

Haben wir einen Nutzen vom intraoperativen Monitoring der Narkosetiefe?

Zusammenfassung

Der Anästhesist ist für die Überwachung einer adäquaten Narkosetiefe verantwortlich. Bei einer zu flachen Narkose kann es zu intraoperativen Wachheitszuständen kommen, während eine zu tiefe Narkose im Verdacht steht, mit erhöhter postoperativer Mortalität und mit einem erhöhten Auftreten eines postoperativen Delirs vergesellschaftet zu sein. Um sich diesem Themenkreis fokussiert nähern zu können, werden die unterschiedlichen Eigenschaften der Anästhesie definiert und dem entsprechenden intraoperativen Monitoring zugeordnet. Weiter wird in diesem Beitrag der aktuelle Wissensstand zur Narkosetiefe-Überwachung diskutiert.

Summary

The anaesthesiologist is responsible for an adequate depth of anaesthesia. However, a light anaesthesia regimen may cause intraoperative awareness, whilst deep anaesthesia is suspected to increase postoperative mortality and the incidence of postoperative delirium. To target an adequate depth of anaesthesia, different qualities of anaesthesia need to be determined and the respective monitoring applied. Further, the current literature will be discussed focusing on anaesthesia and awareness, delirium and mortality.

Is it worth to monitor anaesthetic depth?

V.-S. Eckle¹ · G. Schneider²

► **Zitierweise:** Eckle V-S, Schneider G: Haben wir einen Nutzen vom intraoperativen Monitoring der Narkosetiefe? *Anästh Intensivmed* 2017;85:542-548. DOI: 10.19224/ai2017.542

Einleitung

Intraoperative Wachheitszustände (Awareness) treten mit einer Inzidenz von 0,1 bis 0,2% auf [1]. Diese Awareness kann zu posttraumatischen Belastungsstörungen führen [2]. Aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Narkosen hat dieses Problem Relevanz, so dass der klinisch tätige Anästhesist ein Konzept haben muss, wie er Awareness vermeiden kann. Auf der anderen Seite soll die Narkose gut steuerbar sein, damit der Patient postoperativ nicht durch mögliche Nachwirkungen der Narkose belastet wird. Darüber hinaus wurde in den letzten Jahren die Hypothese aufgestellt, dass zu tiefe Narkose mit einer erhöhten Mortalität des Patienten beziehungsweise mit dem Auftreten von postoperativem Delir vergesellschaftet ist. Diese Beobachtungen werden kontrovers diskutiert [3]. Trotzdem oder vielleicht deswegen sollte der Anästhesist ein Verständnis davon haben, woran man zu tiefe Narkose erkennen kann.

Bewusstlosigkeit

Anästhesie-bedingte Bewusstlosigkeit bedeutet, dass der Patient nicht mehr Aufforderungen folgt, wie zum Beispiel die Augen zu öffnen oder den Kopf zu bewegen [4]. Bei Beendigung der Narkose gelangt der Patient definitionsgemäß wieder zu Bewusstsein, wenn er eben diese Aufforderungen befolgen oder dem Untersucher die Hand drücken kann. Zur intraoperativen Über-

- 1 Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart (Direktor: Prof. Dr. A. Walther)
- 2 Klinik für Anästhesiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (Direktor: Prof. Dr. G. Schneider)

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Schlüsselwörter

Bispectral Index (BIS) – Elektroenzephalogramm (EEG) – Monitoring – Awareness – Minimale alveoläre Konzentration (MAC)

Keywords

Bispectral Index (BIS) – Electroencephalogram (EEG) – Monitoring – Awareness – Minimal Alveolar Concentration (MAC)

wachung von Bewusstlosigkeit wurden die klinischen Surrogat-Parameter Blutdruck, Herzfrequenz, Schwitzen und Tränenfluss vorgeschlagen, die jedoch keine intraoperative Wachheit detektieren konnten [5].

Die neuronale Zielstruktur für Bewusstlosigkeit sind der zerebrale Kortex und thalamokortikale Verbindungen [6].

Somit ist die Aufzeichnung von elektrischen kortikalen Hirnströmen (Glossar) über das Elektroenzephalogramm (EEG) vielversprechend, um intraoperative Awareness oder zu tiefe Narkose vermeiden zu können (Tab. 1). Das EEG zeigt spezifische Veränderungen bei ansteigenden Anästhetika-Konzentrationen [7,8]: Bei einem wachen Patienten zeigen sich hochfrequente β - und γ -Wellen (Abb. 1). Unter Sedierung zeigen sich β - und α -Wellen. Weiter sind keine Blinzel- oder Blickartefakte mehr detektierbar.

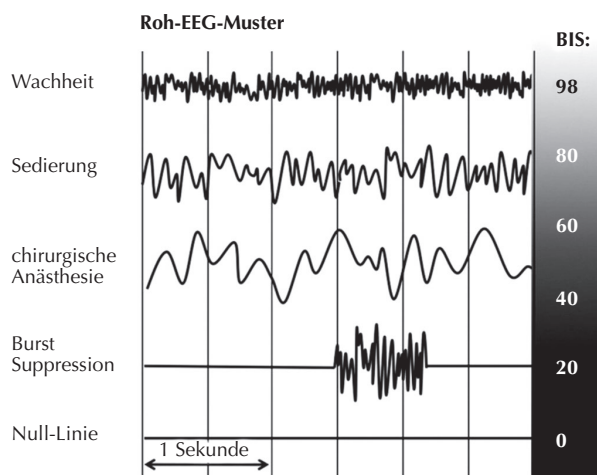
Charakteristische EEG-Muster für chirurgische Allgemeinanästhesie sind langsame δ -Oszillationen, auf deren Höckern typischerweise θ - oder α -Wellen reiten (Abb. 1). Tiefe Narkose ist durch Burst-Suppression gekennzeichnet: Auf Aktivitäts-Salven (Bursts) folgen Phasen eines Null-Linien-EEGs (Suppression).

Tabelle 1

Unterschiedliche Qualitäten der Anästhesie und deren intraoperative Überwachungsmöglichkeiten.

Komponenten der Allgemeinanästhesie	Intraoperatives Monitoring
Bewusstlosigkeit	klinisch, EEG, MAC
Amnesie	-
Immobilität	klinisch, MAC
Muskelrelaxation	neuromuskuläre Stimulation
Analgesie	klinisch, Nozizeption

Abbildung 1



EEG-Oszillationen	Frequenz
γ	>30 Hz
β	>13 - 30 Hz
α	8 - 12 Hz
θ	4 - <8 Hz
δ	>0,1 - <4 Hz

Glossar: Frequenzbereiche des Elektroenzephalogramms.

Spezifische EEG-Veränderungen unter Narkose (entnommen aus [9]).

Wird die Anästhetika-Konzentration weiter erhöht, kommt es zum kompletten Erliegen der elektrischen Hirnaktivität und es ist eine isoelektische Null-Linie ableitbar (Abb. 1).

Die auf dem Markt erhältlichen Monitore (zum Beispiel Bispectral Index™, Narcotrend®, Patient State Index) leiten frontal an der Stirn ein 1- oder 2-Kanal-EEG ab. Damit können wir intraoperativ das Roh-EEG der Patienten beurteilen (Abb.1). Weiterhin prozessieren diese Monitore die abgeleiteten Daten mit firmeneigenen Algorithmen. Der Bispectral-Index (BIS) errechnet so einen Wert zwischen 0 und 100, wobei 0 einem isoelektrischen EEG gleichzusetzen ist und 100 ein wacher Patient bedeutet. Chirurgische Allgemeinanästhesie soll bei Werten zwischen 40 und 60 erreicht werden. In dieser Übersichtsarbeit wird beispielhaft der Bispectral-Index (BIS) besprochen,

da mit diesem EEG-basierten Verfahren große prospektive randomisierte Studien durchgeführt wurden.

Mit dem BIS konnte bei Hochrisikopatienten das Awareness-Risiko von 0,91% in der Kontrollgruppe auf 0,17% mit dem BIS-Monitor reduziert werden [10].

In diesem Zusammenhang nicht unerwähnt bleiben darf die Studie von Schuller und Mitarbeitern, die gezeigt hat, dass der BIS weiterhin zu einem Anteil von elektromyographischer Aktivität abhängig ist und so unter Muskelrelaxation nicht sicher zwischen Wachheit und Narkose unterschieden werden kann [11].

Die Studie zeigt eindrucksvoll, dass der BIS mit einer Latenz von bis zu 4 Minuten auf ein akutes Ereignis reagiert [11]. Insofern kann man intraoperativ mit diesem Algorithmus nicht immer zeitnah reagieren.

Daher wird von den Autoren dieses Beitrags die intraoperative Beurteilung des Roh-EEG favorisiert, das aktuelle und spezifische Muster unter chirurgischer Allgemeinanästhesie (δ -Wellen mit α - oder θ -Aktivität, Abb. 1) zeigt. Grundlagen des Neuromonitoring und Interpretation der Signale können mit der berufsbegleitenden modularen Fortbildung und Zertifizierung „Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin“ des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Neuroanästhesie der DGAI erworben werden [12] oder stehen auch im Internet zur Verfügung (Infobox, Seite 546).

Weiterhin bleibt die Anwendung eines EEG-basierten Verfahrens bislang eingeschränkt, da diese aufgrund limitierter Datensätze entwickelt wurden und die jeweiligen Algorithmen nicht veröffentlicht wurden. Derzeitige Methoden basieren auf der Beschreibung von EEG-Veränderungen durch Allgemeinanästhesie und lassen keine Justierung nach Alter, Geschlecht und Narkoseart zu. Solange die angewandte Methode nicht direkt den Mechanismus Anästhetika-induzierter Bewusstlosigkeit überwacht, sind schon allein durch Anwendung eines „One size fits all“-Prinzips Fehler vorprogrammiert.

Amnesie

Lernen ist die neuronale Verarbeitung und Abspeicherung von Information, die der Patient erhalten hat. Kann diese Information abgerufen werden, handelt es sich um explizite Erinnerung.

Neuronales Korrelat für Lernen sind die Amygdala und der Hippokampus [13]. Sollte es zu dem Verdacht einer intraoperativen Wachheit gekommen

sein, ist es notwendig zu untersuchen, ob der Patient sich daran erinnern kann. Intraoperativ haben wir nicht die Möglichkeit, Amnesie zu überwachen (Tab. 1).

Interessant sind in diesem Zusammenhang jedoch Studien mithilfe der isolierten Unterarmtechnik unter Allgemeinanästhesie: Vor Gabe eines Muskelrelaxans wurde an einem Arm eine Blutsperrung (250 mmHg) angelegt, so dass intraoperativ die Patienten die Fähigkeit besaßen, Fragen mit einem Händedruck zu beantworten [14]. In einer neuen prospektiven Multicenter-Kohortenstudie reagierten 4,6% der untersuchten Patienten (12/260) nach Intubation [15]. 5 dieser Patienten gaben mit einem zweiten Händedruck an, Schmerzen empfunden zu haben. Keiner der postoperativ befragten Patienten (n=253) gab jedoch Awareness mit expliziter Erinnerung an.

Intraoperative Wachheit ohne explizite Erinnerung kommt weitaus häufiger vor als Awareness mit expliziter Erinnerung [16].

Letztgenannte Form der Wachheit tritt mit einer Inzidenz von 0,1-0,2% auf und kann zu posttraumatischen Belastungsstörungen führen [1]. Postoperativ sollte daher das strukturierte **Brice-Interview** zur Detektion von Awareness im Aufwachraum und nach Möglichkeit einige Tage danach geführt werden [17]:

1. Was ist das Letzte, woran Sie sich erinnern, bevor Sie eingeschlafen sind?
2. Was ist das Erste, an das Sie sich erinnern, nachdem Sie wieder aufgewacht sind?
3. Können Sie sich an irgendetwas zwischen diesen zwei Zeitpunkten erinnern?
4. Haben Sie während der Narkose etwas geträumt?
5. Was war das Unangenehmste bei Ihrer Operation?

Wichtig ist in diesem Zusammenhang hervorzuheben, dass nur 39% der Aware-

ness-Patienten mit expliziter Erinnerung dies bereits im Aufwachraum angeben konnten [18]. Weitere 33% erinnerten sich an diese Phase während des 2. Interviews (1-3 Tage postoperativ) und 28% erst bei der 3. Befragung (7-14 Tage nach dem Eingriff).

Immobilität

Immobilität ist das Ausbleiben einer Abwehrbewegung auf einen Schmerzreiz und wird überwiegend auf Rückenmarksebene vermittelt.

Anästhetika verstärken hemmende Mechanismen im spinalen ventralen Horn, so dass die reflexbedingte Antwort auf einen chirurgischen Reiz unterdrückt wird [19,20]. Intraoperativ wird Immobilität mithilfe des MAC quantifiziert (Tab. 1). 1 MAC bedeutet die minimale alveoläre Konzentration eines volatilen Anästhetikums, bei der 50% der Patienten nicht mehr auf einen definierten Schmerzreiz mit einer Abwehrbewegung reagieren.

In Studien konnte gezeigt werden, dass zur Vermeidung von Awareness ein BIS-Monitoring einer Überwachung endexpiratorischer Anästhetika-Konzentrationen im Zielbereich von 0,7 bis 1,3 MAC nicht überlegen ist [21,22].

Es stellt sich natürlich die Frage, warum man mit diesem MAC-Konzept genauso erfolgreich ist wie mit einem EEG-basierten BIS-Monitor, obwohl man damit einen Effekt auf Rückenmarksebene überwacht. Mit dem MAC-Konzept wird auf eine Messung eines volatilen Anästhetikums in der Ausatemluft des Patienten fokussiert, die eine Konzentration des Anästhetikums im Körper widerspiegelt. Weiter ist eine intraoperative Überwachung ohne zeitliche Verzögerung kontinuierlich durchführbar. Neben den genannten Vorteilen stellt sich aber weiterhin die Frage, wie ein endtidaler Zielbereich von 0,7-1,3 MAC zu erklären ist: Mit diesem MAC

wird eine Konzentration eingehalten, die benötigt wird, um Immobilität auf Rückenmarksebene zu vermitteln (Abb. 2, blaue Linie).

Anästhetika-induzierte Bewusstlosigkeit tritt schon bei weitaus niedrigeren Konzentrationen auf als Immobilität (Abb. 2, rote Linie).

So sind schon bei $0,62 \pm 0,03\%$ Sevofluran (\pm Standardabweichung) 50% der Patienten nicht mehr bei Bewusstsein, während Immobilität erst bei einer 3-fach höheren Sevofluran-Konzentration ($1,84 \pm 0,08\%$) auftritt [4].

Aus pharmakologischen Gründen kann mit der Einhaltung dieser MAC-Zielwerte (Abb. 2, graue Linien) eine hohe Sicherheit geschaffen werden, um Awareness zu vermeiden.

Eine ähnliche Konzentrationsabhängigkeit liegt auch für Propofol vor: So tritt Bewusstlosigkeit bei einer Konzentration von 290 nM auf, während Immobilität erst bei einer Konzentration von 1,3 μ M erreicht wird [23,24]. Bislang gibt es jedoch keine patientenseitige Konzentrationsmessung für intravenöse Anästhetika als eine nötige Voraussetzung für ein analoges Konzept.

Muskelrelaxation

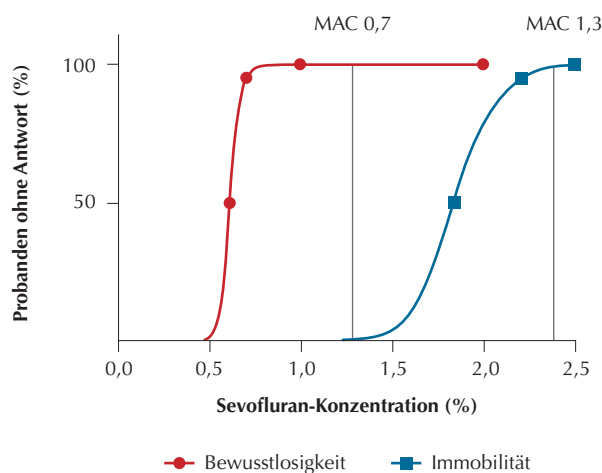
Von Immobilität abzugrenzen ist die Muskelrelaxation, die an der neuromuskulären Endplatte vermittelt wird und mithilfe neuromuskulärer Stimulation intraoperativ überwacht werden kann (Tab. 1).

Die Inzidenz von Awareness mit expliziter Erinnerung ist bei Gebrauch von Muskelrelaxanzien deutlich höher (0,18%) als bei Patienten ohne Muskelrelaxation (0,1%) [18].

Unter Awareness mit expliziter Erinnerung werden neben Stimmen und Lärm (83%) Schmerzen (38%), Bewegungsunfähigkeit (34%), Hilflosigkeit oder Panik (34%) und das Gefühl von Schwäche oder Lähmung (17%) wahrgenommen [25]. Im Gegensatz zu Hörwahrnehmungen und Schmerzempfindungen scheinen die Qualitäten Bewegungsunfähigkeit, Hilflosigkeit und Panik besonders traumatisierend zu sein [25]. Neuromuskuläre Blockade verhindert beabsichtigte Bewegungen des Awareness-Patienten in dieser Situation und kann daher zu Hilflosigkeit und einer katastrophalen Interpretation (Lähmung, Tod) der erlebten Geschehnisse führen [26].

Bei Awareness-Verdacht sollte der Anästhesist mit ruhiger Stimme den Patienten verständnisvoll ansprechen, die Situation erklären und dabei medikamentös die Narkose vertiefen.

Abbildung 2



Sevofluran im Bereich von 0,7-1,3 MAC zur Vermeidung von Awareness (Hill-Kurven simuliert aus 50%, 95% Datenpunkten; entnommen von [4]).

Analgesie

Neben klinischen Parametern (Blutdruck, Herzfrequenz, vegetative Symptome) stehen erst seit kurzem objektive Nozizeption-Überwachungsinstrumente für die klinische Praxis zur Verfügung (Tab. 1). Es sei an dieser Stelle auf die Übersicht von von Dincklage verwiesen [27].

Aktuelle Studienlage zu intraoperativem Monitoring der Narkosetiefe

Awareness

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das BIS-Monitoring bei Hochrisikopatienten im Vergleich zu keiner Überwachung das Auftreten von Awareness um bis zu 80% reduzieren kann [10]. In der Folge konnten Studien jedoch zeigen, dass bei Einhaltung einer endtidalen Konzentration von 0,7-1,3 MAC eines volatilen Anästhetikums der BIS keine zusätzliche Reduktion von Awareness erbringt [21,22].

Der BIS kann vor allem bei total intravenösen Narkosen (TIVA) Zusatzinformationen zur Detektion von Awareness liefern, da hier das MAC-Konzept nicht anwendbar ist [28].

Delir

Das BIS-Monitoring senkt das Auftreten von postoperativem Delir.

Eine Cochrane-Analyse kam zu dem Ergebnis, dass eine BIS-geführte Narkose die Inzidenz von postoperativem Delir im Vergleich zu einer Kontrolle ohne Monitoring oder mit klinischer Einschätzung reduzieren kann (relatives Risiko von 0,71 bei einem 95%-Konfidenz-Intervall von 0,60-0,85; 2.057 eingeschlossene Patienten aufgrund von 2 Studien [29]).

Es gibt Hinweise, dass Burst-Suppression-Muster mit einem Auftreten von postoperativem Delir assoziiert sind [30].

Insofern kann die Roh-EEG-Analyse hilfreich sein, um intraoperativ Burst-Suppression-Muster zu erkennen und zu vermeiden (Abb. 1). In einer aktuell laufenden prospektiven randomisierten Studie wird untersucht, ob das Vermeiden von Burst-Suppression-Mustern mittels Roh-EEG-Analyse das Auftreten von postoperativem Delir reduziert [9].

Mortalität

Ob ein niedriger BIS-Wert mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist, ist bislang unklar [3].

Während eine große retrospektive Observationsstudie die Kombination eines mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) <75 mmHg, eines BIS-Wertes <45 und eines MAC <0,8 als unabhängigen Faktor für eine erhöhte postoperative Mortalität identifizieren konnte [31], zeigte eine prospektive Studie keinen Zusammenhang zwischen Mortalität und einem niedrigen MAP-, BIS- und MAC-Wert [32]. In diesem Zusammenhang muss eine große randomisierte prospektive Studie erwähnt werden, die jedoch gezeigt hat, dass sich die 90-Tages-Mortalität bei Patienten beinahe verdoppelte (Hazard Ratio 1,99, Konfidenz-Intervall von 1,2-3,2; 19.092 eingeschlossene Patienten), die intraoperativ über 60 Minuten einen MAP <75 mmHg und einen BIS <45 aufwiesen [33]. Ein Erklärungsansatz dafür ist auch, dass das EEG unspezifisch reagiert: Eine zerebrale Minderperfusion kann zu ähnlichen EEG-Veränderungen wie unter tiefer Narkose führen und somit einen niedrigen BIS-Wert bedingen [34]. Eine weitere prospektive Studie untersucht aktuell, ob ein niedriger BIS (Zielwert 35) mit einer höheren 1-Jahres-Mortalität assoziiert ist als ein höherer BIS mit einem Zielwert von 50 [35].

Zusammenfassende Empfehlungen

- Unter Muskelrelaxation kann man sich nicht auf den BIS-Wert verlassen.
- Zur Vermeidung von Awareness

kann ein Zielwert von 0,7-1,3 MAC des volatilen Anästhetikums angesteuert werden.

- Das BIS-Monitoring hat seinen Stellenwert bei TIVA-Narkosen, da hier die Möglichkeit der endexpiratorischen Anästhetika-Konzentrationsmessung fehlt [34].
- Die Roh-EEG-Analyse ist ein zusätzliches Instrument, das der Anästhesist beherrschen sollte [36]: δ -Oszillationen mit θ - oder α -Aktivität deuten auf eine adäquate Narkosetiefe hin.
- Burst-Suppression-Muster sollten nach heutigem Kenntnisstand möglichst vermieden werden. Für das Training der Roh-EEG-Analyse stehen mehrere Online-Tutorials zur Verfügung:

Mehr Informationen zur Elektroenzephalogramm-Analyse:

Online Tutorials:

<http://icetap.org/>

<https://www.phscpd.org/activities/activity-detail/clinical-electroencephalography-for-the-anesthesiologist>

Neuromonitoring-Kurse:

<http://www.wakna.dgai.de/curriculum-neuromonitoring.html>

<https://www.sanktgeorg.de/medizinische-bereiche/kliniken-abteilungen/anaesthesiologie-intensiv-und-schmerztherapie-mit-abteilung-palliativmedizin/praxiskurs-neuromonitoring.html>

<http://www.neuromonitoring-workshop.eu/>

- Weitergehende Möglichkeit der Fortbildung besteht mit der berufsbegleitenden modularen Fortbildung und Zertifizierung „Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin“ des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Neuroanästhesie der DGAI.

Literatur

1. Mashour GA, Orser BA, Avidan MS: Intraoperative awareness: from neurobiology to clinical practice. *Anesthesiology* 2011;114:1218-33

2. Pilge S, Schneider G: Awareness – Klinische Relevanz. *Anesthesiol Intensiv Notfallmed Schmerzther* 2013;48:48-56
3. Drexler B, Grasshoff C: Ist tiefe Narkose gefährlich? *Anesthesist* 2012;61:678-85
4. Katoh T, Ikeda K: The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1998;88:18-24
5. Russell IF: Midazolam-alfentanil: an anaesthetic? An investigation using the isolated forearm technique. *Br J Anaesth* 1993;70:42-6
6. Franks NP: General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:370-86
7. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN: Clinical electroencephalography for anesthesiologists: part I: background and basic signatures. *Anesthesiology* 2015;123:937-60
8. Hagihira S: Changes in the electroencephalogram during anaesthesia and their physiological basis. *Br J Anaesth* 2015;115:i27-31
9. Wildes TS, Winter AC, Maybrier HR, Mickle AM, Lenze EJ, Stark S, et al: Protocol for the electroencephalography guidance of anesthesia to alleviate geriatric syndromes (ENGAGES) study: a pragmatic, randomised clinical trial. *BMJ Open* 2016;6:e011505
10. Myles P, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan M: Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1757-63
11. Schuller PJ, Newell S, Strickland PA, Barry JJ: Response of bispectral index to neuromuscular block in awake volunteers. Hemmings HC, editor. *Br J Anaesth* 2015;115:i95-103
12. Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin: Empfehlungen für eine berufsbegleitende modulare Fortbildung und Zertifizierung aus dem Wissenschaftlicher Arbeitskreis Neuroanästhesie der DGAI: *Anästh Intensiv* 2007;48:48-54
13. McDonald AJ, Mott DD: Functional neuroanatomy of amygdalohippocampal interconnections and their role in learning and memory: Amygdalohippocampal Interconnections. *J Neurosci Res* 2017;95:797-820
14. King H, Ashley S, Brathwaite D, Decayette J, et al: Adequacy of general anesthesia for cesarean section. *Anesth Analg* 1993;77:84-8
15. Sanders RD, Gaskell A, Raz A, Winders J, Stevanovic A, Rossaint R, et al: Incidence of connected consciousness after tracheal intubation: a prospective, international, multicenter cohort study of the isolated forearm technique. *Anesthesiology* 2017;126:214-22
16. Mashour GA, Avidan MS: Intraoperative awareness: controversies and non-controversies. *Br J Anaesth* 2015;115:i20-6
17. Bischoff P, Rundshagen I: Awareness during general anesthesia. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108:1-7
18. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C: Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000;355:707-11
19. Eckle VS, Hauser S, Drexler B, Antkowiak B, Grasshoff C: Opposing actions of sevoflurane on GABAergic and glycinergic synaptic inhibition in the spinal ventral horn. *PLoS One* 2013;8:e60286
20. Jinks SL, Bravo M, Hayes SG: Volatile anesthetic effects on midbrain-elicited locomotion suggest that the locomotor network in the ventral spinal cord is the primary site for immobility. *Anesthesiology* 2008;108:1016-24
21. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A, et al: Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med* 2011;365:591-600
22. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, et al: Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008;358:1097-108
23. Smith C, McEwan A, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D, Smith L, et al: The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1994;81(4):820-8
24. Eckle VS, Hucklenbruch C, Todorovic SM: Was wissen wir über Narkosemechanismen? *Anesthesist* 2009;58(11):1144-9
25. Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ: Awareness during anaesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesth Analg* 2009;108:527-35
26. Cook TM, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, et al: 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: patient experiences, human factors, sedation, consent, and medico-legal issues. *Br J Anaesth* 2014;113:560-74
27. von Dincklage F: Monitoring of pain, nociception, and analgesia under general anesthesia. *Anesthesist* 2015;64:758-64
28. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N: Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD003843
29. Siddiqi N, Harrison J, Clegg A, Teale E, Young J, Taylor J, et al: Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD005563
30. Soehle M, Dittmann A, Ellerkmann RK, Baumgarten G, Putensen C, Guenther U: Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: a prospective, observational study. *BMC Anesth* 2015;15:61
31. Willingham MD, Karren E, Shanks AM, O'Connor MF, Jacobsohn E, Kheterpal S, et al: Concurrence of intraoperative hypotension, low minimum alveolar concentration, and low bispectral index is associated with postoperative death. *Anesthesiology* 2015;123:775-85
32. Kertai MD, White WD, Gan TJ: Cumulative duration of "triple low" state of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia is not associated with increased mortality. *Anesthesiology* 2014;121:18-28
33. McCormick PJ, Levin MA, Lin H-M, Sessler DI, Reich DL: Effectiveness of an electronic alert for hypotension and low bispectral index on 90-day postoperative mortality: a prospective, randomized trial. *Anesthesiology* 2016;125:1113-20
34. Neuromonitoring in der Kardioanästhesie. Eine gemeinsame Stellungnahme der DGAI, SGAR und DGTHG. *Anästh Intensivmed* 2014;55:521-38
35. Short TG, Leslie K, Chan MTV, Campbell D, Frampton C, Myles P: Rationale and design of the balanced anesthesia study: a prospective randomized clinical trial of two levels of anesthetic depth on patient outcome after major surgery. *Anesth Analg.* 2015;121:357-65
36. Bottros MM, Palanca BJA, Mashour GA, Patel A, Butler C, Taylor A, et al: Estimation of the bispectral index by anesthesiologists: an inverse Turing test. *Anesthesiology* 2011;114:1093-101.

Korrespondenz- adresse

**Priv.-Doz. Dr. med.
Veit-Simon Eckle**



Klinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin
Katharinenhospital
Klinikum Stuttgart
Kriegsbergstraße 60
70174 Stuttgart, Deutschland
E-Mail: vs.eckle@web.de