

Bispektral-Index: Nutzen für die Intensivmedizin

G. Fraser und R. Riker

Department of Critical Care Maine Medical Center, Portland, Maine, USA

Einleitung

Die ausgeglichene Befindlichkeit des Patienten ist ein wichtiges Anliegen der Intensivmedizin, das gerade hier, aber oft schwer zu verwirklichen ist. Bei bis zu 74% der Patienten kommt es während der intensivmedizinischen Behandlung (Intensive Care Unit, ICU) zu Phasen der Agitiertheit, die in 46% hochgradig ist, und annähernd 90% aller ICU-Patienten erhalten Sedativa oder Analgetika (1, 2). Eine naheliegende Vorgehensweise wäre die intensivere und häufigere Sedierung von ICU-Patienten, aber aus den verfügbaren Daten ist zu schließen, daß schon jetzt infolge von Übersedierung bei einem hohen Prozentsatz dieser Patienten die Entwöhnung von der maschinellen Beatmung verzögert und der Aufenthalt auf der Intensivstation verlängert wird. Hinzu kommen durch Übersedierung bedingte Probleme bei der Durchführung diverser Tests (3). Dies alles erhöht noch über die Ausgaben für Sedativa von schätzungsweise einer Milliarde US-\$ pro Jahr hinaus die erschreckend hohen finanziellen Belastungen des amerikanischen Gesundheitssystems (3).

Klinisch stellt sich das Dilemma, dem Patienten, der darauf angewiesen ist, eine adäquate Sedierung/Analgesiedierung zu sichern, ohne dadurch seine Verlegung aus der Intensivstation zu verzögern. Neuere Untersuchungen zeigen, daß Protokolle unter Einsatz validierter, verlässlicher Scoring-Systeme zur subjektiven Zustandsbeurteilung das Befinden des Patienten und die Prognose verbessern und zugleich die Behandlungsaufwendungen reduzieren können (3, 4). Von zentraler Bedeutung ist dabei die gezielte Titration der Sedierung/Analgesiedierung anhand eindeutig definierter Ziele und Verhaltensmuster. Bei Patienten, die wach und zur Mitarbeit fähig sind, kann dies mit Hilfe subjektiver Skalen zur Beurteilung von Schmerzintensität und Sedierungstiefe geschehen. Bei Patienten in kritischem Zustand, die unter tiefer Sedierung oder neuromuskulärer Blockade stehen, sind solche subjektiven Skalen wahrscheinlich nur von geringem Nutzen. Ein objektiver Parameter der Sedierungstiefe wäre besonders nützlich, um Über- oder Untersedierung zu vermeiden (5). Im folgenden wird über die Erfahrungen mit der Nutzung des Bispektral-Index (BIS) in der Intensivmedizin berichtet.

Nutzung des BIS-Parameters in der Intensivmedizin

BIS-Monitore, die für die intraoperative Überwachung der Narkosetiefe entwickelt wurden, erfassen das elektroenzephalographische (EEG) Rohsignal und generieren aus bestimmten Charakteristika dieses Signals einen Zahlenwert zwischen 0 (isoelektrisches EEG) und 100 (maximaler Wachwert). Eingehende Untersuchungen zeigten, daß sich unter OP-Bedingungen dieser Indexwert umgekehrt proportional zur hypnotischen Wirkung von Isofluran, Desfluran, Sevofluran, Propofol und Midazolam verhält, bei einem bestimmten BIS-Wert kann also von einer bestimmten Wirkung ausgegangen werden (6, 7). In der Intensivmedizin sind bei der Nutzung des BIS-Parameters zusätzliche Aspekte zu berücksichtigen, beispielsweise Funktionsstörungen der Organe (einschließlich des Gehirns), hämodynamische Instabilität, langfristige Analgesie und Sedierung, Veränderungen der Pharmakokinetik und -dynamik sowie die Auswirkungen der – wenn auch zunehmend seltener praktizierten – neuromuskulären Blockade.

Bisher liegen die Ergebnisse von vier Studien des BIS-Einsatzes in der Intensivmedizin vor (8 - 11), in einer dieser Studien wurde das BIS-Verfahren im ICU-Umfeld validiert (10). *De Deyne* (8) untersuchte bei 18 chirurgischen ICU-Patienten, bei denen eine Sedierung bis zur Nicht-Ansprechbarkeit erforderlich war, kontinuierlich über zwei Stunden die BIS-Werte. Obwohl bei allen Patienten ein Ramsay-Score von 6 ermittelt worden war, lagen die BIS-Scores zwischen 15 und 65. Dies läßt annehmen, daß subjektive Skalen, deren Funktionieren von der Mitarbeit des Patienten abhängt, und die klinische Untersuchung bei sehr tiefer Sedierung keine verlässlichen Aussagen zur Sedierungstiefe ermöglichen. Außerdem läßt sich mit dem BIS – aufgrund seines hochspezifischen, auf dem EEG basierenden Algorithmus – wahrscheinlich bei diesen Patienten besser die Sedierungstiefe stratifizieren. *Simmons* (9) wertete bei 63 intensivmedizinisch behandelten Beatmungs-Patienten mit unterschiedlichem Sedierungsbedarf die Ergebnisse des BIS (Version 3.0) bzw. der Sedation Agitation Scale (SAS) (auch als Riker Sedation Agitation Scale bezeichnet) aus (12). Obwohl die Untersuchung nicht auf einen Vergleich dieser beiden Beurteilungsparameter ausgelegt war, fand sich eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$). Bei den tief sedierten Patienten (SAS = 1 oder 2) lag der durchschnittliche BIS mit 66 unter dem Durchschnittswert von 78 der weniger stark sedierten Patienten ($p = 0,01$). Die Stimulation durch die Untersuchung mit Hilfe der Riker-SAS führte zu

einem Anstieg der BIS-Werte. Wie diese reaktive BIS-Veränderung in das Untersuchungsergebnis einzubeziehen ist, konnte zwar nicht endgültig geklärt werden, aber die beste Korrelation mit der subjektiven Beurteilung war anscheinend gegeben, wenn ein Mittelwert aus den BIS-Scores in Ruhe bzw. bei Stimulation gebildet wurde. Bei 39 Patienten in der Aufwachphase aus der Narkose nach einem herzchirurgischen Eingriff und anschließender kurzzeitiger Sedierung in der Intensivstation beobachtete *Riker* (10) serielle Veränderungen des BIS (Version 3.2) während des Aufwachens und Extubierens sowie eine signifikante Übereinstimmung der BIS- und SAS-Ergebnisse ($r = 0,61$; $p < 0,001$). In dieser Studie wurde außerdem bei einer kleinen Anzahl von Patienten ein potentieller Artefakt-Anstieg des BIS in Zusammenhang mit dem Elektromyogramm-Signal (EMG) festgestellt. Der BIS lag bei tiefer Sedierung (SAS = 1) im Bereich von 40 bis 90.

Walder (11) untersuchte prospektiv die BIS-Ergebnisse (Version 3.0) bei 14 Patienten in der Aufwachphase nach elektiver Bypass-Operation. Wenn "Ausreißerwerte" unberücksichtigt blieben, zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) der mittleren BIS-Werte von Patienten mit einem Ramsay-Score von 6 (bewußtlose Sedierung, BIS = 74) bzw. Patienten mit einem Ramsay-Score von 4 (wache Sedierung, BIS = 83). Wie in den anderen Studien zeigten die BIS-Werte während tiefer Sedierung (Ramsay-Score = 6) eine breite Streuung zwischen 51 und 94.

In allen vier Untersuchungen des BIS in der Intensivmedizin wurden zur Erzielung von Sedierung und Analgesie parenteral Opioide + Benzodiazepine verabreicht, in drei Studien wurde Propofol gegeben (9 - 11). Die Korrelation von subjektiver Beurteilung und den BIS-Werten bestätigte sich in allen Studien, die diese Fragestellung untersuchten. Bei Patienten dagegen, die nicht mehr ansprechbar waren, fand sich ein breiter Streubereich der BIS-Werte. Diese breite Streuung der BIS-Scores im oberen Bereich (> 70) könnte durch EMG-Artefakte oder andere elektrische Interferenzen (die sich im Display des BIS-Monitors leicht aufzeigen lassen) bedingt gewesen sein, denn hochfrequente Aktivität wird als "Wach-EEG" interpretiert und führt dadurch zu einem höheren BIS-Wert. Die ersten Versionen der BIS-Software (vor Version 3.2) waren möglicherweise anfälliger gegenüber EMG-Interferenzen. Die fortlaufenden Softwareverbesserungen tragen dem Rechnung. Abweichungen zwischen dem BIS-Wert und dem mit Hilfe subjektiver Skalen erhobenen Befund zeigen, daß subjektive Tools wie die Ramsay- oder die Riker-Skala wahrscheinlich keine Abgrenzung der verschiedenen Grade von Nichtansprechbarkeit ermöglichen, was den direkten Vergleich mit BIS-Werten erschwert. Beispielsweise verringert sich ab dem Einsetzen der Sedierung nach und nach der SAS-Score bis auf 1, und der Ramsay-Score steigt bis auf 6 an (Nichtansprechbarkeit). Die BIS-Werte nehmen in diesem Bereich ebenfalls ab. Wenn die Dosierung der Sedierung weiter erhöht wird, sinken die BIS-Werte weiter, bis ein isoelektrisches EEG vorliegt, während die subjektiven

Scores jetzt unverändert bleiben, da der Patient ja nicht ansprechbar ist. Eine andere mögliche Ursache für Abweichungen zwischen dem BIS-Wert und dem Ergebnis der Beurteilung mit Hilfe subjektiver Skalen könnte die mit einer Enzephalopathie einhergehende EEG-Verlangsamung sein. Im BIS-Algorithmus wird dies auch dann, wenn der Patient durchaus noch wach ist, als "Sedierungs-EEG" interpretiert. Häufigkeit und Stellenwert dieser Konstellation und ihre klinische Relevanz konnten noch nicht geklärt werden. Aus den bisher nur in Form eines Abstracts vorliegenden Ergebnissen einer Studie in einem kleinen Patientenkollektiv wäre jedoch zu schließen, daß bei ungefähr 7% der Patienten mit Enzephalopathie die BIS-Werte niedriger sein könnten als erwartet.

Praktische Hinweise für die Nutzung des BIS in der klinischen Intensivmedizin

Da bisher, wie durch eine ausreichende Zahl methodisch sauberer Studien belegt, noch keine bestimmte Vorgehensweise als optimal gelten kann, sind die klinische Erfahrung und die verfügbaren Berichte die Grundlagen des Einsatzes dieses neuen Verfahrens. Denkbare klinische Anwendungsmöglichkeiten des BIS in der Intensivmedizin sind beispielsweise die Überwachung der Sedierungstiefe bei neuromuskulärer Blockade bzw. bei sehr tiefer Sedierung, beim Barbiturat-Koma und bei (schmerzhaften) diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen.

Beurteilung der Sedierungstiefe während der neuromuskulären Blockade

Während einer neuromuskulären Blockade kann die Analgosedierung nur dann anhand herkömmlicher subjektiver Skalen beurteilt werden, wenn die neuromuskulären Blocker intermittierend verabreicht werden oder ihre Infusion für einige Zeit unterbrochen wird. Mehrere Studien belegen, daß viele ICU-Patienten die neuromuskuläre Blockade bewußt erleben. Dies verdeutlicht, daß einer so wichtigen Komponente der Patientenversorgung mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden muß. *Simmons* (9) stellte bei Patienten unter intermittierender neuromuskulärer Blockade, die auf einem SAS-Score von 1,5 (Median) sediert waren, einen durchschnittlichen BIS-Score von 68 fest. Ob und inwieweit sich die Patienten an die neuromuskuläre Blockade erinnerten, wurde nicht untersucht. Bei Patienten, die nicht unter neuromuskulärer Blockade standen, aber auf einem SAS-Wert von 1 oder 2 (nicht wach) sediert waren, beobachtete *Simmons* BIS-Werte im Bereich von 60 bis 72. *Kaplan* (5) überwachte die Sedierungstiefe bei chirurgischen ICU-Patienten, die eine neuromuskuläre Blockade benötigten. Der BIS-Zielscore war 70 - 80. In diesem BIS-Bereich reduzierten sich die Fälle, in denen die Patienten unangenehme Erinnerungen hatten, von 18% auf 4% ($p < 0,05$). Daß 4% der Patienten bei einem BIS-Score von 70 - 80 noch unangenehme

Klinische Anästhesie

Erinnerungen hatten, spricht dafür, daß niedrigere BIS-Werte besser sein könnten. Auf der Grundlage dieser Beobachtungen in der Intensivmedizin (die durch eine Vielzahl von Daten beim Einsatz im OP bekräftigt werden) schlagen wir bei Patienten unter neuromuskulärer Blockade einen BIS-Bereich von 50-70 vor. Dies muß allerdings noch eingehender untersucht werden.

Beurteilung des Grads der tiefen Sedierung

Wenn eine sehr tiefe Sedierung erforderlich ist (beispielsweise während komplexer Beatmung), sind Tools wie die Ramsay- oder Riker-SAS ungeeignet für die Beurteilung der Befindlichkeit. Auch durch eine subjektive klinische Untersuchung läßt sich der Grad der tiefen Sedierung nicht beurteilen. Mit dem BIS-Score jedoch können individuelle Unterschiede der sehr tiefen Sedierung sogar dann erfaßt werden, wenn diese Patienten alle dieselben subjektiven Skalenwerte aufweisen (Riker-SAS = 1, Abb. 1) (14). Die Beobachtung, daß ICU-Patienten häufig verzögert aus der Sedierung erwachen, könnte z.B. durch besonders tief sedierte Patienten verursacht sein (3). Wenn eine wirksame Überwachung möglich ist, kann die Sedierung besser gesteuert werden, wodurch sich solche Verzögerungen vermeiden lassen. Wenn die Beatmung durch motorische Unruhe des Patienten oder durch die respiratorische Anstrengung gestört wird, führen wir bei unseren intensivmedizinischen Patienten, die bei einem BIS-Wert < 40 nicht mehr ansprechbar sind, aber lieber eine neuromuskuläre Blockade durch, als die Sedierung weiter zu vertiefen (14).

Beurteilung der Sedierungstiefe unter Behandlung mit Barbituraten wegen Hirndruck

Wenn Hirndrucksymptome intensivmedizinischer Patienten nicht auf Ventrikeldrainage und osmolare/diuretische Therapie ansprechen, werden häufig Barbiturate verabreicht. Zur Steuerung dieser Therapie wird eine engmaschige Kontrolle des EEG-Befundes empfohlen, und in unserer Intensivstation führen wir in solchen Fällen eine kontinuierliche BIS-Überwachung durch. In einer prospektiven Studie stellten wir fest, daß bei Titration von Pentobarbital auf ein Burst-Suppression-Muster im EEG mit entsprechend 3 - 5 Aktivitäts-Bursts pro Minute einem BIS-Bereich von 10 - 20 entsprechen (15).

Mögliche weitere Nutzungsbereiche

- Der BIS könnte geeignet sein für die Beurteilung der Weckreaktion infolge externer Noxen sowie der Erinnerung an solche Vorgänge, d.h. für die Feststellung einer unzureichenden Analgesie (16 - 18).
- Mit Hilfe der EEG-Darstellung auf dem BIS-Monitor könnten subklinische Krampfanfälle (deren Häufigkeit bei neurologischen ICU-Patienten vermutlich mehr als 20% ausmacht) identifiziert werden (19).
- Viele kritisch kranke Patienten leiden unter Schlafstörungen, die vermutlich zu der großen Häufigkeit von Agitiertheit und Delir bei diesen Patienten bei-

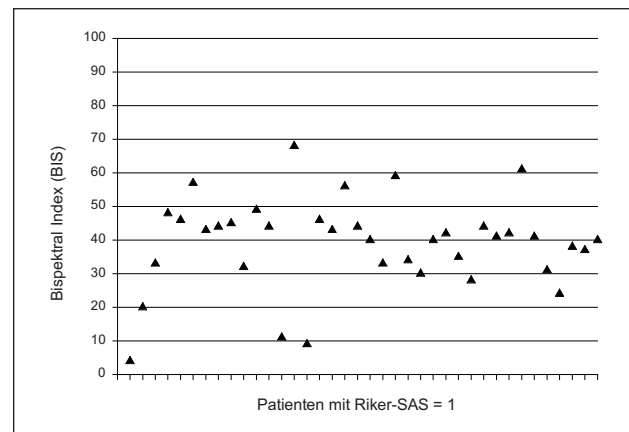


Abbildung 1: BIS-Werte konsekutiver, tief sedierter Patienten (SAS = 1) unter komplexer Beatmung (modifiziert nach (14)).

tragen. Mit Hilfe des BIS können offenbar unterschiedliche Schlafstadien differenziert werden (20). Dies könnte unsere Kenntnisse der Auswirkungen des Schlafentzugs und ihre Behandlung verbessern.

- Geschlossene Feedback-Systeme unter Einbeziehung des BIS würden die Sedierungssteuerung vereinfachen (21).

Grenzen des BIS-Verfahrens

Der BIS ist zweifellos ein vielversprechender Ansatz zur objektiven Überwachung und Steuerung der sedierenden oder hypnotischen Wirkung einer Substanz, aber kein Verfahren erbringt unter allen Umständen und bei jedem Patienten dieselben Ergebnisse. Bei Patienten mit vergleichbarem Sedierungsgrad können die BIS-Werte ganz unterschiedlich sein, und Sedativa und Analgetika wirken sich im Einzelfall unterschiedlich auf den BIS-Wert aus (7). Unklar ist, ob solche Unterschiede als Vorteil (für die Abgrenzung zwischen Sedierung und Analgesie) oder als Nachteil zu werten sind. Bei Patienten, die nicht unter neuromuskulärer Blockade stehen, kann das EMG-Signal der Skelettmuskelaktivität vor allem bei unzureichender Analgesie ein Artefakt im Sinne eines BIS-Anstiegs bewirken. In den letzten neun Jahren wurden mehrere verbesserte BIS-Softwareversionen herausgebracht, die dem Problem des EMG-Artefakts zunehmend besser Rechnung tragen sollen. Daten, die dies belegen, stehen aber noch aus.

Bei Patienten mit Stoffwechselstörungen oder Strukturveränderungen des Gehirns wurde der BIS noch nicht ausführlich getestet. Aus den ersten Berichten ist zu schließen, daß EEG-Veränderungen infolge von Erkrankungen des Zentralnervensystems (z.B. Enzephalopathie) gelegentlich zu Verfälschungen der BIS-Werte führen könnten (13). Bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen und anormalem CT-Befund können sich offenbar in Abhängigkeit von der Position der EEG-Ableitungen Veränderungen der BIS-Werte ergeben. Der BIS-Wert der stärker geschä-

digten Seite ist in der Regel niedriger (22). Andere kurze Berichte deuten darauf hin, daß elektrische Signale von Schrittmachern oder Vorrichtungen zur externen Aufwärmung offenbar vom EEG-Signal erfaßt werden und zu veränderten BIS-Werten führen.

Zusammenfassung

Eine rückhaltlose Empfehlung des Bispektral-Index oder anderer objektiver Monitoringverfahren wird erst dann möglich sein, wenn ihr Nutzen durch entsprechende Studien bei intensivmedizinischen Patienten bestätigt ist, denn ein technologisches Verfahren ist per se weder gut noch schlecht bzw. weder stets nützlich noch stets schädlich. Wir müssen herausfinden, wann es wirksam ist, wann es die Prognose verbessert bzw. ohne Nachteil für den Patienten die Behandlungskosten verringert und wie die erhobenen Daten zu interpretieren und für die Praxis zu verwenden sind. Bei tiefer Sedierung, im Barbiturat-Koma und unter neuromuskulärer Blockade gibt es nur wenige physiologische Parameter, anhand derer sich der neurologische Status oder die Sedierungstiefe beurteilen lassen. Subjektive Skalen sind nur von geringem Nutzen bei diesen Patienten, die bis an die Grenze der Anästhesie sediert sind, während Parameter, die sich aus dem EEG ableiten, in diesen Fällen sehr aussagekräftig sein könnten. Bei spezifischen Patientengruppen ist das objektive EEG-Monitoring wahrscheinlich das sinnvollste Vorgehen, wobei die Bedingungen, unter denen die Meßgenauigkeit vermindert ist, noch eingehender untersucht werden müssen. Einstweilen ist das Bispektral-EEG-Monitoring als ein Verfahren anzusehen, das uns wichtige Informationen bieten könnte, zu denen auf andere Weise bisher kein Zugang möglich ist.

Literatur

1. *Fraser GL, Prato S, Riker RR et al*: Evaluation of agitation in ICU patients: incidence, severity, and treatment in the young versus the elderly. *Pharmacotherapy* 2000; 20:75-82
2. *Dasta JF, Furhman TM, McCandles T*: Patterns of describing and administering drugs for agitation and pain in patients in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22:974-80
3. *Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB*: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471-7
4. *Brook AD, et al*. Effect of nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609-15
5. *Kaplan L, Bailey H*: Bispectral index (BIS) monitoring of ICU patients on continuous infusions of sedatives and paralytics reduces sedative drug utilization and cost. *Critical Care* 2000; 4:S110
6. *Johansen JW, Sebel PS*: Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93:1336-44
7. *Chan MTV, Gin T*: What does the bispectral EEG index monitor? *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17:146-8
8. *De Deyne C, Struys M, Decruyenaere J, Creupelandt J, Hoste E, Colardyn F*: Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med* 1998; 24:1294-8
9. *Simmons LE, Riker RR, Prato BS, Fraser GL*: Assessing sedation levels in mechanically ventilated ICU patients with the bispectral index and the sedation – agitation scale. *Crit Care Med* 1999; 27:1499-1504
10. *Riker RR, Simmons LE, Fraser GL, Wilkins ML*: Validating the Sedation – Agitation Scale with the bispectral index and visual analog scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2001; 27:853-858
11. *Walder B, Suter PM, Romand JA*: Evaluation of two processed EEG analyzers for assessment of sedation after coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Medicine* 2001; 27:107-14
12. *Riker RR, Picard JT, Fraser GL*: Prospective evaluation of the sedation agitation scale in adult ICU patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1325-9
13. *O'Connor M, Kress JP, Pohlman A, Tung A, Hall J*: Pitfalls of monitoring sedation in the ICU with the Bispectral Index. *Anesthesiology* 1998; 89:A461
14. *Riker RR, Wilkins ML, Fraser GL*: Deep sedation does not eliminate the use of neuromuscular blockade during complex ventilatory support. *Am J Resp Crit Care Medicine* 1999; 159:A86
15. *Riker RR, Wilkins ML, Fraser GL*: Titrating pentobarbital infusions for refractory intracranial hypertension using the bispectral index. *Am J Resp Crit Care Medicine* 1999; 159:A828
16. *Arbour RB*: Using the bispectral index to assess arousal response in a patient with neuromuscular blockade. *Am J Crit Care* 2000; 9:383-7
17. *Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M*: The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90:161-7
18. *Riker RR, Vijay P, Prato BS*: Patient recall after bronchoscopy corresponds to EEG monitoring (Bispectral index) but not sedative drug doses. *Am J Respir Crit Care Medicine* 1997; 155:A397
19. *Vespa PM, Nenov V, Nuwer MR*: Continuous EEG monitoring in the intensive care unit: early finding and clinical efficacy. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16:1-13
20. *Sleigh JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M*: The bispectral index: a measure of depth of sleep? *Anesth Analg* 1999; 88:659-61
21. *Spencer EM, Green JL, Willatts SM*: Continuous monitoring of depth of sedation by EEG spectral analysis in patients requiring mechanical ventilation. *Br J Anaesth* 1994; 73:649-54
22. *Riker RR, Fraser GL, Wilkins ML*: Bilateral versus unilateral EEG monitoring with the bispectral index: a comparison among adult ICU patients. *Chest* 2000; 118:95S.

Korrespondenzadresse:

Gilles L. Fraser
Department of Critical Care
Maine Medical Center
Portland, Maine
USA