurde.³¹ Die FFT ist ein Algorithmus, welcher das digitale EEG-Signal über einen definierten Zeitabschnitt in seine einzelnen Frequenzanteile zerlegt und überprüft, mit welchem Anteil eine Grundwelle und die zugehörigen Oberwellen in einem bestimmten Potenzialmuster enthalten sind.³² Das so ermittelte Amplitudenspektrum kann durch Quadrierung der Werte in das sogenannte Leistungsspektrum („power spectrum“) umgewandelt

werden, welches in der Spektralanalyse des EEGs die am häufigsten verwendete Darstellung ist.²⁷ Aus dem Leistungsspektrum können dann verschiedenste Spektralparameter berechnet werden, so unter anderem die spektrale Eckfrequenz (SEF).³² Während der originale SEF-Algorithmus auf die Detektion der höchsten Frequenz im Leistungsspektrum ausgelegt und damit sehr störanfällig war, wird die SEF heute als SEF95 angegeben.³³ Diese markiert dabei den Wert, der in den Spektren jeweils 95% der gesamten spektralen Leistung einschließt (95%-Quantil des Leistungsspektrums) und so die obere Frequenzgrenze im Verlauf darstellen kann.³²

1.2.2 Loss of Consciousness im EEG

Der Übergang von vollem Bewusstsein zu LOC stellt einen wichtigen Zeitpunkt im Rahmen der Einleitung dar. Sowohl die notwendige Dosis des Anästhetikums, als auch die Zeitspanne bis zum Bewusstseinsverlust kann von Mensch zu Mensch sehr verschieden sein.³⁴ Es wäre für die Anästhesieführung hilfreich, wenn dieser Zeitpunkt im EEG sicher nachzuverfolgen ist, da die in 1.1.2 beschriebenen klinischen Parameter wie Blutdruck, Herzfrequenz, Lakrimation u.a., nicht sicher mit diesem korrelieren. Zetterlund et al. konnten 2016 zeigen, dass mit Hilfe des häufig verwendete BIS der klinische Zeitpunkt des LOC nicht bestimmt werden kann.³⁵ Dieser war definiert als fehlende Reaktion auf die verbale Aufforderung die Augen zu öffnen bzw. das Ausbleiben des Lidschlussreflexes.³⁵ Schmidt et al. untersuchten 2005 unter anderem BIS sowie SEF zu verschiedenen Zeitpunkten im Rahmen der Vollnarkose während Operationen. Dabei fanden sie bei beiden Parametern signifikante Unterschiede zwischen „awake“ (definiert als Baseline-Wert nach Gabe von Midazolam, jedoch vor Anästhesieinduktion durch Propofol) und „loss of response“ (definiert als erstes Ausbleiben der adäquaten Reaktion auf die Aufforderung, die Hand des anästhesiologischen Fachpersonals zu drücken), beschrieben dabei jedoch keine charakteristischen Muster während des exakten Zeitpunkts „loss of response“.³⁶

Purdon et al. untersuchten 2013 anstelle von Indices die Roh-EEG-Daten mithilfe der Spektralanalyse und einer Kohärenzanalyse über die Zeitpunkte LOC und ROC nach

Propofolgabe.³⁷ Sie konnten einen signifikanten Poweranstieg der langsamen EEG Frequenzbänder (<1 Hz) und der Alpha-Bandfrequenzen (8-12 Hz) zum Zeitpunkt LOC zeigen. Außerdem fand sich nach LOC eine frontale Kohärenz der Alphafrequenzen (8-12 Hz), während die okzipitale Alphafrequenz Kohärenz – die unter Bewusstheit vorhanden ist – sich nach LOC auflöst.³⁷ Diese Erkenntnisse sind ein wichtiger Schritt in Richtung genauerer und direkterer Informationen über den Bewusstseinszustand der Patientinnen und Patienten, da berechnete Indices solch spezifische EEG-Muster nicht erkennen können und zudem teilweise mehr als 10 Sekunden Berechnungszeit benötigen.³⁷

1.2.3 Regain of Consciousness im EEG

Auch das Erwachen aus der Narkose nach Reduktion der Propofoldosis wurde von Purdon et al. im Roh-EEG untersucht. Sie beschrieben dabei eine umgekehrte Veränderung im Vergleich zu LOC. Die Power der frontalen Alpha- und langsamen EEG Frequenzbänder nahm in ihren Untersuchungen ab, wohingegen Gamma- und Beta-Power nach ROC anstiegen.³⁷ Die okzipitale Alphafrequenz-Kohärenz, die mit LOC nicht mehr vorhanden war, kehrte mit ROC zurück.³⁷ Diese ist charakteristisch für geschlossene Augen bei intaktem Bewusstsein und kann so in einem kontrollierten Studiensetting, bei welchem die Augen der untersuchten Person auch nach Narkoseausleitung geschlossen bleiben, einen guten Aufschluss über den Bewusstseinszustand geben – im klinischen Alltag muss jedoch mit Artefakten durch Augenbewegungen gerechnet werden, sodass dies keine verlässliche Methode mehr darstellen würde.

1.3 Fragestellung

Wie einleitend beschrieben, besteht weiterhin das Bedürfnis nach praktikablen Methoden, den Bewusstseinszustand von Patientinnen und Patienten kontinuierlich quantifizieren zu können. Um das EEG als zusätzliches separates Monitoring in Zukunft auch im klinischen Alltag möglichst effektiv und verlässlich zur Einschätzung

des Bewusstseinszustands einsetzen zu können und sich dabei nicht auf berechnete Indices berufen zu müssen, bedarf es alternativer aussagekräftiger Werte. Als besonders kritische Momente für die Anästhesieführung präsentieren sich der Übergang von vollem Bewusstsein zur Bewusstlosigkeit der Patientinnen und Patienten, sowie die Narkoseausleitung mit konsekutivem Wiedererlangen des Bewusstseins. Diese Zeitpunkte müssen möglichst genau eingeschätzt werden, um die Intubation bzw. Extubation und weitere, möglicherweise notwendige Interventionen im richtigen Moment durchführen zu können. Um hier einen zuverlässigen Anhaltspunkt zu finden, soll im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden, wie sich die SEF zum Zeitpunkt des LOC sowie des ROC verhält. Untersucht werden sollen dabei Patientinnen und Patienten, die sich im normalen Setting des Klinikalltags einer geplanten Operation unterziehen.

Beantwortet werden soll so einerseits die Frage, ob der Moment des LOC anhand eines Abfalls der SEF im EEG verifiziert werden kann und andererseits, ob ROC sich im EEG durch einen spezifischen Anstieg der SEF darstellt. Verglichen werden sollen die Ergebnisse der SEF mit dem herkömmlich verwendeten PSI, um eventuelle Vorteile auszumachen.

2 Material und Methoden

2.1 Auswahl der Patientinnen und Patienten

Die EEG-Messungen wurden im Rahmen der multizentrischen, prospektiven klinischen Observationsstudie *Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly*, Kurztitel BioCog, an der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin CCM/CVK am Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin zwischen November 2015 und August 2016 durchgeführt. Die Aufklärung der Studienteilnehmer erfolgte in mündlicher und schriftlicher Form durch eine Studienärztin oder einen Studienarzt. Die Datenerhebung und Durchführung der Studie erfolgte mit Zustimmung der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Einklang mit der

Deklaration von Helsinki (1996). Die Studie wurde auf ClinicalTrials.gov unter der Registriernummer NCT02265263 registriert. Die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis wurde geachtet.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studienpatientinnen und -patienten wurden über die oben genannte klinische Studie rekrutiert. Zur Aufnahme in die Studie mussten alle Einschlusskriterien und keins der Ausschlusskriterien erfüllt sein. Es wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die 65 Jahre oder älter und europäischer Abstammung (Kaukasier) waren. Sie unterzogen sich einem größeren elektiven chirurgischen Eingriff von mindestens 60 Minuten geplanter Operationsdauer. Dabei wurde in folgende Bereiche unterschieden: 1. Eingriffe innerhalb der Körperhöhlen aus den Bereichen Allgemeinchirurgie, Urologie und Thoraxchirurgie (ACH), 2. Orthopädie und Unfallchirurgie mit Hüft- und Knie-Endoprothesen sowie Wirbelsäulenoperationen (UCH), 3. gynäkologische Eingriffe (GYN), 4. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (MKG). Alle Patientinnen und Patienten waren zur Einwilligung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung fähig. Da die BioCog Studie insgesamt zur Erforschung des kognitiven Defizits bei älteren Patientinnen und Patienten konzipiert wurde, sind die Ausschlusskriterien entsprechend weiter gefasst, als für die hier beschriebenen EEG-Messungen notwendig wäre.

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Vorbestehende kognitive Defizite (nachgewiesen durch Mini-Mental-State-Examination (MMSE) mit 23 Punkten oder weniger)
- Fehlen eines festen Wohnsitzes
- Unterbringung in einer Einrichtung auf gerichtliche oder behördliche Anordnung
- relevante neurologische / psychiatrische Begleiterkrankungen
- vorangegangene neurochirurgische Operation
- relevante Hör- und/oder Sehstörungen

- Teilnahme an einer parallelen prospektiven Interventionsstudie während des Krankenhausaufenthalts
- Fehlende Einwilligung zur Speicherung und Verarbeitung der pseudonymisierten Krankheitsdaten im Rahmen der Studie

2.2 Präoperative Datenerhebung

Bei Studieneinschluss wurde allen Patientinnen und Patienten ein eindeutiges Identifikationskürzel zugeteilt, sodass die Studiendokumentation ausschließlich pseudonymisiert erfolgen konnte.

Neben Alter und Geschlecht wurde außerdem das Körpergewicht vor der geplanten Operation dokumentiert, um die Dosierung der verabreichten Medikamente vergleichen zu können. Die Datenerhebung wurde mittels Dokumentationsbögen sowie einem validierten elektronischen CRF durchgeführt.

2.3 Perioperative Datenerhebung

2.3.1 Vorbereitung der Patientinnen und Patienten

Nach Eintreffen der Patientinnen und Patienten im Operationssaal bzw. dem Vorbereitungsraum, wurden diese routinemäßig von medizinischem Fachpersonal auf die anstehende Operation vorbereitet. Zum Verwechslungsausschluss erfolgte zunächst eine Identitätskontrolle, anschließend wurden die Patientinnen und Patienten auf dem Rücken gelagert und an das Standardmonitoring, bestehend aus Elektrokardiogramm, Pulsoxymetrie und nicht-invasiver Blutdruckmessung, angeschlossen. Es folgte die Anlage eines peripher-venösen Zugangs. In einigen Fällen wurde zusätzlich ein arterieller und/oder ein zentralvenöser Zugang gelegt. Zusätzlich wurden dann den noch wachen Patientinnen und Patienten schon vor Gabe der ersten Medikamente, die Stirn sowie die Schläfen desinfiziert und von Hautfetten und eventuellem Make-Up befreit. Diese Maßnahme verbesserte die Leitfähigkeit der Haut und gewährleistete daher eine störungsfreiere Ableitung der

EEG-Signale. Auf die vorbereiteten Hautareale wurden dann die vorgefertigten EEG-Klebeelektroden (SedLine Sensor, Produktnummer 2479, Masimo Corporation) angebracht, wobei die EEG-Elektroden jeweils über den Positionen F7, F8, FP1 und FP2 anlagen. Dabei basieren die Positionen auf dem 10/20 System, welches 1957 von Herbert H. Jasper entwickelt wurde und heute international als Standard angewendet wird.³⁸ Bei den verwendeten Positionen handelt es sich entsprechend um die frontale EEG-Ableitung.

Die Impedanz der einzelnen Elektroden wurde kontinuierlich überwacht und die Anlage ggf. korrigiert, sodass Werte von mehr als 15 k Ω vermieden wurden.

2.3.2 Durchführung der Messung

Nach dem Verbinden der Klebeelektroden mit dem Sensor-Modul (SedLine MOC-9™ Modul, Produktnummer 9513, Masimo Corporation) und dem SedLine-Monitor (Root®, Produktnummer 9515, Masimo Corporation), wurde mit der Ableitung und Aufzeichnung eines kontinuierlichen 4-Kanal EEG begonnen. Die Abtastrate betrug 2500 Samples pro Sekunde pro Kanal mit Bandpass Filter von 0,5 Hz bis 70 Hz. Die EEG-Daten wurden auf 250 Samples pro Sekunde pro Kanal dezimiert und in Abschnitten von 1,25 Sekunden in Delta-, Theta-, Alpha-, Beta- und Gamma-Bänder sowie Gesamt-Power (0,5 Hz bis 50 Hz) frequenztransformiert.

Die Patientinnen und Patienten waren zu Beginn der Messung wach, sodass die ersten Werte der Ableitung einer Baseline-Aktivität entsprachen und somit die Hirnaktivität vor Behandlungsbeginn in wachem Zustand darstellten. Im Verlauf wurde durch die Anästhesistinnen und Anästhesisten die Medikamentengabe eingeleitet. Dieser Zeitpunkt wurde als Eventmarker „Start Anästhesie“ manuell im EEG-Gerät vermerkt. Dabei wurde allen Patientinnen und Patienten Propofol intravenös verabreicht, um die Narkose einzuleiten. Da vor allem intravenöse Anästhetika wie Propofol nur eine sehr geringe analgetische Wirkung haben, wurden während der Einleitung zusätzlich Opiode verabreicht. Dabei handelte es sich um ebenfalls intravenös appliziertes Fentanyl bzw. in wenigen Ausnahmen das kurzwirksame

Derivat Remifentanyl, welches als reiner μ -Rezeptor Agonist sedierend und analgetisch wirkt und so auch die Schmerzwahrnehmung hemmt.³⁹

Der Bewusstseinszustand der Patientinnen und Patienten wurde anhand des Augenlidreflexes überprüft. Bei fehlendem Augenlidreflex wurde von einem Bewusstseinsverlust, also dem Event des LOC ausgegangen. Der exakte Zeitpunkt wurde ebenfalls jeweils in Form eines Eventmarkers manuell im EEG-Gerät eingegeben und so in der EEG-Aufzeichnung markiert. Dies ermöglichte eine sekundengenaue Auswertung der Daten.

Nach dem LOC erfolgten die Intubation (Setzen des Eventmarker „Intubation“) und die Aufrechterhaltung der Narkose, wahlweise mit Sevofluran, Desfluran oder als TIVA mit Propofol. Welches Medikament zum Einsatz kam, wurde patientenadaptiert von den Anästhesistinnen und Anästhesisten ausgewählt und war nicht durch das Studienprotokoll vorgegeben.

Es folgte die Operation und währenddessen die weitere Aufrechterhaltung der Narkose. Das EEG der Patientinnen und Patienten wurde während der gesamten Zeit aufgezeichnet. Nach Beendigung der chirurgischen Maßnahmen erfolgte die Ausleitung aus der Narkose. Beim Ende der Anästhesie (definiert durch einen entsprechend hohen Flow bei Dampfnarkose bzw. einem Propofol-Stopp bei TIVA) wurde ebenfalls zur späteren Zeiterfassung ein Eventmarker „Ende Anästhesie“ gesetzt. Nachdem die Zufuhr der verwendeten Narkotika beendet war, begannen die Patientinnen und Patienten langsam aufzuwachen. Auch hier wurde der Bewusstseinszustand durch medizinisches Fachpersonal überprüft. Sobald die Patientinnen und Patienten eine erste adäquate Reaktion auf Ansprache oder taktile Stimuli zeigten, wurde von einem wiedererlangten Bewusstsein ausgegangen, also von ROC. Auch dieser Zeitpunkt wurde als Eventmarker in der EEG-Ableitung vermerkt.

Vor der Verlegung der Patientinnen und Patienten in den Aufwachraum bzw. auf die Intensivstation, wurden die Klebeelektroden der SEDLine entfernt und die Messung damit beendet.

Anhand der gesetzten Eventmarker wurde im Rahmen der Auswertung der zeitliche Verlauf der Einleitung, Operation und Ausleitung rekonstruiert.

Bei denen von der SEDLine aufgezeichneten Daten handelte es sich neben der SEF auch um den PSI, das Artefaktlevel, sowie die EMG.

2.4 Postoperative Datenerhebung

Anhand der Dokumentation der präoperativen Visite und der Anästhesieprotokolle wurden die Dosierungen der zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose verwendeten Medikamente erhoben, sowie die eventuell im Vorfeld verabreichte Prämedikation. Für alle Patientinnen und Patienten wurde die Menge der Medikamente mit dem entsprechenden Körpergewicht verrechnet, sodass sich für jedes Medikament eine Dosisangabe pro Kilogramm Körpergewicht (kgKG) ergab.

2.5 Verarbeitung der gewonnenen Daten

Die Verarbeitung der Daten erfolgte mit den Programmen MS Excel 2013 und IBM SPSS Statistics (Version 25).

2.5.1 Auswertung der spektralen Eckfrequenzen

Die EEG-Ableitungen der SEDLine wurden manuell aus dem Gerät exportiert und in numerischem Format am Computer in Excel-Tabellen dargestellt. Durch die Aufzeichnungsrate der SEDLine von 30 Werten pro Minute, lagen alle gemessenen Werte jeweils alle zwei Sekunden vor. Für jede Messung wurde zunächst überprüft, ob die untersuchten Zeitpunkte LOC und ROC aufgezeichnet wurden. Verwendbare Datensätze wurden in Zeitfenster von jeweils 20 Sekunden unterteilt und jeweils die SEF jeder untersuchten Person für die rechte und linke Hemisphäre gemittelt, um eine Darstellung möglichst stabiler Werte zu gewährleisten. Zur Analyse des Verlaufs der SEF wurden jeweils solche Zeitfenster untersucht, welche sich innerhalb von 200

Sekunden vor LOC bzw. ROC bis 200 Sekunden nach den jeweiligen Zeitpunkten befanden. Die SEF der entsprechenden Zeitfenster wurde jeweils manuell auf Plausibilität überprüft. Zu diesem Zweck wurden sowohl die vom Gerät berechneten Artefaktlevel, als auch die ebenfalls aufgezeichneten EMG-Artefakte inspiziert und die SEF-Werte in den zeitlichen Kontext des betrachteten Zeitfensters eingeordnet. Zeitfenster, dessen Werte sich auf Grund von Artefakten, Muskelaktivität o.ä. als Ausreißer präsentierten, wurden in die Analyse nicht miteinbezogen. Zum Vergleich der SEF mit dem normalerweise zur Orientierung verwendeten PSI wurde dieser ebenfalls in den entsprechenden Zeitfenstern gemittelt.

Im Folgenden bezieht sich die Bezeichnung „LOC 0“ auf den Moment des klinisch beobachteten Bewusstseinsverlustes, entsprechend „LOC -Sekunden“ und „LOC +Sekunden“ auf die jeweiligen Zeitpunkte vor und nach LOC 0. Analog gilt dies auch für die Bezeichnung „ROC 0“.

2.5.2 Statistische Analyse

Um zunächst festzustellen, ob es einen Unterschied zwischen der Betrachtung der rechten beziehungsweise linken Hemisphäre gibt, wurde anhand der Werte vor Medikamentengabe (LOC -200), zum Zeitpunkt LOC 0 und nach erfolgter Einleitung (LOC +200) von allen Patientinnen und Patienten mit dominanter rechter Hand ($n = 36$) ein 2-seitiger t-Test für abhängige Stichproben durchgeführt. Da es zu keinem der Zeitpunkte einen signifikanten Unterschied gab (LOC -200: $p = 0,26$; LOC 0: $p = 0,94$; LOC +200: $p = 0,44$), wurde im weiteren Verlauf mit dem jeweiligen Durchschnittswert von rechter und linker Hirnhälfte gearbeitet.

Alle Variablen wurden auf ihre Normalverteilung überprüft. Dazu wurden jeweils das Histogramm und das Q-Q-Diagramm visuell untersucht und die Daten mithilfe des Shapiro-Wilks-Tests und den Werten für Schiefe und Kurtosis analysiert.

Für die Beschreibung der Studienpopulation, sowie für die Dosierungen der Medikamente, wurden explorative Datenanalysen nach Geschlecht, sowie die deskriptiven Statistiken der Variablen genutzt.

Der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der untersuchten Person und den verabreichten Dosen, wurde jeweils mit einem t-Test für unabhängige Stichproben untersucht, wobei zuvor mithilfe des Levene-Tests die Varianzgleichheit überprüft wurde. Wie die Dosierung der Medikamente untereinander zusammenhing, wurde mit einem t-Test für verbundene Stichproben ermittelt.

Um den Ablauf der Einleitung, Operation und Ausleitung darzustellen, wurden die Zeitangaben der Eventmarker der EEG-Ableitung ausgewertet und mithilfe deskriptiver Statistiken auf Mittelwerte und Standardabweichungen untersucht.

Zur Analyse des Einflusses des Messzeitpunkts wurden zunächst fehlende Daten der SEF und des PSI bei einzelnen Messzeitpunkten (z.B. bei durch Artefakten nicht verwendbaren Daten) durch Anwendung von multiplen Imputationen ergänzt. Um die Unsicherheit bezüglich der zu vervollständigen Parameter zu berücksichtigen, wurden 20 Imputationen, mit jeweils zufällig aus der Verteilung potentieller Ausprägungen gewählten Parametern, erstellt und zusammengefasst. Im Sinne einer Maximum-Likelihood-Kalkulation wurden bei der Berechnung der potentiellen Parameterausprägung der mögliche Einfluss der einzelnen Zeitpunkte (jeweils separat für LOC und ROC), sowie als Hilfsvariablen bei LOC die Informationen zur Dauer von Einleitung bis LOC 0 sowie von LOC 0 bis zur Intubation mit einbezogen. Als Nebenbedingung wurde ein Minimum von 0 sowie ein Maximum von 30 für die SEF bzw. 100 für den PSI festgelegt.

SEF bei LOC:

Durch Inspektion der Boxplots identifizierte Ausreißer wurden in die folgende Analyse mit einbezogen. Die SEF zeigte sich für elf der 21 untersuchten Zeitpunkte unter Anwendung des Shapiro-Wilk-Test als normalverteilt ($p > 0,05$), zu allen anderen Zeitpunkten ließ die zusätzliche visuelle Untersuchung von Q-Q-Diagramm und Histogramm eine annähernde Normalverteilung erkennen. Die Sphärizität wurde mit dem Mauchly-Test überprüft und die Freiheitsgrade der Signifikanztests bei nicht anzunehmender Sphärizität ($p < 0,005$) mittels der Korrektur nach Greenhouse-Geisser angepasst (Epsilon (ϵ) = 0,304).

SEF bei ROC:

Bei Inspektion der Boxplots zeigten sich für alle Zeitpunkte bis einschließlich ROC 0 keine Ausreißer. Ausreißer nach ROC 0 wurden in die Analyse mit einbezogen. Die SEF zeigte sich für neun der 21 untersuchten Zeitpunkte unter Anwendung des Shapiro-Wilk-Test als normalverteilt ($p > 0,05$), zu allen anderen Zeitpunkten ließ die zusätzliche visuelle Untersuchung von Q-Q-Diagramm und Histogramm eine annähernde Normalverteilung erkennen. Die Sphärizität wurde mit dem Mauchly-Test überprüft und die Freiheitsgrade der Signifikanztests bei nicht anzunehmender Sphärizität ($p < 0,005$) mittels der Korrektur nach Greenhouse-Geisser angepasst ($\epsilon = 0,181$).

PSI bei LOC:

Durch Inspektion der Boxplots identifizierte Ausreißer wurden in die folgende Analyse mit einbezogen. Die SEF zeigte sich für zehn der 21 untersuchten Zeitpunkte unter Anwendung des Shapiro-Wilk-Test als normalverteilt ($p > 0,05$), zu allen anderen Zeitpunkten ließ die zusätzliche visuelle Untersuchung von Q-Q-Diagramm und Histogramm eine annähernde Normalverteilung erkennen. Die Sphärizität wurde mit dem Mauchly-Test überprüft und die Freiheitsgrade der Signifikanztests bei nicht anzunehmender Sphärizität ($p < 0,005$) mittels der Korrektur nach Greenhouse-Geisser angepasst ($\epsilon = 0,142$).

Eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung wurde jeweils für die SEF bei LOC und ROC sowie für den PSI bei LOC durchgeführt und Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten im Rahmen von Post-Hoc-Tests mit paarweisen Vergleichen und mit Korrektur nach Bonferroni untersucht.

PSI bei ROC:

Bei Inspektion der Boxplots zeigten sich für alle Zeitpunkte bis einschließlich ROC -80 keine Ausreißer. Ausreißer nach ROC -80 wurden in die Analyse mit einbezogen. Der PSI zeigte sich im Shapiro-Wilk-Test lediglich für einen von 21 Zeitpunkten als normalverteilt, sodass zur Analyse ein Friedmann-Test sowie Post-Hoc-Test mit paarweisen Vergleichen mit Bonferroni-Korrektur angewandt wurde.

Mittelwerte und Standardabweichungen wurden durch deskriptive Statistiken eruiert.

Über den Einfluss von Geschlecht, Alter und Medikamentendosis gab jeweils die Korrelation nach Pearson Aufschluss.

Zur Darstellung der Zeitpunkte der tatsächlich niedrigsten SEF-Werte bei LOC, wurden diese manuell für jede Messung im jeweils plausiblen Zeitraum (entsprechend erst nach dem Beginn der Anästhesie-Einleitung) ermittelt und im Anschluss deskriptiv untersucht.

Um den Einfluss des Intubationsbeginns auf die SEF nach LOC 0 zu überprüfen, wurde für jeden Zeitpunkt (von LOC +20 bis LOC +200) angegeben, ob die Intubation schon begonnen worden war, oder nicht. Die SEF zeigte sich in 18 der 20 untersuchten Stichproben (10 Zeitpunkte mit je zwei Gruppen) im Shapiro-Wilk-Test als normalverteilt ($p > 0,05$). In den entsprechenden Boxplots identifizierte Ausreißer wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Varianzgleichheit der Gruppen wurde mit Levene-Tests überprüft und war für alle Zeitpunkte gegeben ($p > 0,05$). Jeder Zeitpunkt von LOC +20 bis LOC +200 wurde mit Hilfe der Korrelation nach Pearson auf einen Einfluss der Intubation untersucht. Um den Verlauf ohne den möglichen Einfluss der Intubation darzustellen, wurde der Verlauf der SEF der beiden so entstandenen Gruppen grafisch dargestellt. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden für jeden Zeitpunkt mit t-Tests für unabhängige Stichproben untersucht.

Ebenso wurden eventuelle Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten untersucht, die entweder Sevofluran oder Desfluran als Anästhetikum bekamen. Für die Untersuchung der SEF bei ROC wurden erneut zwei Gruppen gebildet, welche mit dem Levene-Test auf Varianzgleichheit geprüft und dann durch einen t-Test für unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede untersucht wurden.

Bei allen Analysen wurde $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

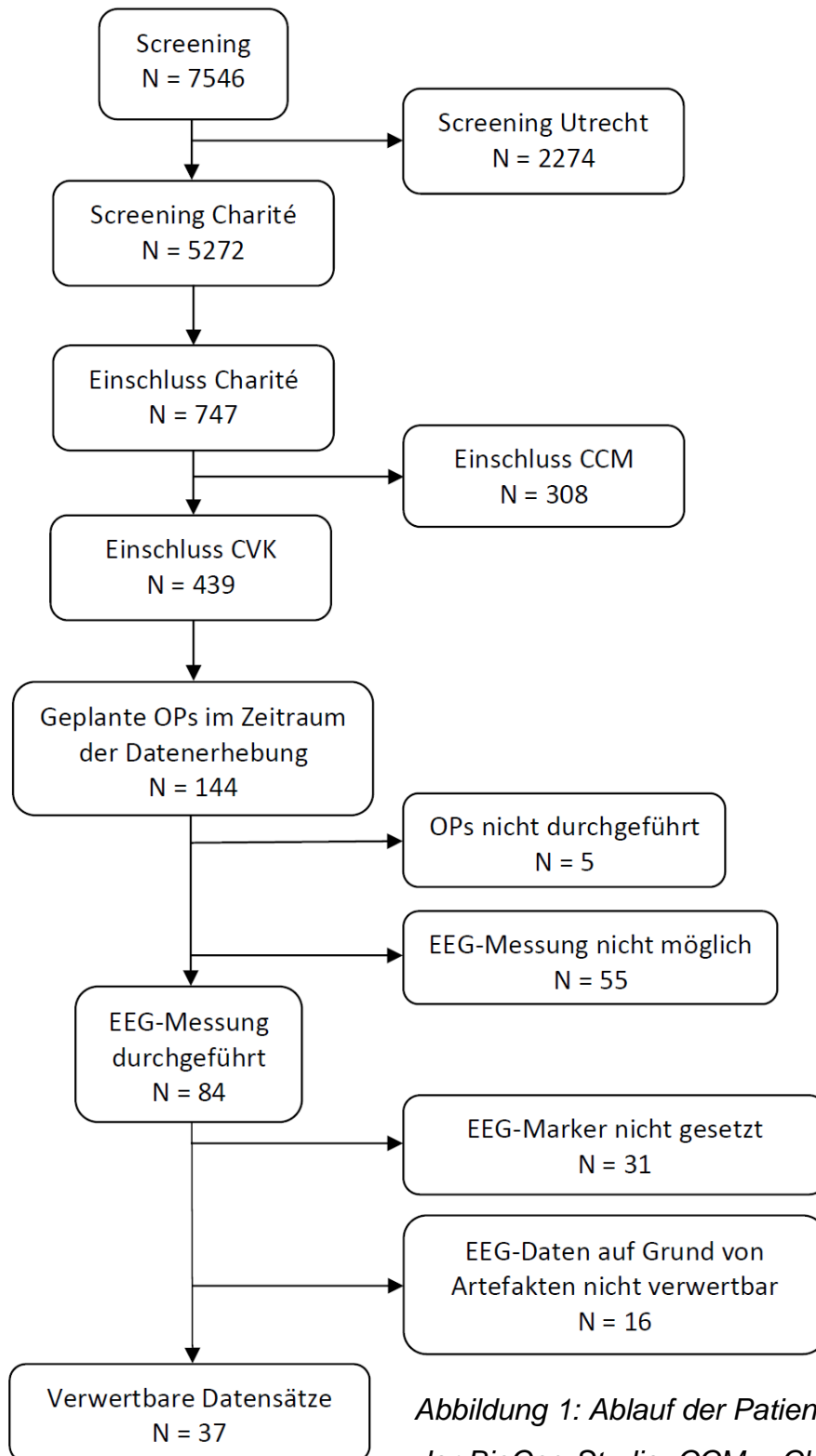


Abbildung 1: Ablauf der Patientenrekrutierung im Rahmen der BioCog-Studie. CCM = Charité Campus Mitte; CVK = Charité Virchow Klinikum

Im Rahmen der Studie konnten Messungen an 37 Patientinnen und Patienten in die Analyse einbezogen werden, dabei waren 19 der untersuchten Personen weiblichen Geschlechts (51,4%) und 18 Personen männlichen Geschlechts (48,6%). Gemäß den Einschlusskriterien waren alle Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der OP mindestens 65 Jahre alt, das höchste erfasste Alter betrug 84 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug insgesamt 72,76 Jahre (SD +/- 4,8 Jahre). Frauen waren zwischen 66 und 84 Jahre alt (Mittelwert 72,32 Jahre, SD +/- 4,6 Jahre), Männer zwischen 65 und 82 Jahren (Mittelwert 73,22 Jahre, SD +/- 5,0 Jahre). Dies ist in *Abbildung 2* dargestellt. Von 37 Patientinnen und Patienten waren 36 rechtshändig (97,3%) und nur einer linkshändig (2,7%). Eine Übersicht über die Patientencharakteristika gibt *Tabelle 1*.

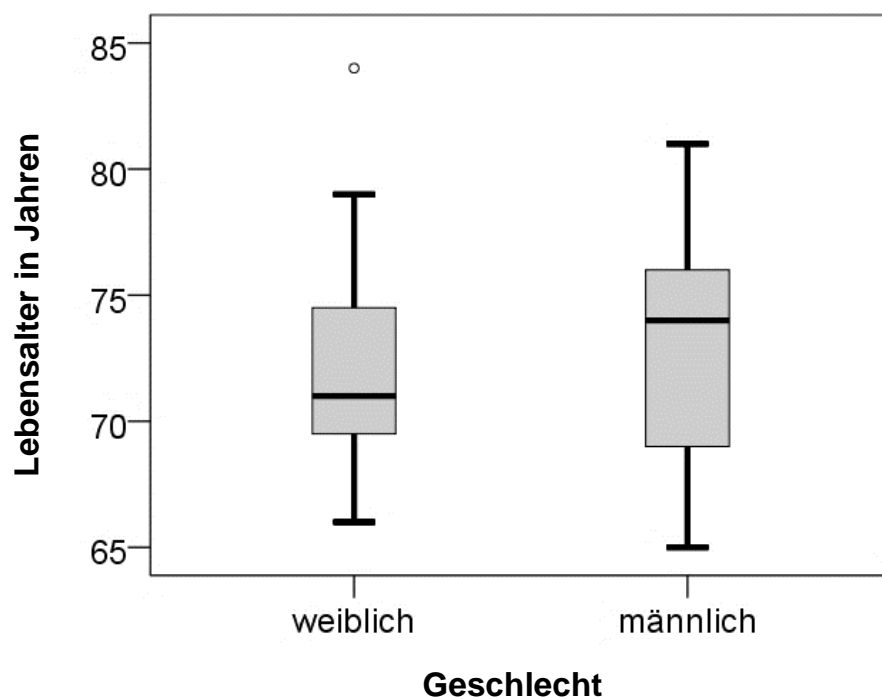


Abbildung 2: Boxplot-Darstellung des Lebensalters in Jahren, getrennt nach Geschlecht. Darstellung von Median, oberem und unterem Quartil, oberem und unterem Whisker, sowie Ausreißern. 51,4% der Studienpopulation war weiblich, 48,6% war männlich. Die untersuchten Männer waren im Durchschnitt weniger als 1 Jahr jünger als die untersuchten Frauen.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

	N =	in %		Mittelwert	SD
Geschlecht	Männlich	18	48,6	Alter	Jahre
	Weiblich	19	51,4		
Dominante Hand	Rechts	36	97,3	Gewicht	kg
	Links	1	2,7		
Operation	ACH	19	51,4	Propofol	mg
	GYN	8	21,6		
	UCH	5	13,5	Fentanyl	µg/kgKG
	MKG	5	13,5		
Medikamente	Propofol	37	100,0	Remifentanyl	mg
	Fentanyl	34	91,9		
	Remifentanyl	3	8,1	Rocuronium	µg/kgKG
	Rocuronium	23	62,2		
	Cis-Atracurium	9	37,8	Cis-Atracurium	mg
			5,6		
Anästhesie	Sevofluran	23	62,2	µg/kgKG	8,1
	Desfluran	12	32,4		
	TIVA	2	5,4		
Prämedikation	Midazolam	1	2,7		
	keine	36	97,3		

3.2 Verabreichte Medikamente

Vor Beginn der OP-Vorbereitung wurde einem Patienten 3,75 mg Midazolam per os als Prämedikation verabreicht. 36 der Patientinnen und Patienten wurde keine Prämedikation gegeben. (Die Gabe von Benzodiazepinen wie Midazolam ist bei älteren Menschen mit einem erhöhten Delirrisiko assoziiert.⁴⁰ Daher wird im klinischen Alltag gemäß der S3-Leitlinie von 2015 zu Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin nach Möglichkeit auf die Gabe von Benzodiazepinen als Prämedikation verzichtet.)

Allen Patientinnen und Patienten wurden im Rahmen der Einleitung Opiode (Fentanyl: N = 34; Remifentanyl: N = 3) sowie Propofol verabreicht. Die Dosierung des Fentanyls (bei nur geringer Fallzahl und fehlenden signifikanten Unterschieden zwischen Fentanyl und Remifentanyl im Rahmen dieser Arbeit, wird im Folgenden auf

eine weitere Unterscheidung der Substanzen verzichtet) betrug im Mittel 2,69 μg pro Kilogramm Körpergewicht (kgKG), wobei die niedrigste Dosierung 1,22 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ und die höchste 4,92 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ betrug (SD +/- 0,8 mg/kgKG). Insgesamt wurde Patienten eine höhere Dosis verabreicht als Patientinnen, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,666$). Dies stellt *Abbildung 3* grafisch dar.

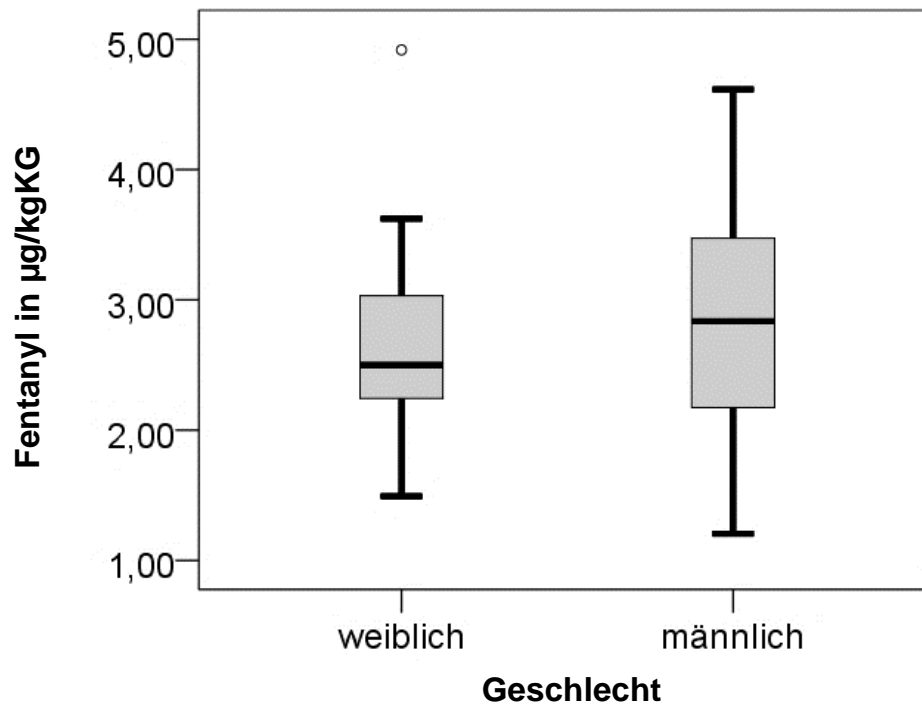


Abbildung 3: Boxplot-Darstellung der verabreichten Fentanyl-Dosis, getrennt nach Geschlecht. Darstellung von Median, oberem und unterem Quartil, oberem und unterem Whisker, sowie Ausreißern. Insgesamt wurde Männern eine geringfügig höhere Dosis Fentanyl verabreicht als Frauen.

Von dem Medikament Propofol wurde im Mittel 2,26 mg/kgKG gegeben, das Minimum betrug 1,15 mg/kgKG, das Maximum 3,85 mg/kgKG (SD +/- 0,6 mg/kgKG). Auch hier wurde Männern im Schnitt etwas mehr verabreicht, ca. 0,1 mg/kgKG, wie in *Abbildung 4* verdeutlicht. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,777$).

Zwischen der Gabe von Fentanyl und Propofol bestand eine signifikante positive Korrelation (Korrelationskoeffizient = 0,382 und $p = 0,02$). Patientinnen und Patienten, die eine vergleichsweise hohe Dosis Fentanyl erhielten, bekamen ebenfalls eine vergleichsweise höhere Dosis an Propofol.

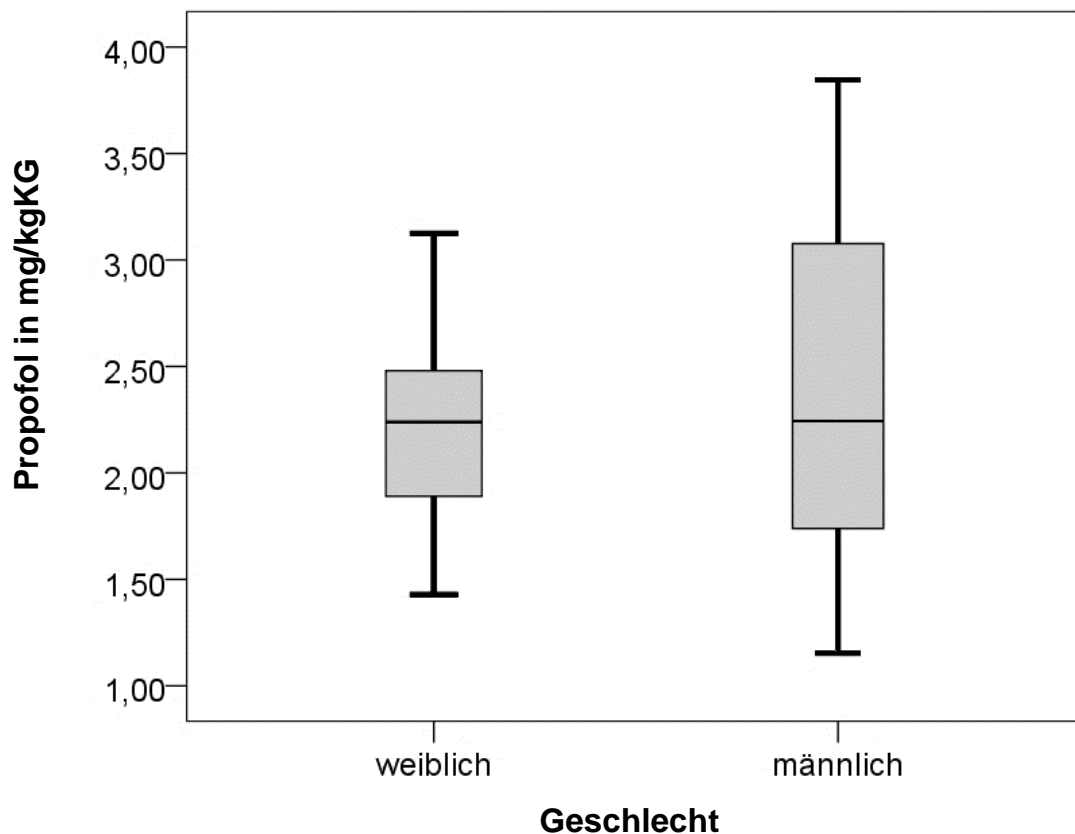


Abbildung 4: Boxplot-Darstellung der verabreichten Propofol-Dosis, getrennt nach Geschlecht. Darstellung von Median, oberem und unterem Quartil sowie oberem und unterem Whisker. Insgesamt wurde Männern geringfügig mehr Propofol pro kg Körpergewicht verabreicht als Frauen.

Im weiteren Verlauf wurde zur Vorbereitung auf die Intubation in 23 Fällen der muskelrelaxierende Wirkstoff Rocuronium eingesetzt, 9 Mal wurde Cis-Atracurium verabreicht. Zur Aufrechterhaltung der Narkose während der Operation bekamen 12 der untersuchten Personen inhalativ Desfluran, 23 Personen bekamen Sevofluran und 2 Personen erhielten eine TIVA mit Propofol (siehe Abbildung 5).

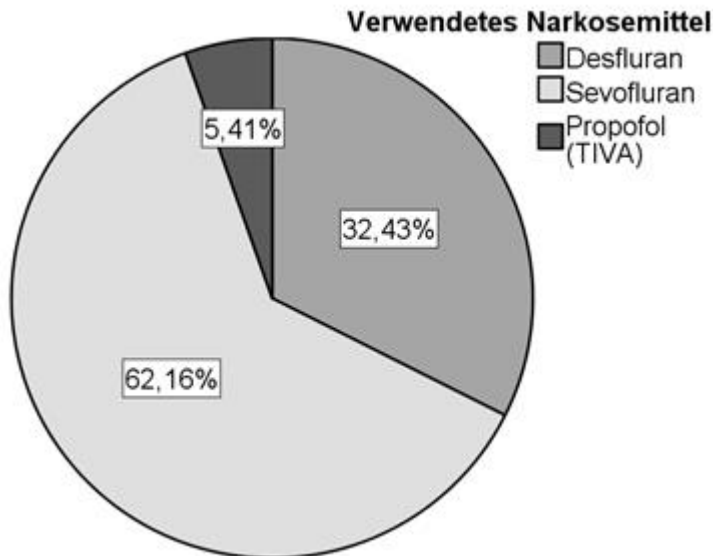


Abbildung 5: Übersicht über die verwendeten Narkosemittel. Primär wurden Inhalationsanästhetika eingesetzt, nur bei ca. 5% der Patienten wurde eine intravenöse Anästhesie mit Propofol bevorzugt.

3.3 Ablauf von Einleitung, Operation und Ausleitung

Die Verabreichung des Propofols zur Narkoseeinleitung erfolgte im Mittel 1 Minute und 52 Sekunden (112 Sekunden, SD +/- 43 Sekunden) bevor der Bewusstseinsverlust eintrat. Die kürzeste Zeitspanne zwischen Einleitung und LOC 0 betrug 40 Sekunden, die längste 3 Minuten und 12 Sekunden. Nach dem Bewusstseinsverlust wurde die Intubation vorbereitet. Mit dieser wurde im Schnitt 3 Minuten und 6 Sekunden (186 Sekunden, SD +/- 113 Sekunden) nach LOC 0 begonnen, also erst nach LOC +200. Bei 19 der Patientinnen und Patienten erfolgte die Intubation jedoch schon vorher, der früheste Intubationsbeginn lag 16 Sekunden nach LOC 0. Von Beginn der Einleitung bis zum Beenden der Anästhesie, wurden den Patientinnen und Patienten durchschnittlich für 5 Stunden Medikamente zugeführt (300 Minuten, SD +/- 128 Minuten). Nach der Beendigung der Anästhesie dauerte es im Mittel 8 Minuten und 34 Sekunden (514 Sekunden, SD +/- 416 Sekunden), bis das Bewusstsein wiedererlangt wurde. Insgesamt war zu diesem Zeitpunkt eine Gesamtzeit von durchschnittlich 4 Stunden und 55 Minuten (295 Minuten, SD +/- 134 Minuten) im Zustand der Bewusstlosigkeit vergangen.

3.4 Loss of Consciousness

3.4.1 Verlauf der SEF bei Loss of Consciousness

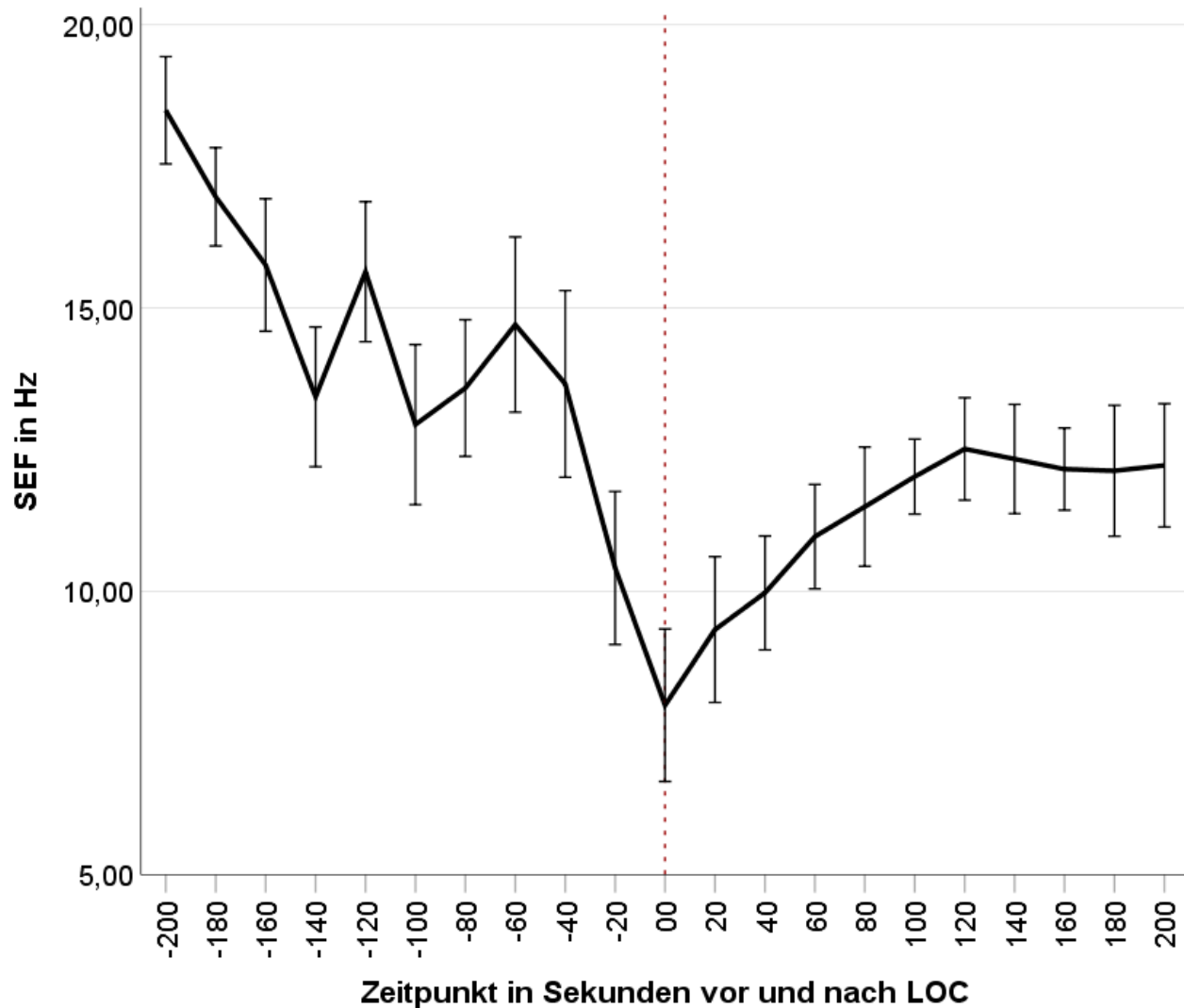


Abbildung 6: Verlauf der SEF bei LOC. Darstellung von Mittelwert sowie 95% Konfidenzintervall. Zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes (hervorgehoben durch gestrichelte, mittige Linie) zeigte sich ein deutliches Minimum der spektralen Eckfrequenz, welche zuvor stark abfiel und im Anschluss einen erneuten Anstieg zeigte.

Abbildung 6 zeigt den Verlauf der SEF über den beobachteten Zeitraum vor und nach LOC. Der Messzeitpunkt zeigte einen höchst signifikanten Effekt auf die SEF bei LOC ($F(6,074; 218,660) = 28,185; p < 0,001$ nach Greenhouse-Geisser-Korrektur). Sie fiel im Rahmen der Einleitung von dem beobachteten Baseline-Wert zum Zeitpunkt LOC -200 bis zum Zeitpunkt LOC 0 ab und erreichte dort ein deutliches Minimum.

Im Anschluss an LOC 0 stieg sie wieder an und erreichte innerhalb von etwa 60 Sekunden erneut Werte, die denen unmittelbar vor Bewusstseinsverlust ähnelten. Mögliche Gründe für diesen Anstieg werden in Abschnitt 4 diskutiert. Untenstehend gibt *Tabelle 2* einen vollständigen Überblick über die beobachteten Mittelwerte im Verlauf der SEF.

Zeitpunkt	Mittelwert	SD
LOC -200	18,50	2,84
LOC -180	16,97	2,60
LOC -160	15,76	3,51
LOC -140	13,44	3,70
LOC -120	15,64	3,71
LOC -100	12,94	4,24
LOC -80	13,59	3,62
LOC -60	14,71	4,64
LOC -40	13,66	4,94
LOC -20	10,41	4,05
LOC 0	7,99	4,04
LOC +20	9,33	3,86
LOC +40	9,97	3,02
LOC +60	10,97	2,76
LOC +80	11,50	3,16
LOC +100	12,03	1,98
LOC +120	12,51	2,71
LOC +140	12,34	2,89
LOC +160	12,16	2,18
LOC +180	12,13	3,47
LOC +200	12,22	3,27

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichung der SEF 200 Sekunden vor bis 200 Sekunden nach LOC. Zeitpunkte in Sekunden, Mittelwerte und Standardabweichung in Hz. Der Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes bei LOC 0 ist hervorgehoben.

Die SEF bei LOC 0 unterschied sich signifikant von allen beobachteten Zeitpunkten, mit Ausnahme von LOC +20. Die genannten Unterschiede sind in *Tabelle 3* aufgeführt. Eine ausführliche Übersicht aller Zeitpunkte und ihrer Differenzen findet sich im Anhang unter *Tabelle A 1*.

Tabelle 3: Unterschiede zwischen LOC 0 und den entsprechenden Zeitpunkten LOC -200 bis LOC +200. Signifikante, Bonferroni-korrigierte p-Werte sind mit () gekennzeichnet. Diff. = mittlere Differenz in Hz zwischen den jeweiligen Zeitpunkten.*

LOC 0 vs. -200		LOC 0 vs. -180		LOC 0 vs. -160		LOC 0 vs. -140		LOC 0 vs. -120		LOC 0 vs. -100		LOC 0 vs. -80	
Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p
10,51	<0,001*	8,98	<0,001*	7,77	<0,001*	5,45	<0,001*	7,65	<0,001*	4,95	<0,001*	5,60	<0,001*

LOC 0 vs. -60		LOC 0 vs. -40		LOC 0 vs. -20		LOC 0 vs. +20		LOC 0 vs. +40		LOC 0 vs. +60		LOC 0 vs. +80	
Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p
6,72	<0,001*	5,67	<0,001*	2,42	0,018*	1,34	1,000	1,98	0,047*	2,98	0,029*	3,51	0,018*

LOC 0 vs. +100		LOC 0 vs. +120		LOC 0 vs. +140		LOC 0 vs. +160		LOC 0 vs. +180		LOC 0 vs. +200	
Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p	Diff.	p
4,04	<0,001*	4,53	<0,001*	4,35	<0,001*	4,17	<0,001*	4,14	<0,001*	4,23	<0,001*

3.4.2 Einfluss von Anästhetika, Geschlecht und Alter auf die SEF

Die Untersuchung einer möglichen Korrelation der Menge der gegebenen Medikamente und der SEF zum Zeitpunkt LOC 0 zeigte eine geringe negative Korrelation, die jedoch nicht signifikant war (Korrelationskoeffizient = -0,234 und $p = 0,164$ für Fentanyl; Korrelationskoeffizient = -0,123 und $p = 0,469$ für Propofol). Die Verabreichung einer höheren Dosis könnte also zu einer niedrigeren SEF bei LOC führen.

Obwohl Männer etwas mehr Narkosemittel verabreicht bekamen als Frauen (vgl. Abschnitt 3.2), zeigte sich eine leichte Tendenz zu einer höheren SEF bei LOC 0 (Männer 8,74 Hz, SD +/- 4,79 Hz; Frauen 7,23 Hz SD +/- 3,14 Hz). Dieser Unterschied war jedoch ebenfalls nicht signifikant (Korrelationskoeffizient = 0,184; $p = 0,277$).

Des Weiteren könnte das Alter der Patientinnen und Patienten einen geringen Einfluss auf die EEG-Werte haben. Die Korrelation von Alter und SEF bei LOC 0 tendierte zu einem negativen Einfluss höherer Lebensjahre (Korrelationskoeffizient -0,188), wobei dieser Einfluss bei männlichen Personen deutlicher ausgeprägt war (Männer: Korrelationskoeffizient = -0,358; Frauen: Korrelationskoeffizient = -0,012). Die Korrelation war jedoch in keinem der Fälle signifikant (Männer: $p = 0,145$; Frauen: $p = 0,962$; Gesamt: $p = 0,265$).

3.4.3 Klinische Einschätzung und EEG-Werte

Betrachtete man für jeden der Patientinnen und Patienten individuell den Zeitpunkt, an dem die SEF im untersuchten Zeitraum nach Beginn der Einleitung tatsächlich am niedrigsten war, fiel in einzelnen Fällen eine Abweichung der EEG-Werte von dem klinisch beobachteten Zeitpunkt des LOC auf. Deutlich wird dies in *Abbildung 7*. Die Aussagekraft und Bedeutung dieser Beobachtung wird in Abschnitt 4 diskutiert.

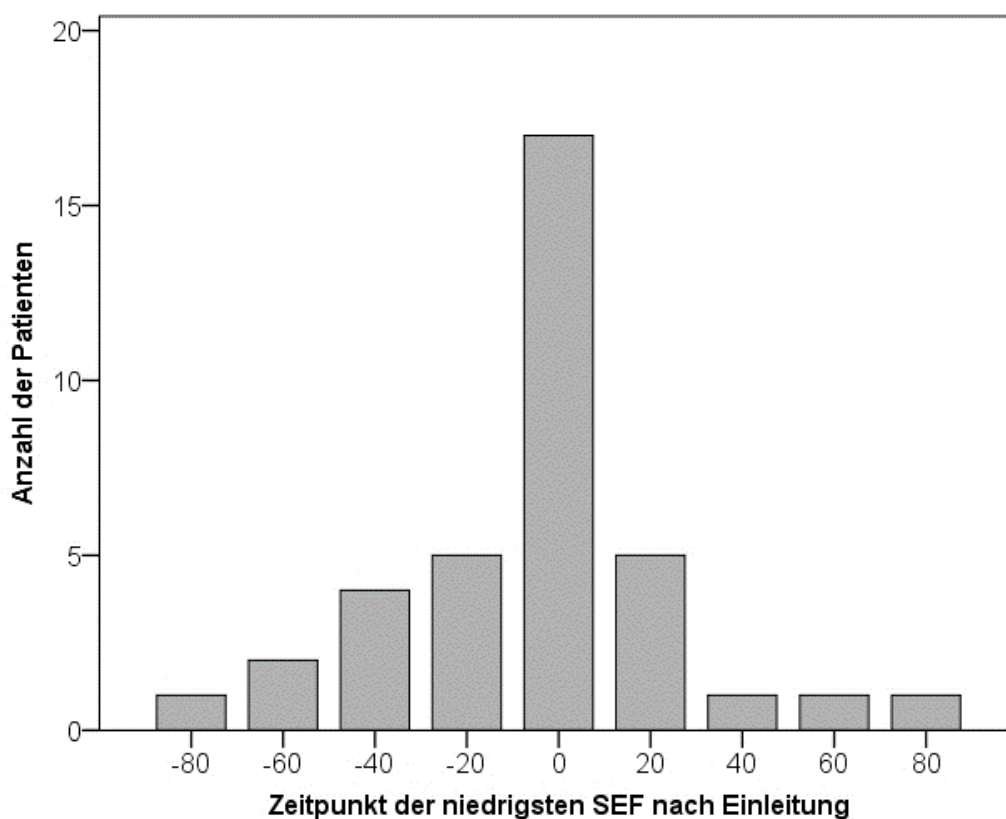


Abbildung 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten je Zeitpunkt (in Sekunden vor und nach LOC) der jeweils tatsächlich niedrigsten SEF

3.4.4 Einfluss des Intubationszeitpunktes auf die SEF

Insgesamt wurde bei sieben von zehn betrachteten Zeitpunkten nach LOC (20 bis 200 Sekunden nach LOC) in Abhängigkeit davon, ob mit der Intubation schon begonnen worden war oder nicht, eine geringe positive Tendenz festgestellt. Dabei waren die Werte der SEF zu solchen Zeitpunkten gering erhöht, bei denen die Intubation schon begonnen oder abgeschlossen war. Eine signifikante Korrelation lag jedoch nur zum Zeitpunkt LOC +40 vor (Korellationskoeffizient = 0,357; $p = 0,035$).

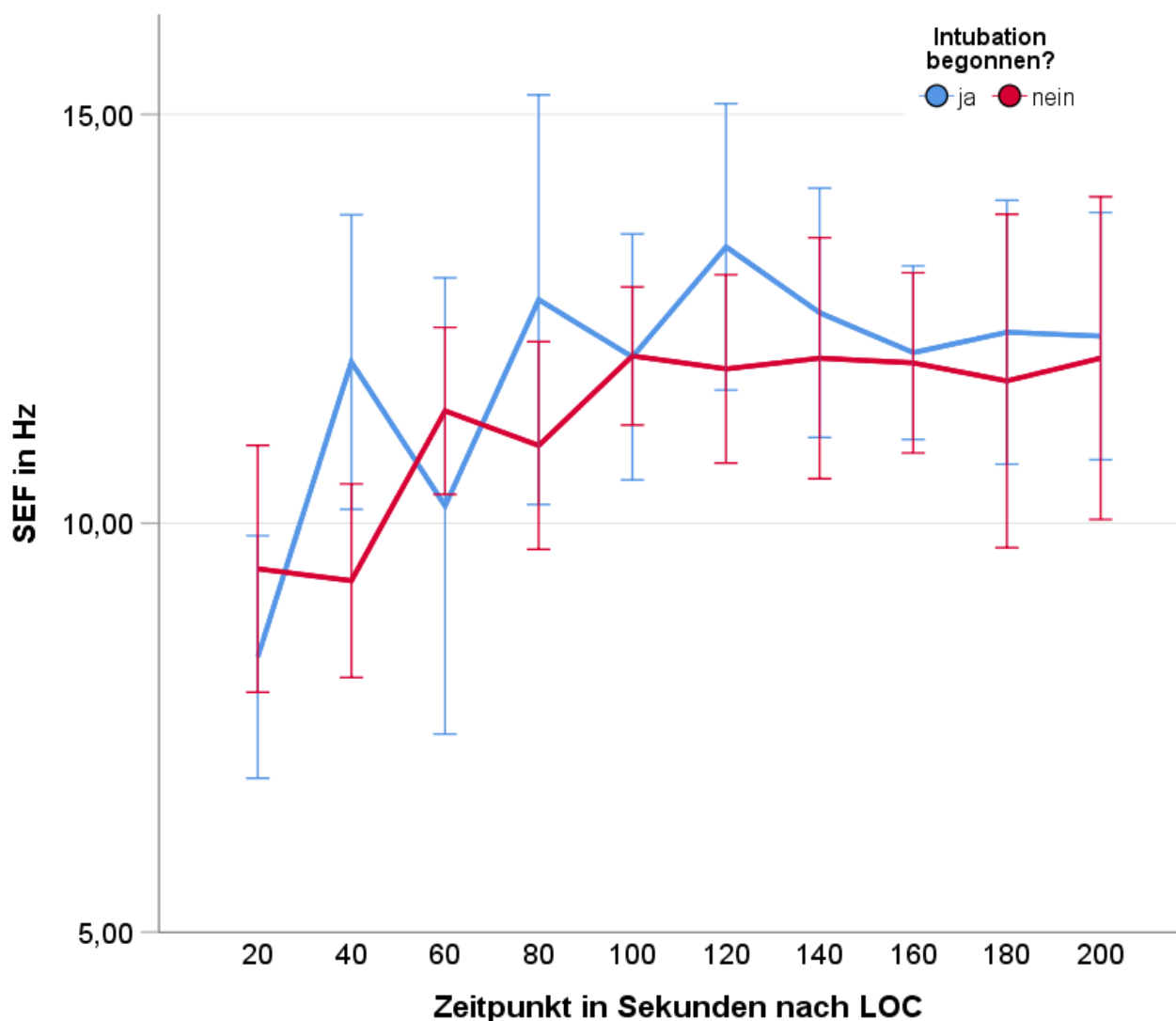


Abbildung 8: Verlauf der SEF (in Hz) in Abhängigkeit des Intubationszeitpunktes (in Sekunden nach LOC). Darstellung von Mittelwert und 95% Konfidenzintervall. Es zeigte sich eine geringe Tendenz zu einer höheren spektralen Eckfrequenz bei bereits begonnener Intubation (vgl. blaue Linie).

Abbildung 8 verdeutlicht den Verlauf in Abhängigkeit des Intubationszeitpunktes. Die rote Linie entspricht dabei der SEF ohne möglichen Einfluss der Intubation. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit begonnener Intubation nahm entsprechend mit Fortschreiten der Zeit zu (LOC +20 Intubation begonnen: N = 4; LOC +200 Intubation begonnen: N = 19). Lediglich der Unterschied um durchschnittlich 2,7 Hz zwischen den beiden Gruppen zum Zeitpunkt LOC +40 zeigte sich signifikant ($p = 0,035$).

3.4.5 Verlauf des PSI bei Loss of Consciousness

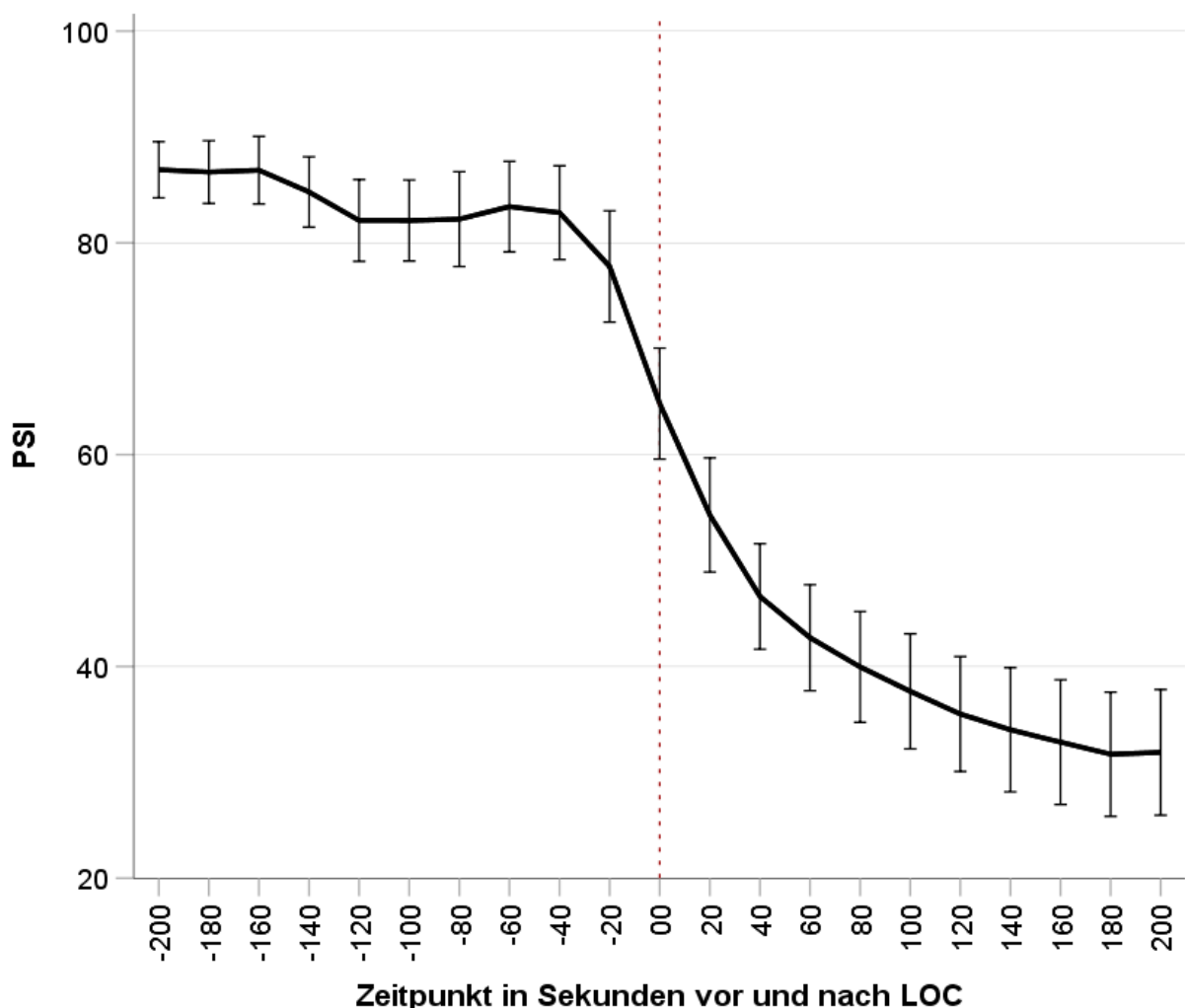


Abbildung 9: Verlauf des PSI bei LOC. Darstellung von Mittelwert und 95% Konfidenzintervall. Es zeigte sich ein gradueller Abfall des PSI über den Verlauf der Einleitung, ohne Nachweis einer Auffälligkeit bei Bewusstseinsverlust (Zeitpunkt hervorgehoben durch gestrichelte, mittige Linie).

Im Verlauf des PSI konnte keine Auffälligkeit zum exakten Zeitpunkt des klinischen LOC beobachtet werden. Vielmehr zeigte der PSI einen kontinuierlichen Abfall von vollem Bewusstsein zu Bewusstseinsverlust. Der Verlauf des PSI ist in *Abbildung 9* dargestellt.

Der Messzeitpunkt hatte einen signifikanten Effekt auf den PSI bei LOC ($F(2,836; 102,108) = 152,521; p < 0,001$). Der durchschnittliche Maximalwert bei wachen Patientinnen und Patienten lag bei 86,9 (SD +/- 8,0) zum Zeitpunkt -200 Sekunden vor LOC. Bei LOC 0 lag dieser Wert bei 64,8 (SD +/- 15,7). Die Spannweite der beobachteten Werte bei LOC 0 reichte jedoch von 88,8 bis hin zu 29,7, sodass hier nicht von einem klaren cut-off-Wert die Rede sein kann. Der exakte Zeitpunkt von LOC konnte damit im Verlauf des PSI nicht gezeigt werden. Mittelwerte und Standardabweichungen zu jedem der Zeitpunkte sind in *Tabelle 4* aufgeführt.

Zeitpunkt	Mittelwert	SD
LOC -200	86,90	7,96
LOC -180	86,68	8,88
LOC -160	86,86	9,58
LOC -140	84,81	9,98
LOC -120	82,11	11,59
LOC -100	82,11	11,47
LOC -80	82,24	13,44
LOC -60	83,42	12,82
LOC -40	82,85	13,29
LOC -20	77,77	15,76
LOC 0	64,82	15,71
LOC +20	54,30	16,16
LOC +40	46,61	14,94
LOC +60	42,71	15,01
LOC +80	39,95	15,70
LOC +100	37,65	16,29
LOC +120	35,50	16,28
LOC +140	34,02	17,57
LOC +160	32,85	17,65
LOC +180	31,71	17,57
LOC +200	31,88	17,80

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichung des PSI 200 Sekunden vor bis 200 Sekunden nach LOC. Zeitpunkte in Sekunden, Mittelwerte und Standardabweichung in Hz. Der Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes bei LOC 0 ist hervorgehoben.

3.5 Regain of Consciousness

3.5.1 Verlauf der SEF bei Regain of Consciousness

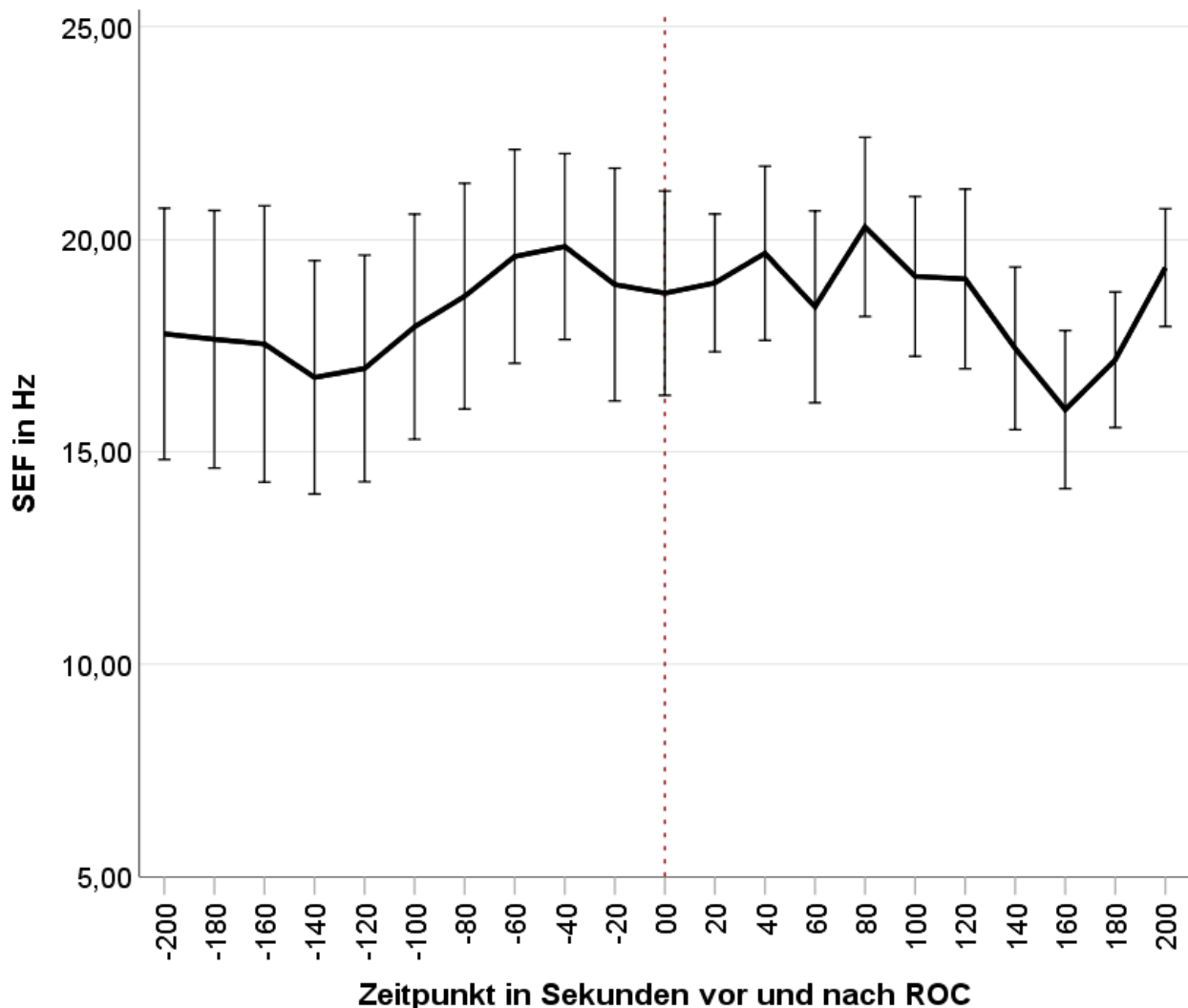


Abbildung 10: Verlauf der SEF bei ROC. Darstellung von Mittelwert und 95% Konfidenzintervall. Die spektrale Eckfrequenz zeigte bei Wiedererlangen des Bewusstseins keine spezifischen Auffälligkeiten (Zeitpunkt hervorgehoben durch gestrichelte, mittige Linie).

Abbildung 10 zeigt den Verlauf der SEF über den beobachteten Zeitraum vor und nach ROC. Der Messzeitpunkt zeigte keinen signifikanten Effekt auf die SEF bei ROC ($F(3,616; 83,169) = 1,694$; $p = 0,165$ nach Greenhouse-Geisser-Korrektur). Lediglich der Abfall der SEF um durchschnittlich 3,1 Hz von ROC +100 bis ROC +160, sowie

der Anstieg der SEF um durchschnittlich 3,3 Hz von ROC +160 bis ROC +200 war signifikant (ersteres: $p = 0,004$; letzteres: $p = 0,013$), ohne dass hierfür ein klinisches Korrelat beobachtet wurde. Keiner der übrigen gemessenen Zeitpunkte unterschied sich signifikant von einem anderen. Vor allem der klinisch festgestellte Zeitpunkt des ROC ließ sich im Verlauf der SEF nicht wiederfinden. Die mittlere SEF bewegte sich über den gesamten abgebildeten Zeitraum zwischen 16,0 Hz (SD +/- 4,4 Hz) und 20,3 Hz (SD +/- 5,0 Hz). Mittelwerte und Standardabweichungen zu jedem der Zeitpunkte sind in *Tabelle 5* aufgeführt.

Zeitpunkt	Mittelwert	SD
ROC -200	17,78	7,00
ROC -180	17,65	7,18
ROC -160	17,54	7,70
ROC -140	16,75	6,51
ROC -120	16,96	6,31
ROC -100	17,94	6,28
ROC -80	18,66	6,29
ROC -60	19,60	5,96
ROC -40	19,83	5,18
ROC -20	18,94	6,49
ROC 0	18,73	5,69
ROC +20	18,98	3,84
ROC +40	19,67	4,86
ROC +60	18,41	5,34
ROC +80	20,30	4,99
ROC +100	19,13	4,45
ROC +120	19,07	5,01
ROC +140	17,44	4,53
ROC +160	15,99	4,41
ROC +180	17,17	3,78
ROC +200	19,34	3,28

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichung der SEF 200 Sekunden vor bis 200 Sekunden nach ROC. Zeitpunkte in Sekunden, Mittelwerte und Standardabweichung in Hz. Der Zeitpunkt des Wiedererlangens des Bewusstseins ist hervorgehoben.

3.5.2 Einfluss von Anästhetika, Geschlecht und Alter auf die SEF

Ein aussagekräftiger Verlauf konnte auch bei Unterteilung der Studienpopulation anhand der verwendeten Narkotika nicht beobachtet werden. Dabei wurden die Narkosemittel Sevofluran (n = 23) und Desfluran (n = 12) unterschieden. Von einer Analyse des Einflusses einer TIVA wurde bei lediglich zwei entsprechenden Fällen abgesehen. Der Verlauf ist in *Abbildung 11* dargestellt.

Zu keinem Zeitpunkt unterschieden sich die SEF-Werte zwischen den beiden untersuchten Gruppen signifikant. Auch eine Tendenz war nicht erkennbar.

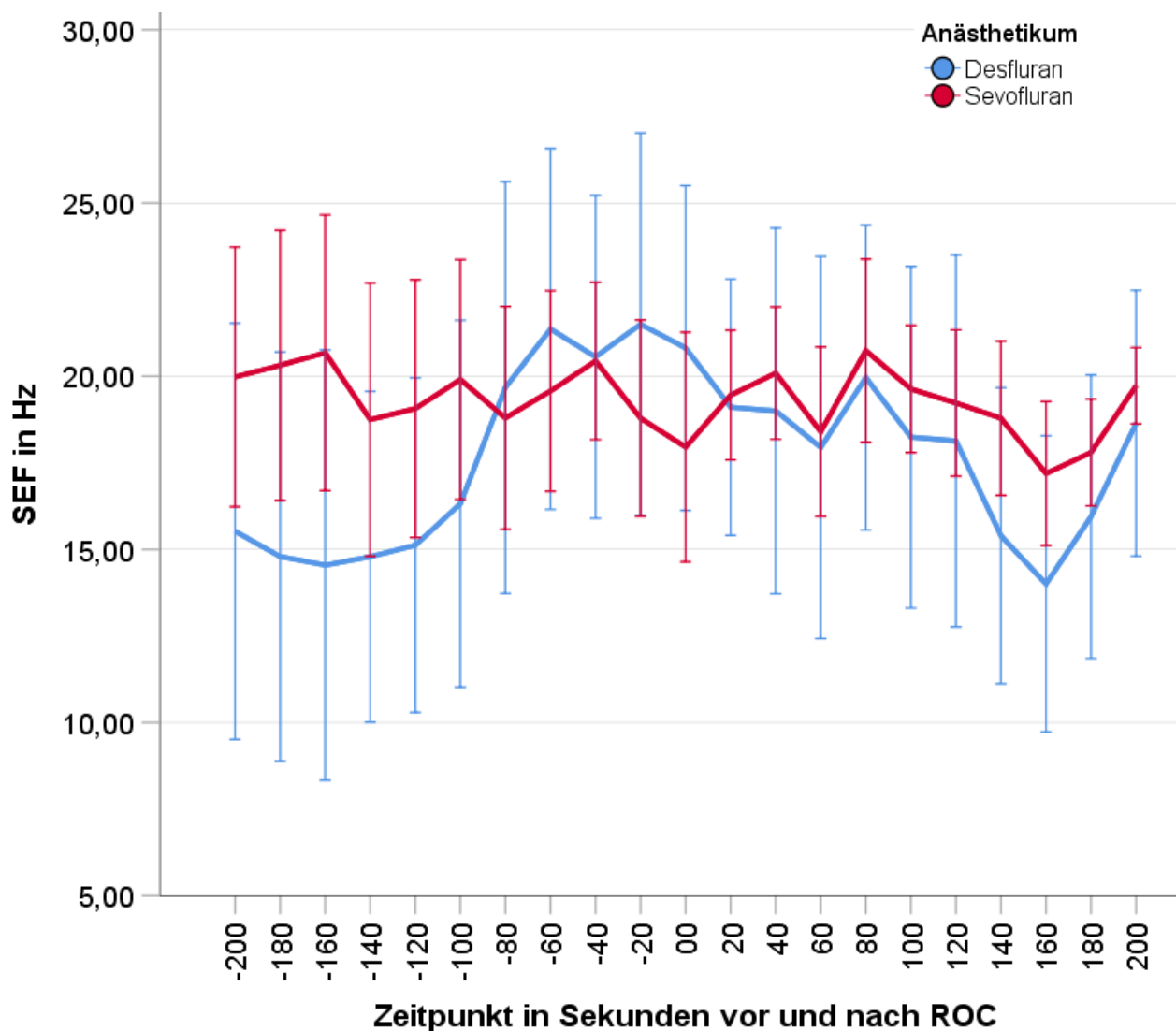


Abbildung 11: Verlauf der SEF in Hz bei ROC in Abhängigkeit des verwendeten Anästhetikums. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der spektralen Eckfrequenz zwischen den Medikamenten Desfluran und Sevofluran.

Ebenfalls keinen Einfluss auf die gemessene SEF vor sowie nach ROC schienen Geschlecht und Alter der Patientinnen und Patienten zu haben. Auch hier war zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation zu beobachten.

3.5.3 Verlauf des PSI bei Regain of Consciousness

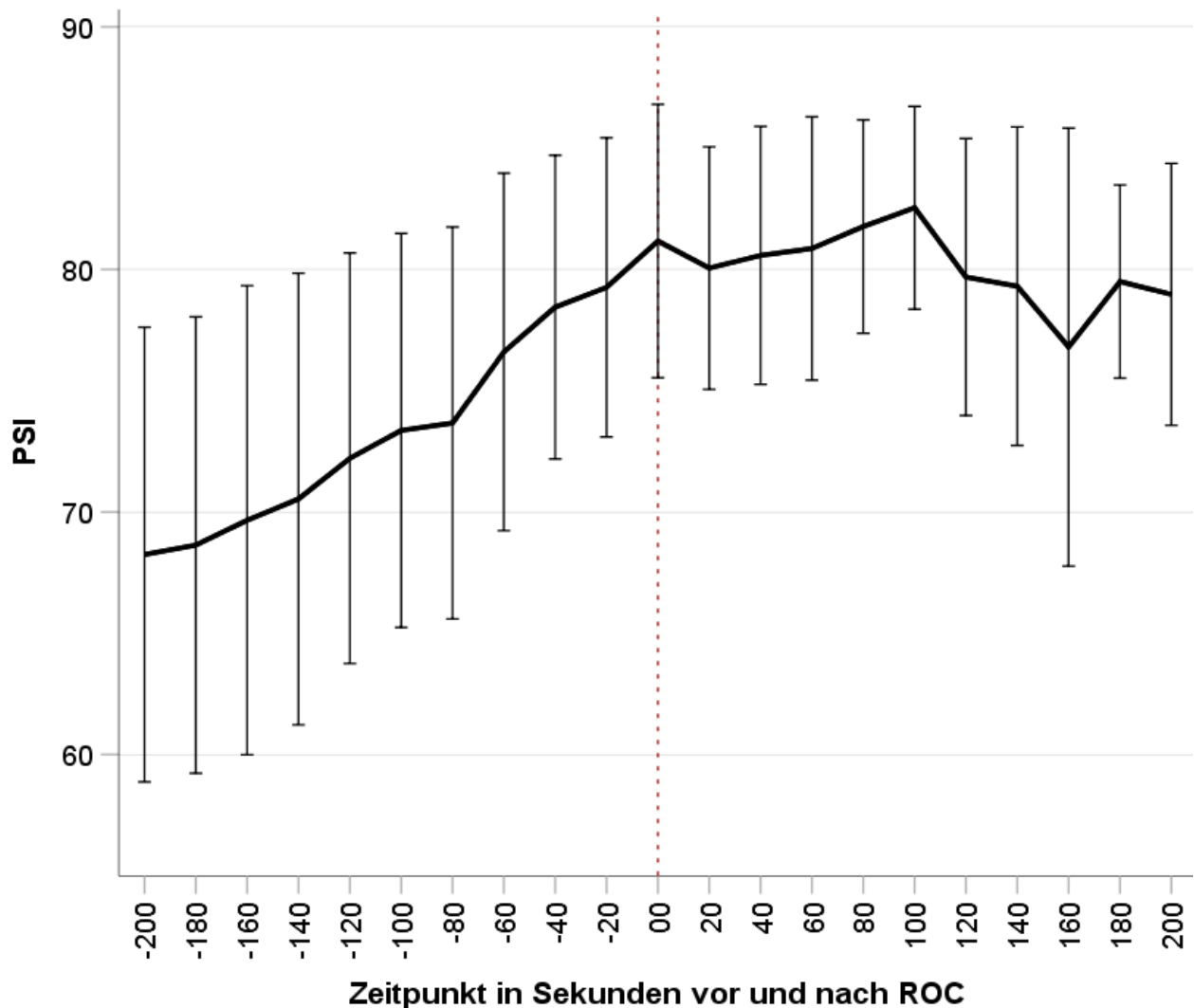


Abbildung 12: Verlauf des PSI bei ROC. Darstellung von Mittelwert und 95% Konfidenzintervall. Es zeigte sich ein gradueller Anstieg des PSI, jedoch ohne Nachweis spezifischer Auffälligkeiten bei Wiedererlangen des Bewusstseins (Zeitpunkt hervorgehoben durch gestrichelte, mittige Linie).

Zeitpunkt	Mittelwert	SD
ROC -200	68,25	23,21
ROC -180	68,89	22,37
ROC -160	69,60	22,95
ROC -140	70,39	22,11
ROC -120	72,22	20,95
ROC -100	73,36	20,11
ROC -80	73,79	19,19
ROC -60	75,59	18,24
ROC -40	78,45	15,50
ROC -20	79,26	15,26
ROC 0	79,93	13,17
ROC +20	80,10	8,30
ROC +40	80,56	8,82
ROC +60	80,85	8,46
ROC +80	81,66	6,40
ROC +100	82,43	6,08
ROC +120	79,82	6,56
ROC +140	79,36	7,55
ROC +160	76,76	7,60
ROC +180	79,46	2,15
ROC +200	79,08	2,90

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichung des PSI 200 Sekunden vor bis 200 Sekunden nach ROC. Zeitpunkte in Sekunden, Mittelwerte und Standardabweichung in Hz. Der Zeitpunkt des Wiedererlangens des Bewusstseins ist hervorgehoben.

Der Verlauf des PSI bei ROC ist in *Abbildung 12* dargestellt. Die Höhe des PSI veränderte sich generell in Abhängigkeit des Messzeitpunkts signifikant ($\chi^2(20) = 45,764$; $p = 0,001$). Signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Zeitpunkten konnten jedoch lediglich bei Anstieg des PSI um durchschnittlich 14,2 von ROC -200 bis ROC +100 ($p = 0,002$ nach Bonferroni-Korrektur) und bei Abfall um durchschnittlich 5,7 von ROC +100 bis ROC +160 ($p = 0,005$ nach Bonferroni-Korrektur) gefunden werden, wobei bei letzterem kein klinisches Korrelat beobachtet wurde. Zwischen allen anderen Zeitpunkten gab es keine signifikanten Unterschiede des PSI. Ebenso wie bei der SEF zeigte sich beim PSI keine Auffälligkeit zum Zeitpunkt ROC 0. Analog zum PSI bei LOC war bei Betrachtung des PSI bei ROC tendenziell ein

kontinuierlicher Anstieg zu beobachten. Der PSI erreichte im Schnitt ein Maximum 100 Sekunden nach klinischem ROC bei 82,4 (SD +/- 6,1). Bei ROC 0 betrug dieser Wert schon 79,9 (SD +/- 13,2). Dabei war auch hier die beobachtete Spannbreite erheblich: Der niedrigste beobachtete PSI lag bei 44, der höchste bei 96. Mittelwerte und Standardabweichungen zu jedem der Zeitpunkte sind in *Tabelle 6* aufgeführt.

4 Diskussion

Die wichtigste Entdeckung dieser Arbeit ist das deutliche Minimum, welches die SEF zeitgleich mit dem klinischen Ausbleiben des Augenlidreflexes erreicht. Der Verlauf zeigte vor und nach Bewusstseinsverlust ein charakteristisches Muster von Abfall und anschließendem Anstieg der SEF, welches bei der Feststellung des LOC von Nutzen sein könnte.

4.1 Mögliche Einflüsse auf die Ergebnisse

4.1.1 Zeitpunkt der Propofol-Gabe

Die Daten der SEF müssen im Kontext des klinischen Geschehens betrachtet werden. Während der Zeitpunkt des LOC für die Vergleichbarkeit der Daten bei allen Patientinnen und Patienten dem Zeitpunkt 0 entspricht, treten beeinflussende Ereignisse, wie der Beginn der Propofol-Gabe und der Beginn der Intubation, innerhalb eines Zeitfensters auf, und nicht zu einem exakten Zeitpunkt. So ist 200 Sekunden vor LOC noch bei keiner der untersuchten Personen mit der Einleitung begonnen worden. Der erfasste Mittelwert entspricht also tatsächlich dem Wert in unmediziertem Zustand, sodass hier von einem „Baseline“-Wert ausgegangen werden kann. In dem nun folgenden Zeitfenster bis 40 Sekunden vor LOC 0 ist unterschiedlich vielen Patientinnen und Patienten Propofol bereits verabreicht worden (vgl. grün markierter Bereich in *Abbildung 13*).

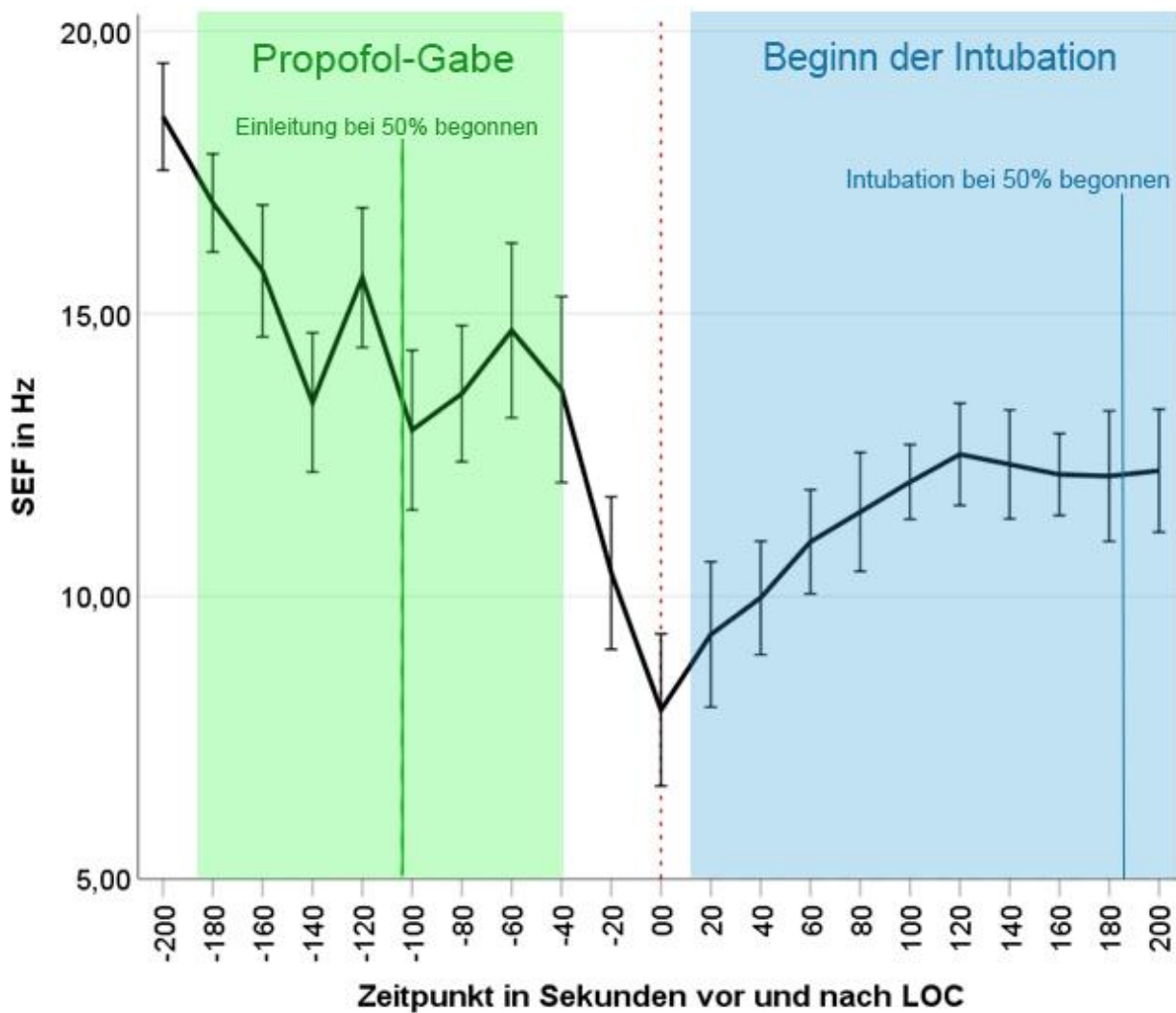


Abbildung 13: Verlauf der SEF bei LOC mit Markierungen zum Ablauf der Einleitung. Dargestellt sind die möglichen Einflussfaktoren ‚Zeitpunkt der Propofol-Gabe‘ sowie ‚Zeitpunkt der Intubation‘. Wie hier verdeutlicht, erreichte die spektrale Eckfrequenz ihr deutliches Minimum bei Bewusstseinsverlust (hervorgehoben durch gestrichelte, mittige Linie) unabhängig von beiden möglichen Einflussfaktoren.

Die erfassten SEF-Werte geben also eine Zusammenschau aus sowohl medizierten als auch unmedizierten Zuständen wider, wobei mit Fortschreiten der Zeit, die Zahl der begonnenen Einleitungen zunahm. Erst 40 Sekunden vor klinischem LOC war die Einleitung bei allen Patientinnen und Patienten erfolgt. Die erfassten SEF-Werte für LOC -40 und LOC -20 geben somit für alle Messungen den Zustand nach erfolgter Propofol-Gabe an. Da jeder Mensch unterschiedlich schnell auf die Verabreichung von Propofol reagiert und außerdem im Rahmen der Einleitung eine individuell angepasste Dosis erhielt, ließ sich diese Übergangszone nicht vermeiden.

4.1.2 Zeitpunkt der Intubation

Ebenfalls von vielen Faktoren abhängig ist der Zeitpunkt, zu welchem mit der Intubation begonnen werden kann. Da die Intubation eine sehr schmerzhaft Manipulation entgegen aller natürlichen Schutzreflexe darstellt, ist es nicht ausgeschlossen, dass diese Manipulation auch an narkotisierten Patientinnen und Patienten nicht spurlos vorübergeht, sondern sich vielmehr auch im EEG durch eine Frequenzerhöhung niederschlägt. Der Schmerzreiz könnte eine vorübergehende Aktivierung und somit Erhöhung der SEF verursachen, welche den Verlauf der SEF beeinflussen würde. Zu welchem Zeitpunkt die Intubation begonnen wurde, unterschied sich von Fall zu Fall stark. Die früheste Intubation wurde 16 Sekunden nach LOC 0 begonnen, nach 186 Sekunden war die Intubation bei 50% der Patientinnen und Patienten begonnen worden. In diesem Zeitraum nimmt die Frequenz der mittleren SEF fast kontinuierlich zu (vgl. blau markierter Bereich in *Abbildung 13*).

Untersucht man die Studienpopulation als zwei individuelle Gruppen in Abhängigkeit des Intubationszeitpunktes, ist man in der Lage, den Verlauf der SEF ohne den potentiellen Einfluss der Intubation darzustellen.

Wie in *Abbildung 8* in Abschnitt 3.4.4 gezeigt: Die beiden Gruppen unterscheiden sich nur zu einem der zehn betrachteten Zeitpunkte nach LOC 0 signifikant. Hierbei muss außerdem bedacht werden, dass nur ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten schon zu diesem Zeitpunkt intubiert wurde und sich die Gruppengrößen daher voneinander unterscheiden. Falls sich die Intubation in der EEG-Ableitung niederschlägt, konnte in dieser Untersuchung kein relevanter Einfluss auf den Verlauf der SEF beobachtet werden.

4.1.3 Klinische Feststellung von Loss of Consciousness

Bei den meisten untersuchten EEG-Ableitungen stimmte der Zeitpunkt des klinisch beobachteten LOC mit dem Auftreten der niedrigsten SEF-Werte überein. Vereinzelt Patientinnen und Patienten wiesen jedoch schon vorher oder erst nachher niedrigere

SEF-Werte als zum Zeitpunkt LOC 0 auf (vgl. Abschnitt 3.4.3). Diese Beobachtung könnte implizieren, dass die klinische Überprüfung des Bewusstseinszustandes anhand des Augenlidreflexes nicht gänzlich verlässlich ist und der tatsächliche Moment des LOC schon vor oder aber erst nach Ausfall dieses Reflexes eintritt. Da der Augenlidreflex zumindest in Anteilen ein nozizeptiver Reflex ist, könnte ein Einflussfaktor die zusätzliche Gabe von Fentanyl bzw. Remifentanyl sein.¹⁷ Zu dem Einfluss von Opioiden, speziell Fentanyl, gibt es zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige Untersuchungen – mit unterschiedlichsten Ergebnissen. Während Cruccu et al. eine Reduktion des Blinkreflexes um bis zu 71% nach der Gabe von Fentanyl beschrieben,¹⁷ beobachteten Romaniello et al. eine Reduktion des Reflexes um 25,3% nach Injektion von Fentanyl.⁴¹ Dauthier et al. fanden 1981, sowie auch Marin et al. in der neueren Untersuchung von 2015, jedoch keinerlei Hinweise auf den Einfluss von Fentanyl auf den Blinkreflex.^{42 43}

Sollte Fentanyl auch nur einen geringen Einfluss auf den Augenlidreflex haben, so könnte dies eine Erklärung für die Fälle sein, in denen der Reflex ausfiel, bevor im EEG die niedrigste SEF beobachtet wurde (vgl. *Abbildung 7* in Abschnitt 3.4.3). Da Fentanyl vor Propofol verabreicht wurde, könnte es den Ausfall des Reflexes früher initiiert und somit zu einer verfrühten Feststellung des LOC geführt haben.

4.2 SEF versus PSI

Betrachtet man die Werte der SEF sowie des PSI im Zeitfenster um LOC, so wird klar, dass beide Parameter nur im Verlauf beurteilt werden können. Während die SEF bei Bewusstseinsverlust einen deutlichen Tiefpunkt erreichte, begann der PSI zu diesem Zeitpunkt gerade erst abzufallen (siehe *Abbildung 14*). Einzelne Werte helfen ohne Bezugspunkte bei keiner der beiden Angaben weiter - dafür unterscheiden sie sich zu sehr von Mensch zu Mensch. Der PSI soll aufzeigen, dass die Narkose nach Beginn der Einleitung fast kontinuierlich tiefer wird. Ab welchem Moment jedoch der Bewusstseinsverlust eintritt, ist nicht zu erkennen. Anhand der SEF hingegen lässt sich nicht notwendigerweise die Narkosetiefe ableiten. Vielmehr zeigten sich hier die Veränderungen im Rahmen des Übergangs von einem Bewusstseinszustand in den

anderen. Die Werte der SEF stiegen im Anschluss an LOC 0 wieder an – ohne, dass die Patientinnen und Patienten wieder aus der Narkose erwachten.

Die Ergebnisse bei ROC sind für beide Parameter vergleichbar wenig aussagekräftig (vgl. *Abbildung 15*). Die Werte des PSI beginnen schon sehr viel früher wieder kontinuierlich zu steigen, als erst in den hier betrachteten 200 Sekunden vor ROC. Wie schon bei LOC, zeigt sich hier ein langsamer Übergang von einem Bewusstseinszustand in den anderen, nicht jedoch der exakte Moment. Weder SEF noch PSI geben zu dieser Frage Aufschluss.

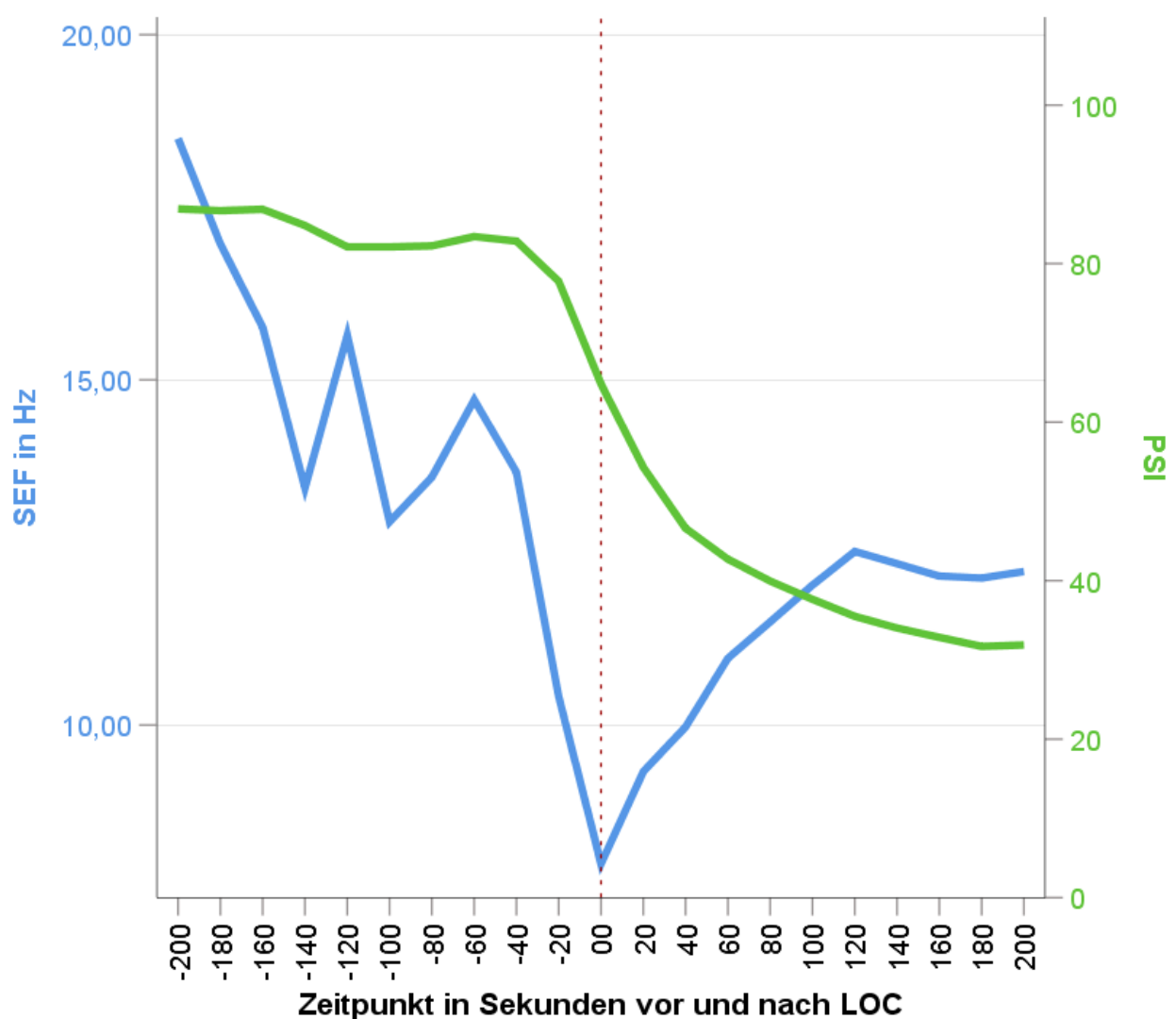


Abbildung 14: Darstellung von SEF (in Hz, blaue Linie) und PSI (grüne Linie) im Verlauf bei LOC. Die spektrale Eckfrequenz ist dem PSI in der Feststellung des Zeitpunktes des Bewusstseinsverlustes (hervorgehoben durch gestrichelte, mittige Linie) deutlich überlegen.

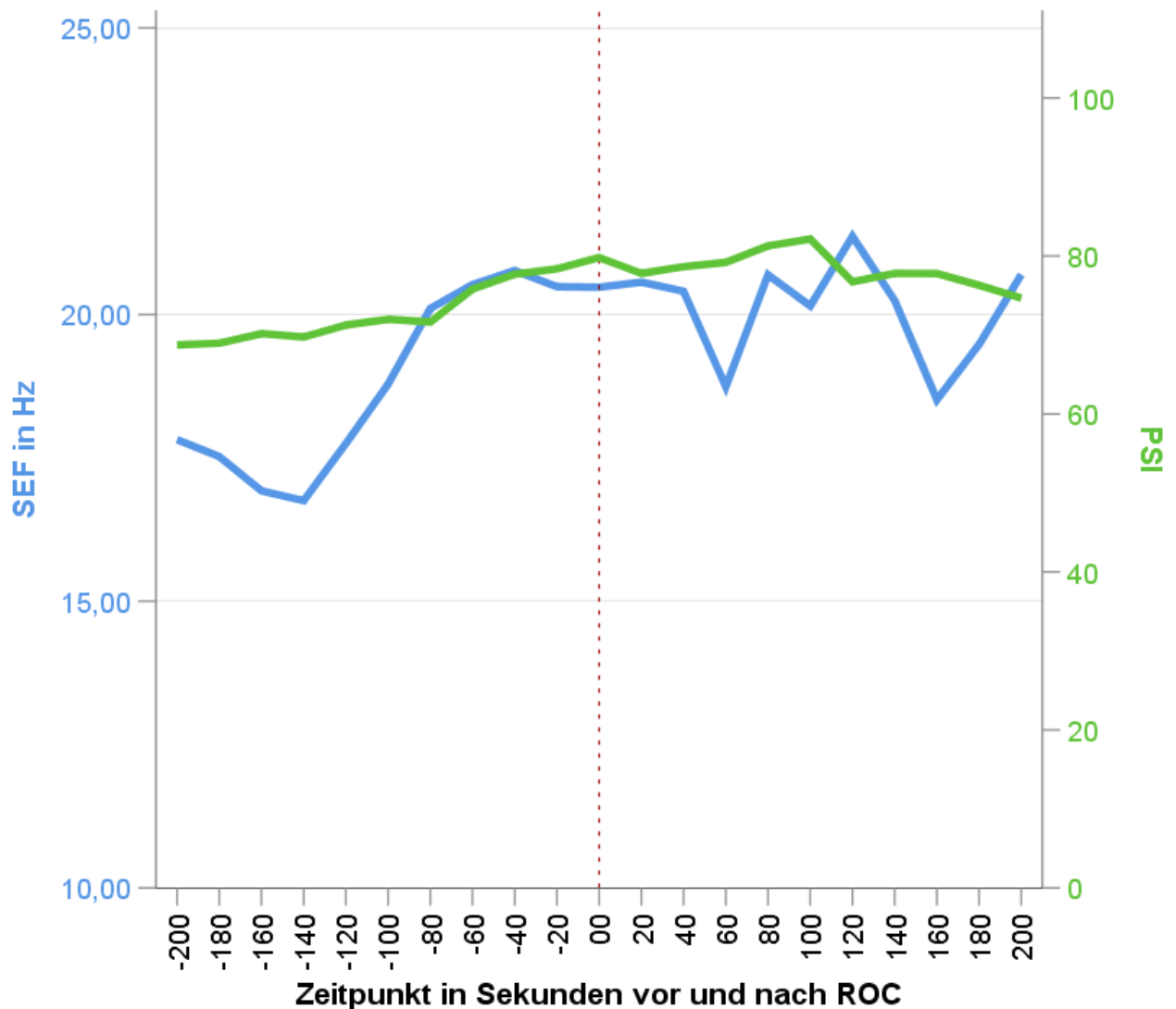


Abbildung 15: Darstellung von SEF (in Hz, blaue Linie) und PSI (grüne Linie) im Verlauf bei ROC. Keiner der beiden Parameter zeigt Auffälligkeiten bei Wiedererlangen des Bewusstseins (Zeitpunkt hervorgehoben durch gestrichelte, mittige Linie).

4.3 Vergleich der Daten mit anderen Studien

4.3.1 Loss of Consciousness

Das Ziel, spezifische Signaturen von LOC und ROC durch Propofol im EEG nachzuweisen, verfolgten im Jahr 2013 auch Purdon et al.³⁷ Zu diesem Zweck leiteten sie die EEGs von 10 gesunden Probanden ab, wobei ein hochauflösendes 64-Kanal-EEG verwendet wurde, welches dem hier verwendeten 4-Kanal EEG bei Weitem überlegen, jedoch im klinischen Alltag nicht praktikabel einsetzbar ist. Über

einen Zeitraum von 2 Stunden wurde die Propofol-Gabe zunächst schrittweise erhöht und im Anschluss nach und nach reduziert, sodass die Probanden einer sehr langsamen Anästhesieeinleitung sowie Ausleitung unterzogen wurden. Der exakte Moment von LOC wurde klinisch durch die korrekte Reaktion auf verschiedene auditive Stimuli (Wörter, Namen der Probanden sowie Klick-Geräusche) bestimmt. Dabei war LOC definiert als der erste Moment, in welchem die Antwortwahrscheinlichkeit für verbale Stimuli unter 5% lag und für mindestens 5 Minuten so blieb. Purdon et al. konnten zeigen, dass im Rahmen der Einleitung, während der 30 Minuten vor LOC sowohl die gamma- als auch beta-Power signifikant anstieg und, auch während die Probanden bewusstlos waren, erhöht blieb. Ab dem Zeitpunkt des LOC stieg dann die Power der alpha- und niederfrequenten Frequenzen signifikant an. Dabei kam es zu einem Shift der alpha-Frequenzbänder von okzipital nach frontal.³⁷ Diese frontale alpha-Band Aktivierung entspricht dem, in der vorliegenden Arbeit beobachteten, erneuten Anstieg der SEF nach LOC. Während der Einleitung nahm die von Purdon et al. untersuchte mittlere Frequenz über einen durchschnittlichen Zeitraum von 23,9 Minuten etwa um die Hälfte von 23,1 Hz auf 12,0 Hz ab. Im Rahmen der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Einleitungsphase konnte ein ähnlicher Frequenzabfall beobachtet werden. Während Purdon et al. die Frequenz jedoch lediglich im Verlauf der Narkoseeinleitung sowie im Vergleich mit der im Anschluss erreichten stabilen Phase der Bewusstlosigkeit analysierten, konnte in der vorliegenden Arbeit der Frequenzabfall sekundengenau untersucht werden. Eine Abnahme der mittleren SEF etwa um die Hälfte von 16,15 Hz auf 7,93 Hz, wurde hier über einen Zeitraum von 200 Sekunden beobachtet; der Zeitpunkt von LOC konnte im Rahmen dieser Arbeit in einem Zeitfenster bis auf 20 Sekunden genau angegeben werden (vgl. Abschnitt 3.4.1).

Zetterlund et al. untersuchten 2016 die Eignung des BIS zur Feststellung des Bewusstseinsverlusts.³⁵ Sie verglichen dafür die Werte des BIS mit einem klassischem 4-Kanal-EEG im Rahmen der Allgemeinanästhesie von 35 Patientinnen und Patienten, wobei LOC anhand des Verlusts des Blink-Reflexes definiert war. Zum Zeitpunkt des klinischen LOC konnten sie keine Korrelation zwischen BIS-Werten und EEG feststellen und zweifelten daher die Verlässlichkeit des BIS bei der Bestimmung von LOC an.³⁵ Auch in der vorliegenden Arbeit war der verwendete Index (hier PSI

anstelle von BIS) nicht in der Lage, LOC verlässlich anzuzeigen. Es ist daher davon auszugehen, dass die Unfähigkeit der Bestimmung des Bewusstseinsverlusts ein generelles Problem von berechneten Indices darstellt.

4.3.2 Regain of Consciousness

Dass das Erwachen aus einer Narkose nicht bloß die Umkehrung der bei LOC ablaufenden Vorgänge darstellt, ist heutzutage weitgehend anerkannt. Kelz et al. konnten im Tiermodell zeigen, dass Orexin-Neurone eine wichtige Rolle bei Erwachen aus der Narkose spielen, nicht jedoch bei Bewusstseinsverlust.¹⁸ Mäuse mit inhibiertem Orexin-System konnten bei Bewusstseinsverlust (hier definiert als Verlust des Aufrichtreflexes („righting reflex“)) nicht von Mäusen mit intaktem Orexin-System unterschieden werden. Beide Gruppen zeigten sowohl unter Verwendung von Isofluran und Desfluran ähnliche Übergänge von Bewusstsein zu Anästhesie. Deutliche Unterschiede zeigten sich jedoch bei Narkoseausleitung: solche Mäuse mit inhibiertem Orexinsystem brauchten 50% länger bis zum Erwachen aus der Narkose als Wild-Typ Kontroll-Mäuse. ROC wird somit nicht ausschließlich über die Aktivität der gleichen Neurone vermittelt wie LOC.¹⁸

Kelz et al. zeigten außerdem, dass die Gabe von Isofluran und Desfluran bei Mäusen mit intaktem Orexin-System zu einer Reduktion der Expression des Proteins c-Fos führt (Isofluran: Reduktion um 30%; Desfluran: Reduktion um 50%), welches für die Wachheits-vermittelnde Wirkung der Orexin-Neurone zuständig ist.¹⁸ Je nach verwendetem Anästhetikum könnte die Aufwach-Phase nach Beendigung der Anästhesie daher zusätzlich unterschiedlich beeinflusst werden und die Darstellung von ROC anhand des gleichen einzelnen Parameters wie bei LOC im EEG so erschwert sein

Schmidt et al. untersuchten 2005 unter anderem die SEF zu verschiedenen Zeitpunkten der Anästhesie während elektiven Operationen. Dabei betrachteten sie auch den Zeitpunkt „first reaction“ (nicht näher definiert) im Vergleich zu „steady state anesthetic condition“, wobei sich letzteres auf den Zustand nach Anästhesieeinleitung, jedoch noch vor OP-Beginn bzw. Hautschnitt bezog. Hierbei

fanden sie keinen signifikanten Unterschied in der SEF ($p = 0,06$).³⁶ Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit handelte es sich jedoch nicht um eine sekundengenaue Auswertung der Daten, sondern lediglich um den Vergleich verschiedener Momentaufnahmen. Nichtsdestotrotz zeigt die fehlende Signifikanz selbst bei diesen weit auseinander liegenden Zeitpunkten, so wie auch die fehlende Signifikanz im Rahmen der sekundengenaue Auswertung von ROC in der vorliegenden Arbeit, die Komplexität der zugrunde liegenden Vorgänge bei Erwachsenen aus der Narkose.

Im Rahmen der in 4.3.1 genannten Untersuchung durch Purdon et al. wurden auch die EEG-Muster bei ROC analysiert.³⁷ ROC war dabei definiert als der erste Moment, zu welchem die Antwortwahrscheinlichkeit für verbale Stimuli über 95% lag und für mindestens 5 Minuten so blieb. Im Rahmen der Narkoseausleitung und nach dem Moment des ROC beschrieben Purdon et al. die gleichen Veränderungen wie bei LOC (siehe oben), nur in umgekehrter Reihenfolge. Diese Beobachtungen bezogen sich jedoch lediglich auf das Erwachen aus einer Propofol-Narkose, ohne die Verwendung von volatilen Anästhetika.³⁷ Die beschriebene Beobachtung konnte in der vorliegenden Arbeit bei lediglich frontaler EEG-Ableitung und Einsatz von Desfluran bzw. Sevofluran nicht reproduziert werden.

Eine weitere mögliche Erklärung für das Fehlen eines charakteristischen Musters der SEF in der hier untersuchten frontalen Ableitung geben Flores et al.⁴⁴ Sie untersuchten 2017 die EEG-Muster bei Ratten unter Propofol-Narkose, wobei der Bewusstseinszustand der Tiere anhand des Fehlens bzw. Vorhandenseins von Bewegung („loss and recovery of movement“) und dem Aufrichtreflex („righting reflex“) eingeschätzt wurde. Sie beschrieben eine Zerstreuung der thalamokortikalen Synchronisation im Rahmen des Erwachens aus der Bewusstlosigkeit, welche sich vor allem in den neuronalen Schichten 5 und 6 des frontalen Kortex des Großhirns auch auf die, in der vorliegenden Arbeit untersuchte, frontale EEG-Ableitung auswirken könnte.⁴⁴ Diese, als „boot-up“ Sequenz bezeichnete Phase stimme dabei mit Veränderungen überein, die in Untersuchungen mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) im Rahmen von ROC nach Anästhesie bei Menschen beobachtet wurden,⁴⁴ sodass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das menschliche Gehirn naheliegt. Des Weiteren beobachteten Flores et al. eine Wiederherstellung der Aktivität in den Neuronen der präfrontal-mediodorsal-

thalamischen Verschaltung, noch bevor „recovery of movement“ eingetreten war. Dies könnte auf ein wiedererlangtes Bewusstsein bei gleichzeitig noch eingeschränkter senso-motorischen Funktion hindeuten,⁴⁴ was die korrekte klinische Einschätzung des Bewusstseinszustandes deutlich erschweren und damit eine mögliche Ungenauigkeit des erfassten Moment des ROC in Teilen erklären würde. Auch hier ist jedoch zu beachten, dass lediglich Propofol-Narkosen untersucht wurden.

4.4 Bedeutung der Ergebnisse für die Medizin

Die Notwendigkeit, den Bewusstseinszustand verlässlich einschätzen zu können, ergibt sich für Anästhesistinnen und Anästhesisten aus dem rein pragmatischen Grund, dass das Bewusstsein der Patientinnen und Patienten vor Beginn der Operation ausgeschaltet und im Anschluss wieder hergestellt werden muss.³ Dass der Zeitpunkt des Bewusstseinsverlusts anhand der SEF in der frontalen EEG-Ableitung festgestellt werden könnte, ist ein Schritt in Richtung der optimalen Nutzung der schon vorhandenen Technik – ohne sich dabei auf undurchsichtige Algorithmen verlassen zu müssen. Die SEF wird von den im Standardmonitoring eingesetzten Geräten automatisch mit angegeben und gibt einen leicht zu erfassenden Überblick über die Hirnströme der Patientinnen und Patienten. Die Ergebnisse zeigen, dass die Betrachtung der SEF zur Feststellung des exakten Moments des LOC dem PSI überlegen ist. Dabei scheint es geringe Einflüsse von Alter und Geschlecht und Dosis der verabreichten Medikamente auf die SEF zu geben, welche bei der Interpretation der Werte möglicherweise berücksichtigt werden müssen. Abgesehen davon implizieren die Ergebnisse dieser Untersuchung jedoch eine recht universelle Einsetzbarkeit und weitestgehend Unabhängigkeit von den zur Anästhesieeinleitung verwendeten Medikamenten.

In Hinblick auf den Moment des ROC zeigt diese Arbeit den weiteren Forschungsbedarf im Bereich der EEG-Analyse auf. Weder der herkömmliche PSI, noch die Betrachtung der SEF können verlässlich den genauen Moment anzeigen, zu dem die untersuchte Person das Bewusstsein wiedererlangt. Vor allem die komplexen

und noch nicht abschließend erforschten physiologischen Vorgänge, die auf neuronaler Ebene zum Erwachen nach einer Narkose führen, legen nahe, dass sich die Darstellung von ROC anhand eines einzelnen Parameters als schwierig gestalten wird.

4.5 Schwächen der verwendeten Methoden

Durch die Durchführung der Studie im klinischen Alltag, wurde eine sehr heterogene Studienpopulation untersucht. Es handelte sich nicht um gesunde Probanden, sondern vielmehr um erkrankte Patientinnen und Patienten, welche alle eine unterschiedliche Grundkonstitution sowie verschiedenste Vorerkrankungen mitbrachten und die Vergleichbarkeit damit einschränkten. Die Tendenzen in Richtung Korrelationen der SEF-Werte mit Alter und Geschlecht, sollten daher als Anlass genommen werden, in einer homogeneren Studienpopulation erneut untersucht zu werden.

Im Rahmen der Einleitung sowie der Aufrechterhaltung der Narkose, konnte auf Grund der Studienpopulation nicht nach einem vorgegebenen Protokoll vorgegangen werden. Die Zeitpunkte der Verabreichungen sowie die Dosierungen der Medikamente unterschieden sich von Fall zu Fall und mussten individuell an die Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten angepasst werden.

Das Ableiten von Hirnströmen im EEG ist bekanntermaßen eine sehr störungsanfällige Untersuchung.⁴⁵ Da es eine nichtinvasive Maßnahme darstellt, liegen Haut, Muskeln und Knochen zwischen den oberflächlichen EEG-Elektroden und dem Gehirn. Vor allem die elektrischen Signale der Bewegungen von Augen- und Stirnmuskulatur können zu enormen Artefakten in der EEG-Aufzeichnung führen. Während der Anästhesie sind diese Bewegungen auf ein Minimum reduziert, doch während Ein- und Ausleitung können sie nicht gänzlich verhindert werden. Dies führt dazu, dass während dieser Zeit die SEF-Werte nicht korrekt oder gar nicht erfasst werden. Artefakt-lastige Passagen konnten zwar in den Aufzeichnungen manuell identifiziert werden, sodass nur störungsfreie Werte in die spätere Analyse miteinbezogen wurden, jedoch waren dadurch nicht zu jedem Zeitpunkt von allen

EEG-Ableitungen Werte vorhanden und mussten nachträglich ergänzt werden, sodass Fehlerbalken bzw. Konfidenzintervalle möglicherweise zu gering geschätzt wurden. Dieser Umstand dürfte auch einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse der Analyse von ROC gehabt haben. Durch die Bewegungen der Patientinnen und Patienten, welche im Rahmen der Ausleitung durchaus erwünscht sind (Aufforderung, die Augen zu öffnen, etc.), ist eine Artefakt-freie EEG-Aufzeichnung während des Erwachens aus der Narkose nahezu unmöglich gewesen.

4.6 Schlussfolgerung

Die korrekte und verlässliche Einschätzung des Bewusstseinszustands von Patientinnen und Patienten ist essenziell in der adäquaten Versorgung dieser im Rahmen der Vorbereitung und Durchführung von Operationen. Neben den traditionellen klinischen Anhaltspunkten für den Bewusstseinszustand, konnten zusätzlich entwickelte, auf den frontalen EEG-Ableitungen basierende Indices nicht die erhoffte Sicherheit in Bezug auf die Einschätzung des Bewusstseinszustandes geben. Die Untersuchung der SEF als alternativen, leicht zu erfassenden Wert, der Aufschluss über die vorliegenden Frequenzen der Hirnströme gibt, konnte zeigen, dass der Moment des LOC im Verlauf der SEF wiederzufinden und so exakter darzustellen ist. Dies ist mit dem sonst im klinischen Alltag verwendeten PSI nicht möglich. Der mögliche Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Werte der SEF, für welchen in dieser Arbeit Anzeichen gefunden werden konnten, sollte in einer weiterführenden Studie an gesunden Probandinnen und Probanden untersucht werden.

Die Darstellung des Moments des Bewusstseinsverlusts im frontalen 4-Kanal-EEG eröffnet neue Möglichkeiten zur exakteren Einschätzung des Zustandes der Patientinnen und Patienten, bevor die Intubation und damit invasive Maßnahmen begonnen werden. Des Weiteren ergibt sich aus den hier beobachteten Verläufen die Überlegung, ob objektivierbare EEG-Messungen zur Feststellung von LOC möglicherweise geeigneter sind, als die herkömmliche Überprüfung des Augenlidreflexes.

In Bezug auf ROC kann die SEF keine neuen Erkenntnisse bringen. Es konnte festgestellt werden, dass die Werte nicht von der Entscheidung für Desfluran oder Sevofluran beeinflusst werden, es war jedoch in keiner der beiden Gruppen möglich den Zeitpunkt von ROC im EEG darzustellen. Hier ist weitere Forschung notwendig, um die Veränderung des Bewusstseinsstatus nach Beendigung der Anästhesie verlässlich und objektiv darzustellen.

4.7 Ausblick

Die im Rahmen dieser Arbeit erlangten Erkenntnisse zur Darstellung des Bewusstseinsverlusts im EEG können zur Entwicklung einer Software genutzt werden, welche Anästhesistinnen und Anästhesisten bei der Einleitung der Narkose unterstützt. So könnte der Bewusstseinsverlust der Patientinnen und Patienten in Zukunft objektiver und zuverlässiger definiert werden.

Zu diesem Zweck wurde beim Deutschen Patent- und Markenamt ein Patent mit der Bezeichnung „Verfahren und Vorrichtung zur Bereitstellung eines Parameters, der auf einen Bewusstseinsverlust eines Patienten unter Narkose hinweist“ angemeldet, welches auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit beruht. Dieses wird unter dem Aktenzeichen 10 2018 110 275.5 geführt.

5 Abkürzungsverzeichnis

ACH.....	<i>Allgemeinchirurgie</i>
BIS	<i>Bispektral-Index</i>
CCM.....	<i>Charité Campus Mitte</i>
CRF.....	<i>Case Report Form</i>
CVK.....	<i>Charité Virchow-Klinikum</i>
Diff.....	<i>Differenz</i>
EEG.....	<i>Elektroenzephalogramm</i>
EMG	<i>elektromyographische Aktivität</i>
etc.	<i>et cetera</i>
FFT.....	<i>Fast Fourier Transformation</i>
fMRT	<i>funktionelle Magnetresonanztomographie</i>
GABA.....	<i>γ-Aminobuttersäure</i>
ggf	<i>gegebenenfalls</i>
GYN	<i>gynäkologische Chirurgie</i>
Hz.....	<i>Hertz</i>
kgKG	<i>Kilogramm Körpergewicht</i>
kΩ.....	<i>Kiloohm</i>
LOC.....	<i>loss of consciousness</i>
mg.....	<i>milligramm</i>
MKG	<i>Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie</i>
MMSE	<i>Mini Mental Status Examination</i>
N.....	<i>Anzahl</i>
o.ä.	<i>oder ähnliches</i>
OP.....	<i>Operation</i>
PSI	<i>Patient State Index</i>
p-Wert	<i>Signifikanzwert</i>
ROC	<i>regain of consciousness</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SEF	<i>spektrale Eckfrequenz</i>
TIVA	<i>totale intravenöse Anästhesie</i>

u.a. *und andere*
UCH *Orthopädie und Unfallchirurgie*
vgl..... *vergleiche*
vs.....*versus*
z.B. *zum Beispiel*
µg *Mikrogramm*

6 Literaturverzeichnis

1. Bibliographisches Institut. Duden: Deutsches Universalwörterbuch ; das umfassende Bedeutungswörterbuch der deutschen Gegenwartssprache. Duden, Berlin 2015.
2. Oxford dictionary of English. Acolada GmbH, Nürnberg 2007.
3. Alkire MT, Miller J. General anesthesia and the neural correlates of consciousness. *Prog Brain Res* 2005; 150:229–244.
4. Steriade M. The GABAergic reticular nucleus: A preferential target of corticothalamic projections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:3625–3627.
5. Ries CR, Puil E. Mechanism of anesthesia revealed by shunting actions of isoflurane on thalamocortical neurons. *J Neurophysiol* 1999; 81:1795–1801.
6. Llinás RR, Steriade M. Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *J Neurophysiol* 2006; 95:3297–3308.
7. Franks NP. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9:370–386.
8. Am Schulte Esch J, ed. Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie ; ... 217 Tabellen, 3rd ed. Stuttgart: Thieme 2007.
9. Eckle V-S, Hucklenbruch C, Todorovic SM. Was wissen wir über Narkosemechanismen?: Bewusstlosigkeit, Bewegungslosigkeit und Amnesie. *Anaesthesist* 2009; 58:1144–1149.
10. Li Y, Wu Y, Li R, Wang C, Jia N, Zhao C, Wen A, Xiong L. Propofol Regulates the Surface Expression of GABAA Receptors: Implications in Synaptic Inhibition. *Anesth Analg* 2015; 121:1176–1183.
11. Song X-x, Yu B-w. Anesthetic effects of propofol in the healthy human brain: functional imaging evidence. *J Anesth* 2015; 29:279–288.
12. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science* 2008; 322:876–880.
13. Radovanovic D, Radovanovic Z. Awareness during general anaesthesia-- implications of explicit intraoperative recall. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15:1085–1089.

14. Evans JM, Davies WL. Monitoring anaesthesia. *Clinics in Anesthesia* 1984;243–262.
15. Wilhelm W, ed. *Überwachung der Narkosetiefe: Grundlagen und klinische Praxis*, 2nd ed. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag 2006.
16. Mourisse J, Lerou J, Zwarts M, Booij L. Electromyographic assessment of blink reflexes correlates with a clinical scale of depth of sedation/anaesthesia and BIS during propofol administration. *ACTA Anaesthesiologica Scandinavica* 2004; 48:1174–1179.
17. Cruccu G, Ferracuti S, Leardi MG, Fabbri A, Manfredi M. Nociceptive quality of the orbicularis oculi reflexes as evaluated by distinct opiate- and benzodiazepine-induced changes in man. *Brain Res* 1991; 556:209–217.
18. Kelz MB, Sun Y, Chen J, Cheng Meng Q, Moore JT, Veasey SC, Dixon S, Thornton M, Funato H, Yanagisawa M. An essential role for orexins in emergence from general anesthesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:1309–1314.
19. Keppeler P, Krämer M, Scholz L, Vater J, ed. *Basics Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie*, 2nd ed. München: Elsevier, Urban & Fischer 2011.
20. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv f. Psychiatrie* 1929; 87:527–570.
21. Gibbs FA, Gibbs LE, Lennox WG. Effects on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med.* 1937.
22. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD003843.
23. Shepherd J, Jones J, Frampton G, Bryant J, Baxter L, Cooper K. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of depth of anaesthesia monitoring (E-Entropy, Bispectral Index and Narcotrend): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013; 17:1–264.
24. Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of

- postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2013; 110 Suppl 1:i98-105.
25. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral Analysis Measures Sedation and Memory Effects of Propofol, Midazolam, Isoflurane, and Alfentanil in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 1997:836–847.
 26. Schuller PJ, Newell S, Strickland PA, Barry JJ. Response of bispectral index to neuromuscular block in awake volunteers. *Br J Anaesth* 2015; 115 Suppl 1:i95-i103.
 27. Koht A, Sloan TB, Toleikis JR, ed. *Monitoring the Nervous System for Anesthesiologists and Other Health Care Professionals*, 2nd ed. Cham: Springer International Publishing 2017.
 28. Caputo TD, Ramsay MAE, Rossmann JA, Beach MM, Griffiths GR, Meyrat B, Barnes JB, Kerns DG, Crump B, Bookatz B, Ezzo P. Evaluation of the SEDline to improve the safety and efficiency of conscious sedation. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2011; 24:200–204.
 29. Weber F, Gruber M, Taeger K. The correlation of the Narcotrend Index and classical electroencephalographic parameters with endtidal desflurane concentrations and hemodynamic parameters in different age groups. *Paediatr Anaesth* 2005; 15:378–384.
 30. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology* 2015; 123:937–960.
 31. Cooley JW, Tukey JW. An Algorithm for the Machine Calculation of Complex Fourier Series. *American Mathematical Society* 1965:297–301.
 32. Zschocke S, Hansen H-C, ed. *Klinische Elektroenzephalographie* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2012.
 33. Rampil IJ. A primer for EEG Signal Processing in Anesthesia. *Anesthesiology* 1998:980–1002.
 34. Khan MS, Zetterlund E-L, Green H, Oscarsson A, Zackrisson A-L, Svanborg E, Lindholm M-L, Persson H, Eintrei C. Pharmacogenetics, plasma concentrations, clinical signs and EEG during propofol treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014; 115:565–570.

35. Zetterlund E-L, Green H, Oscarsson A, Vikingsson S, Vrethem M, Lindholm M-L, Eintrei C. Determination of loss of consciousness: a comparison of clinical assessment, bispectral index and electroencephalogram: An observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2016.
36. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Lanckenau G, Hellstern A, Hipp C, Am Schulte Esch J. SNAP index and Bispectral index during different states of propofol/remifentanyl anaesthesia. *Anaesthesia* 2005; 60:228–234.
37. Purdon PL, Pierce ET, Mukamel EA, Prerau MJ, Walsh JL, Wong KFK, Salazar-Gomez AF, Harrell PG, Sampson AL, Cimenser A, Ching S, Kopell NJ, Tavares-Stoeckel C, Habeeb K, Merhar R, Brown EN. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110:1142-1151.
38. Jasper HH. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1958; 10:370–375.
39. Am Esch JS, Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C, et al., ed. *Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* ; 232 Tabellen, 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; Thieme 2011.
40. Pisani MA, Murphy TE, van Ness PH, Araujo KLB, Inouye SK. Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med* 2007; 167:1629–1634.
41. Romaniello A, Valls-Sole J, Iannetti GD, Truini A, Manfredi M, Cruccu G. Nociceptive quality of the laser-evoked blink reflex in humans. *J Neurophysiol* 2002; 87:1386–1394.
42. Dauthier C, Gaudy JH, Bonnet P. Etude comparee du diazepam et du fentanyl sur les seuils du reflexe de clignement chez l'homme normal eveille (etude preliminaire). *Ann Anesthesiol Fr* 1981; 22:317–321.
43. Marin JCA, Gantenbein AR, Paemeleire K, Kaube H, Goadsby PJ. Nociception-specific blink reflex: pharmacology in healthy volunteers. *J Headache Pain* 2015; 16:87.

44. Flores FJ, Hartnack KE, Fath AB, Kim S-E, Wilson MA, Brown EN, Purdon PL. Thalamocortical synchronization during induction and emergence from propofol-induced unconsciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114:E6660-E6668.
45. Liu Q, Chen Y-F, Fan S-Z, Abbod MF, Shieh J-S. Improved spectrum analysis in EEG for measure of depth of anesthesia based on phase-rectified signal averaging. *Physiol Meas* 2017; 38:116–138.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ablauf der Patientenrekrutierung im Rahmen der BioCog-Studie. CCM = Charité Campus Mitte; CVK = Charité Virchow Klinikum	27
Abbildung 2: Boxplot-Darstellung des Lebensalters in Jahren, getrennt nach Geschlecht. Darstellung von Median, oberem und unterem Quartil, oberem und unterem Whisker, sowie Ausreißern	28
Abbildung 3: Boxplot-Darstellung der verabreichten Fentanyl-Dosis, getrennt nach Geschlecht. Darstellung von Median, oberem und unterem Quartil, oberem und unterem Whisker, sowie Ausreißern	30
Abbildung 4: Boxplot-Darstellung der verabreichten Propofol-Dosis, getrennt nach Geschlecht. Darstellung von Median, oberem und unterem Quartil, oberem und unterem Whisker	31
Abbildung 5: Übersicht über die verwendeten Narkosemittel	32
Abbildung 6: Verlauf der SEF bei LOC, Darstellung von Mittelwert sowie 95% Konfidenzintervall.....	33
Abbildung 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten je Zeitpunkt (in Sekunden vor und nach LOC) der jeweils tatsächlich niedrigsten SEF	36
Abbildung 8: Verlauf der SEF in Abhängigkeit des Intubationszeitpunktes. Darstellung von Mittelwert und 95% Konfidenzintervall	37
Abbildung 9: Verlauf des PSI bei LOC. Darstellung von Mittelwert und 95% Konfidenzintervall.....	38
Abbildung 10: Verlauf der SEF bei ROC. Darstellung von Mittelwert und 95% Konfidenzintervall.....	40
Abbildung 11: Verlauf der SEF in Hz bei ROC in Abhängigkeit des verwendeten Anästhetikums.....	42
Abbildung 12: Verlauf des PSI bei ROC. Darstellung von Mittelwert und 95% Konfidenzintervall.....	43
Abbildung 13: Verlauf der SEF bei LOC mit Markierungen zum Ablauf der Einleitung	46
Abbildung 14: Darstellung von SEF (in Hz) und PSI im Verlauf bei LOC.....	49
Abbildung 15: Darstellung von SEF (in Hz) und PSI im Verlauf bei ROC	50

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika	29
Tabelle 2: Mittelwerte und SD der SEF 200 Sekunden vor bis 200 Sekunden nach LOC. Zeitpunkte in Sekunden, Mittelwerte und SD in Hz	34
Tabelle 3: Unterschiede zwischen LOC 0 und den entsprechenden Zeitpunkten LOC -200 bis LOC +200. Signifikante p-Werte sind mit * gekennzeichnet. Diff. = mittlere Differenz in Hz zwischen den jeweiligen Zeitpunkten.	35
Tabelle 4: Mittelwerte und SD des PSI 200 Sekunden vor bis 200 Sekunden nach LOC. Zeitpunkte in Sekunden, Mittelwerte und SD in Hz	39
Tabelle 5: Mittelwerte und SD der SEF 200 Sekunden vor bis 200 Sekunden nach ROC. Zeitpunkte in Sekunden, Mittelwerte und SD in Hz.....	41
Tabelle 6: Mittelwerte und SD des PSI 200 Sekunden vor bis 200 Sekunden nach ROC. Zeitpunkte in Sekunden, Mittelwerte und SD in Hz.....	44

9 Anhang

Tabelle A 1: Unterschiede der SEF zwischen den einzelnen Zeitpunkten bei LOC. Diff. = mittlere Differenz in Hz. Signifikante Werte sind **hervorgehoben**

	LOC -200		LOC -180		LOC -160		LOC -140	
	Diff.	p =	Diff.	p =	Diff.	p =	Diff.	p =
LOC -180	1,53	1,000						
LOC -160	2,73	0,005	1,21	1,000				
LOC -140	5,06	<0,001	3,53	0,003	2,33	0,022		
LOC -120	2,85	0,097	1,32	1,000	0,12	1,000	2,21	0,250
LOC -100	5,55	<0,001	4,02	0,001	2,82	0,002	0,49	1,000
LOC -80	4,91	<0,001	3,38	0,007	2,17	0,137	0,16	1,000
LOC -60	3,79	0,011	2,26	1,000	1,05	1,000	1,28	1,000
LOC -40	4,83	0,001	3,30	0,100	2,10	1,000	0,23	1,000
LOC -20	8,08	<0,001	6,56	<0,001	5,35	<0,001	3,02	0,010
LOC 0	10,51	<0,001	8,98	<0,001	7,77	<0,001	5,45	<0,001
LOC +20	9,17	<0,001	7,64	<0,001	6,44	<0,001	4,11	<0,001
LOC +40	8,52	<0,001	6,99	<0,001	5,79	<0,001	3,46	0,004
LOC +60	7,53	<0,001	6,00	<0,001	4,80	<0,001	2,47	0,515
LOC +80	7,00	<0,001	5,47	<0,001	4,27	<0,001	1,94	1,000
LOC +100	6,47	<0,001	4,94	<0,001	3,74	<0,001	1,41	1,000
LOC +120	5,98	<0,001	4,45	<0,001	3,25	0,011	0,92	1,000
LOC +140	6,16	<0,001	4,63	<0,001	3,43	0,007	1,10	1,000
LOC +160	6,34	<0,001	4,81	<0,001	3,60	<0,001	1,28	1,000
LOC +180	6,37	<0,001	4,84	<0,001	3,63	0,002	1,31	1,000
LOC +200	6,27	<0,001	4,74	<0,001	3,54	0,008	1,21	1,000

	LOC -120		LOC -100		LOC -80		LOC -60	
	Diff.	p =	Diff.	p =	Diff.	p =	Diff.	p =
LOC -100	2,70	0,068						
LOC -80	2,05	1,000	0,65	1,000				
LOC -60	0,93	1,000	1,77	1,000	1,12	1,000		
LOC -40	1,98	1,000	0,72	1,000	0,07	1,000	1,05	1,000
LOC -20	5,23	<0,001	2,53	0,292	3,18	0,006	4,30	0,006
LOC 0	7,65	<0,001	4,95	<0,001	5,60	<0,001	6,72	<0,001
LOC +20	6,32	<0,001	3,62	0,003	4,26	<0,001	5,38	<0,001
LOC +40	5,67	<0,001	2,97	0,025	3,62	<0,001	4,74	<0,001
LOC +60	4,68	0,001	1,98	1,000	2,62	0,151	3,74	0,016
LOC +80	4,15	0,003	1,45	1,000	2,10	1,000	3,22	0,234
LOC +100	3,62	0,003	0,92	1,000	1,56	1,000	2,68	0,229
LOC +120	3,13	0,036	0,43	1,000	1,08	1,000	2,20	1,000
LOC +140	3,31	0,026	0,61	1,000	1,25	1,000	2,37	0,748
LOC +160	3,49	0,002	0,79	1,000	1,43	1,000	2,55	0,195
LOC +180	3,52	0,045	0,82	1,000	1,46	1,000	2,58	0,333
LOC +200	3,42	0,093	0,72	1,000	1,37	1,000	2,49	0,712

	LOC -40		LOC -20		LOC 0		LOC +20	
	Diff.	p =	Diff.	p =	Diff.	p =	Diff.	p =
LOC -20	3,25	0,058						
LOC 0	5,67	<0,001	2,42	0,018				
LOC +20	4,34	<0,001	1,09	1,000	1,34	1,000		
LOC +40	3,69	0,001	0,44	1,000	1,98	0,047	0,65	1,000
LOC +60	2,70	0,478	0,56	1,000	2,98	0,029	1,64	1,000
LOC +80	2,17	1,000	1,08	1,000	3,51	0,018	2,17	1,000
LOC +100	1,64	1,000	1,62	1,000	4,04	<0,001	2,70	0,007
LOC +120	1,15	1,000	2,10	1,000	4,53	<0,001	3,19	0,011
LOC +140	1,33	1,000	1,93	1,000	4,35	<0,001	3,01	0,014
LOC +160	1,51	1,000	1,75	1,000	4,17	<0,001	2,83	0,034
LOC +180	1,53	1,000	1,72	1,000	4,14	<0,001	2,80	0,058
LOC +200	1,44	1,000	1,81	1,000	4,23	<0,001	2,90	0,017

	LOC +40		LOC +60		LOC +80		LOC +100	
	Diff.	p =	Diff.	p =	Diff.	p =	Diff.	p =
LOC +60	0,99	1,000						
LOC +80	1,52	0,738	0,53	1,000				
LOC +100	2,05	0,004	1,06	0,377	0,53	1,000		
LOC +120	2,54	0,004	1,55	0,546	1,02	1,000	0,49	1,000
LOC +140	2,36	0,001	1,37	0,505	0,84	1,000	0,31	1,000
LOC +160	2,19	0,002	1,19	1,000	0,66	1,000	0,13	1,000
LOC +180	2,16	0,010	1,16	1,000	0,63	1,000	0,10	1,000
LOC +200	2,25	0,002	1,26	0,134	0,73	1,000	0,20	1,000

	LOC +120		LOC +140		LOC +160		LOC +180	
	Diff.	p =	Diff.	p =	Diff.	p =	Diff.	p =
LOC +140	0,18	1,000						
LOC +160	0,36	1,000	0,18	1,000				
LOC +180	0,39	1,000	0,21	1,000	0,03	1,000		
LOC +200	0,29	1,000	0,11	1,000	0,07	1,000	0,10	1,000

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Rebecca Elsner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Loss und Regain of Consciousness im EEG: Die spektrale Eckfrequenz als Indikator für perioperative Bewusstseinsveränderungen bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahre* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung

Zum Zeitpunkt der Eröffnung des Promotionsverfahrens sind aus der vorliegenden Arbeit keine Publikationen hervorgegangen.

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Rovituso, D., Duffy, C., Schroeter, M., Kaiser, C., Kleinschnitz, C., Bayas, A., Elsner, R., Kürten, S. (2015): **The brain antigen-specific B cell response correlates with glatiramer acetate responsiveness in relapsing-remitting multiple sclerosis patients**; in: Nature Scientific Reports 5, Article number: 14265

In Gedenken an meine Mutter Claudia Elsner.