

Vergleich zwischen Spektraler Entropie und Bispektral Index zur  
Beurteilung der Narkosetiefe während Sevoflurananästhesien

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

vorgelegt von: Vidal-Markus Liermann  
aus: Bergneustadt

Erscheinungsjahr: 2007

Anfertigung mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Jürgen Bruhn
2. Gutachter: Professor Dr. med. Heinz Beck

Tag der Mündlichen Prüfung: 29. März 2007

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Spezielle Intensivmedizin  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Direktor: Professor Dr. med. Andreas Hoeft

Meiner lieben Familie

(Psalm 91)



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	07
1) Einleitung	09
1.1) Der Arbeitsplatz des Anästhesisten	09
1.2) Ziele dieser Arbeit	12
2) Methodik	13
2.1) Prinzipien der Durchführung	13
2.2) Datenübertragung und Ableitungsform	14
2.3) Geräte und Materialien	15
2.4) Patientenauswahl	16
2.5) Prämedikation	17
2.6) Durchführung	17
2.7) Statistische Auswertung	18
3) Ergebnisse	22
3.1) Demographische Patientenverteilung	22
3.2) Messdauer	23
3.3) Zeitlicher Verlauf von Sevoflurankonzentration und Narkoseindices	23
3.4) Abhängigkeit der EEG - Parameter von der Sevoflurankonzentration	24
3.5) Pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter	27
3.6) Bestimmtheitsmaß $R^2$	28
3.7) Vorhersagewahrscheinlichkeit $P_K$	29
3.8) Burst Suppression	30
3.9) Korrelation zwischen Entropie Indices und Bispektral Index	31
3.10) Korrelation zwischen Response Entropy und State Entropy	32

4)	Diskussion	33
4.1.1)	Das Elektroenzephalogramm	33
4.1.2)	Analyseverfahren des EEG	34
4.1.3)	Fast - Fourier - Transformation	35
4.1.4)	Bispektral Index <sup>®</sup>	37
4.1.5)	A - 2000 XP <sup>®</sup> BIS - Monitor	40
4.1.6)	Entropie	42
4.1.7)	Approximate Entropie und Shannon Entropie	43
4.1.8)	Spektrale Entropie	44
4.1.9)	Datex Ohmeda Modul M-Entropy	46
4.2)	Vergleich zwischen Spektraler Entropie und Bispektral Index	48
4.2.1)	Dosis - Wirkungsverhalten	48
4.2.2)	Pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter	50
4.2.3)	Bestimmtheitsmaß und Vorhersagewahrscheinlichkeit	53
4.2.4)	Burst Suppression	56
4.2.5)	Korrelation zwischen Spektraler Entropie und Bispektral Index	58
4.2.6)	Korrelation zwischen State Entropy und Response Entropy	60
5)	Zusammenfassung	62
6)	Literatur	64
7)	Danksagung	72
8)	Lebenslauf	73

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
AEP:	Akustisch Evozierte Potentiale
AIM:	Awareness Incidence and Monitoring
ASA:	American Society of Anesthesiologist (- Score)
BIS:	Bispektral Index
BSR:	Burst Suppression Ratio
$C_{\text{eff}}$ :	Effektkompartmentskonzentration
$\text{CO}_2$ :	Kohlendioxid
DSC:	Digital Signal Converter
ECC:	Effektkompartmentskonzentration
EEG:	Elektroenzephalogramm
EMG:	Elektromyogramm
FeAA:	endexpiratorische / endtidale Narkosegaskonzentration
FEMG:	Frontalis - Elektromyographie
FFT:	Fast - Fourier - Transformation
Hz:	Herz
HZV:	Herzzeitvolumen
ITN:	Intubation
i.v.:	intravenös
$k_{e0}$ :	Äquilibrationskonstante
l:	Liter
LMA:	Larynxmaske
M - OAAS:	Modified Observer's Assessment of Alertness / Sedation Scale
$\mu\text{V}$ :	Mikrovolt
$\text{N}_2$ :	Stickstoff
$\text{N}_2\text{O}$ :	Stickoxydul (Lachgas)
OP:	Operation
$\text{O}_2$ :	Sauerstoff
$P_c$ :	concordant probability

$P_d$ :	discordant probability
$P_{tx}$ :	x - only tie probability
$P_K$ :	prediction probability
pEEG:	processed EEG
PEEP:	positiver endexpiratorischer Druck
PSP:	Postsynaptische Potentiale
RE:	Response Entropy
$R^2$ :	coefficient of determination
SE:	State Entropy
SEF:	Spektrale Eckfrequenz
SSE:	sum of squared errors
SST:	total sum of squares
STABW:	Standardabweichung
Tab.:	Tabelle
TIVA:	totale intravenöse Anästhesie
t - Test:	Student'scher t-Test
Vol%:	Volumenprozent

## 1) Einleitung

### 1.1) Der Arbeitsplatz des Anästhesisten

Ein Teilbereich der heutigen Medizin beruht neben einer Vielzahl diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten auf der operativen Versorgung von Patienten.

Dabei nimmt die Anästhesie eine Schlüsselstellung ein. Die Anästhesie soll die Ausschaltung des Bewusstseins (Hypnose), die Analgesie, die Muskelrelaxierung (Vermeidung von Abwehrbewegungen, Erleichterung von chirurgischen Arbeiten) und die neurovegetative Dämpfung (Hemmung von Gegenregulation/Abwehrreflexen) gewährleisten.



**Abb. 1: Beispiel eines Anästhesie - Arbeitsplatzes.**

Zahlreiche Überwachungsmöglichkeiten, wie Monitore für Blutdruck, Herzfrequenz, Pulsoxymetrie, Kapnometrie und Muskelrelaxation stehen dem Anästhesisten zur Verfügung. Dennoch kann insbesondere die Beurteilung der Narkosetiefe schwierig

sein. Zur Beurteilung der Narkosetiefe werden als Kriterien Atmung, Herz - Kreislauffunktion, Muskeltonus und Reflexe, Pupillen- und Lidreflexe, Schwitzen, Tränenfluss oder Stirnrunzeln herangezogen <sup>[31]</sup>.

Mit der heute in der Regel angewandten Kombinationsnarkose („balanced anaesthesia“) findet jedoch eine Einflussnahme auf die o.g. Kriterien statt <sup>[31]</sup>. Die Muskelrelaxierung führt dazu, dass Atmung, Muskeltonus und Reflexe sehr viel schwieriger zu beurteilen sind. Ebenso verändern Opioide die Pupillenmotorik <sup>[31]</sup>. Die Beurteilung der Narkosetiefe reduziert sich dadurch überwiegend auf die (häufig unzuverlässige) Beurteilung der systemisch - hämodynamischen Parameter (Blutdruck und Herzfrequenz) des Patienten <sup>[31,47]</sup>. Als Folge besteht die Gefahr einer zu tiefen oder zu flachen Narkose.

Eine zu tiefe Narkose führt zum einen zu einem erhöhten Risiko von unerwünschten Wirkungen der Medikamente im Verlauf einer Operation, wie z.B. Hypotension. Zum anderen wird die kritische Phase der Narkoseausleitung unnötig verlängert. Zudem kann auch durch eine genauere Steuerung der Narkosetiefe die Verweildauer im Aufwachraum verkürzt und auch der Aufwand der Betreuung im Aufwachraum reduziert werden.

Neben einer zu tiefen Narkose soll auch eine zu flache Narkoseführung vermieden werden. Eine zu flache Narkoseführung beinhaltet das Risiko des Auftretens von intraoperativen Wachheitszuständen („awareness“). „Awareness“ - Phänomene, bei denen Patienten intraoperativ zu Bewusstsein kommen und sich später an dieses Ereignis erinnern, kommen insgesamt mit einer Häufigkeit von 0,1 - 0,2% <sup>[1,18,49]</sup> vor. Ein erhöhtes Risiko für eine awareness haben jedoch Frauen, insbesondere bei Geburten, Polytraumapatienten und Patienten mit Herzerkrankungen <sup>[18,39]</sup>. Ebenso erhöhen Opioide, Muskelrelaxantien und das Fehlen von volatilen Anästhetika (z.B. bei TIVA) das Risiko für eine awareness <sup>[18,39]</sup>.

Da das Zentrale Nervensystem Zielort der Anästhetika ist, gibt es mittlerweile einige Ansätze, das EEG und die AEP (Akustisch evozierten Potentiale) für die Bestimmung der Narkosetiefe zu verwenden. In der Klinik wird das EEG bereits routinemäßig für die

neurologische Diagnostik eingesetzt, z.B. bei epileptischen Erkrankungen, bei Hirnschäden oder, um z.B. über Evozierte Potentiale pathologische Veränderungen in Hirnnerven zu erkennen <sup>[28]</sup>. Ebenso können im EEG verschiedene Schlafstadien unterschieden werden, die dem erzwungenen Schlaf der Narkose ähneln <sup>[34]</sup>. Allerdings ist die bei der Anästhesie erwirkte Bewusstlosigkeit und die Durchlaufung der Narkosestadien nur bedingt vergleichbar mit einem tiefen Schlaf und dem Durchlaufen von Schlafstadien. So kann z.B. während der Allgemeinanästhesie eine Burst - Suppression - Aktivität (Näheres dazu im Kapitel 4.1) auftreten, die beim normalen Schlaf eines Erwachsenen fehlt <sup>[52]</sup>. Der Einsatz des EEG könnte im Bereich der Anästhesie helfen, Dosierungen von Hypnotika zu optimieren, so dass eine für den chirurgischen Einsatzbereich gewünschte Narkosetiefe gehalten werden kann und dabei eine übermäßige Gabe von Hypnotika vermieden wird, ohne das Risiko einer zu flachen Narkose einzugehen.

Angesichts der Komplexität der Informationen des Roh - EEG ist es wichtig, das intraoperativ abgeleitete Roh - EEG automatisiert auszuwerten, so dass die Informationen, die hierbei gewonnen werden können, nicht mehr von der Beurteilungsfähigkeit und dem Erfahrungsstand des Anästhesisten abhängig sind, sondern, dass objektive Werte wiedergegeben werden können, die dem Anästhesisten schnell zur Verfügung stehen.

In der Entwicklung der sogenannten „pEEG“ (processed EEG) stehen mittlerweile einige Analyseverfahren zur Verfügung. Dazu gehören der Bispektral Index<sup>®</sup> (BIS<sup>®</sup>) der Firma Aspect Medical Systems (Newton, MA, USA), der Patient State Analyzer PSA 4000<sup>®</sup> der Firma Physiometrix (Baxter Health Care Crp, Round Lake, IL), der Narcotrend<sup>®</sup> der Firma MonitorTechnik (Bad Bramstedt, D) sowie der A - Line<sup>®</sup> AEP Monitor und der Cerebral State Monitor der Firma Danmeter A/S (Odense, DK) <sup>[63]</sup>.

Eine weitere Methode das EEG - Roh - Signal zu verarbeiten, basiert darauf, Informationen über den Zustand der Ordnung bzw. der Unordnung (Entropie) des EEG - Signals zu gewinnen und wiederzugeben. In der Vergangenheit wurden mehrere Algorithmen erstellt, um die Entropie zu beschreiben. Dazu gehören die Approximate Entropie und die Shannon Entropie <sup>[10,15,16,17]</sup>. Von der Firma Datex Ohmeda, Helsinki,

Finnland wurden Algorithmen für die State Entropy und die Response Entropy veröffentlicht, die im M-Entropy Modul der Firma Datex Ohmeda verwendet werden <sup>[61]</sup>.

Um die Eignung der State Entropy und der Response Entropy als Parameter zur Bestimmung der Narkosetiefe zu prüfen, wurden sie in dieser klinischen Studie mit dem Bispektral Index<sup>®</sup> der Firma Aspect Medical Systems verglichen.

## 1.2) Ziele dieser Arbeit

Das Ziel der klinischen Studie, die dieser Arbeit zugrunde liegt, war die Quantifizierung der Effekte des volatilen Anästhetikums Sevofluran auf das EEG mittels der Entropiealgorithmen State Entropy und Response Entropy und der Vergleich mit der Quantifizierung mittels des Bispektral Index<sup>®</sup>.

## 2) Methodik

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn stimmte einem Antrag zur Durchführung dieser klinischen Studie zu. Diese wurde dann anschließend in der Zeit von April bis Juli 2003 an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und spezieller Intensivmedizin in Bonn durchgeführt.

### 2.1) Prinzipien der Durchführung

Das Prinzip der Messung bestand darin, bei Patienten während der Narkoseeinleitung über Frontalableitung die Response Entropy (RE), die State Entropy (SE) und den Bispektral Index<sup>®</sup> (BIS<sup>®</sup>) aufzuzeichnen, aus der Effektkompartmentkonzentration (ECC) und den EEG - Parametern (BIS, SE und RE) die jeweiligen Dosiswirkungsbeziehungen zu ermitteln und über die Berechnung der Korrelationskoeffizienten miteinander zu vergleichen. Die Werte für BIS, State Entropy und Response Entropy konnten während der Messung direkt vom jeweiligen Monitor abgelesen und auf Datenträgern gesichert werden, während die Werte für die Effektkompartmentkonzentration erst anschließend aus den gleichzeitig gemessenen und gesicherten Daten für die endexpiratorische Narkosegaskonzentration (FeAA) berechnet wurden.

Die Messungen wurden während der Narkoseeinleitung an liegenden Patienten vorgenommen, die im Rahmen des klinischen OP - Planes für eine Operation vorgesehen waren und zu diesem Zwecke eine Narkose erhalten sollten. Nach Einleitung über eine eng anliegende Beatmungsmaske mit Sevofluran wurden für ca. 20 - 40 min im Anästhesieeinleitungsraum Daten aufgezeichnet. Gleichzeitig wurde während dieses Zeitraumes auf eine ruhige Atmosphäre geachtet. Mögliche Veränderungen im spontanen EEG oder der Anästhetikaempfindlichkeit durch chirurgische oder akustische Stimuli sollten auf diese Weise ausgeschlossen werden.

Um den Dosiswirkungsverlauf der EEG - Parameter Entropie und Bispektral Index in Abhängigkeit von verändernden Effektkompartmentkonzentrationen zu erfassen, wurde die Narkosegaskonzentration wiederholt erhöht und wieder reduziert.

Die Narkoseeinleitung erfolgte als reine Maskeneinleitung mit Sevofluran (Sevorane<sup>®</sup>), intravenöse Einleitungshypnotika wie z.B. Propofol wurden nicht verwendet. Ebenso wurde auf die Gabe von Analgetika wie z.B. Remifentanyl (Ultiva<sup>®</sup>), das als Opioid ebenfalls zentral wirksam ist, als auch auf Muskelrelaxantien wie z.B. Cisatracurium (Nimbex<sup>®</sup>), das Einfluss auf die FEMG - Messung nimmt, verzichtet.

## 2.2) Datenübertragung und Ableitungsform

Die EEG - Sensoren wurden entsprechend den Vorgaben der Hersteller auf die Stirn der Patienten aufgeklebt. Von den jeweiligen Monitoren wurden automatisch alle 5 sec Werte für BIS, SE und RE aufgezeichnet. Der elektrische Widerstand zwischen Haut und Sensoren wurde durch die automatische Sensorkontaktprüfung nach Angaben der Hersteller für BIS, SE und RE  $< 7,5 \text{ k}\Omega$  gehalten.



**Abb. 2: Platzierung der Elektroden.**  
Der obere (blaue) Sensor ist der BIS - Sensor. Der untere (orange) Sensor ist der Entropiesensor.

### 2.3) Geräte und Materialien

Zur Messung des Entropie - Signals wurde die Messelektrode, der Entropy Sensor, auf die Stirn des Patienten geklebt. Mit dem Verbindungskabel, dem Datex Ohmeda Entropie - Sensorkabel ENT-3, wurde die Messelektrode mit dem Modul Datex Ohmeda Modul M-Entropy verbunden. Das Modul befand sich in der Einschubleiste des Monitors Datex Engstrom Compact, der mit der Software des Datex-Ohmeda S/5 Kompaktmonitor Anästhesie ausgestattet war. Der Monitor wurde mit dem Laptop über ein UPI - PC Serial Cable + Universalverlängerungskabel für Computer (9 pol. m / w, ungekreuztes Signal) verbunden.

Zur Messung des BIS - Signals wurde die Messelektrode, der BIS Quatro - Sensor XP, auf die Stirn des Patienten geklebt. Mit dem Verbindungskabel, dem DSC - XP (DSC: Digital Signal Converter), wurde die Messelektrode mit dem Monitor Aspect A-2000 XP<sup>TM</sup> verbunden. Der Monitor wurde mit dem Laptop über ein UPI - PC Serial Cable + Universalverlängerungskabel für Computer (9 pol. m / w, ungekreuztes Signal) verbunden.

Als Atemgasmonitor diente der INT Dräger Julian / Cicero EM, Datex Engstrom.

Als Inhalationsnarkotikum wurde Sevofluran (Sevorane<sup>®</sup> ABBOTT) im Vapor der Firma Dräger GmbH, Lübeck verwendet.

Die Aufzeichnung und Speicherung der Daten im Computer erfolgte mit den Programmen Hyperterminal by Hilgraeve Monroe, Michigan USA for Microsoft für die BIS - Daten und mit Datex Ohmeda S/5<sup>®</sup> Collect 4, Version 4.0, © 2001-2003, 8002315-4.0, 27.2.2003. für die Entropie - Daten.

Das Patientenmonitoring erfolgte mit einem 5 - poligen EKG, nicht - invasiver automatischer oscillometrischer Blutdruckmessung alle 3 min, in- und endexpiratorischer Messung der Konzentrationen von O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> und des volatilen Anästhetikums und der Messung der pulsoximetrischen Sauerstoffsättigung.

## 2.4) Patientenauswahl

Nach ausführlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis wurden 16 Patienten im Alter von 19 - 46 Jahren, die im Rahmen des klinischen OP - Planes für eine Operation vorgesehen waren und zu diesem Zwecke eine Narkose erhalten sollten, in dieser Studie untersucht.

In der präoperativen Risikoeinschätzung nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) entsprachen alle Patienten der ASA - Klasse I oder II, d.h. es handelte sich um normal gesunde Patienten oder solche mit nur leichten systemischen Erkrankungen (**Tab. 1**).

**Tab. 1: ASA - Klassifikation des körperlichen Zustands.**

Klasse	Beschreibung
I	Normaler gesunder Patient
II	Patient mit leichter Systemerkrankung
III	Patient mit schwerer Systemerkrankung und Leistungseinschränkung
IV	Patient mit schwerster Systemerkrankung und konstanter Lebensbedrohung
V	Moribunder Patient, der ohne Operation 24 Stunden voraussichtlich nicht überlebt
VI	Hirntoter Patient oder Organspender

Einschlusskriterien waren:

- Patienten der ASA - Klassifikation I - II
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren

Ausschlusskriterien waren:

Alle Erkrankungen die möglicherweise mit einer Veränderung des spontanen EEGs oder der Anästhetikaempfindlichkeit des ZNS einhergehen können und daher erwarten lassen, dass die bestimmten Dosiswirkungskurven als nicht repräsentativ anzusehen sind; insbesondere:

- Erkrankungen des Zentralen Nervensystems
- Einnahme ZNS wirksamer Medikamente in den letzten 14 Tagen vor Krankenhauseinweisung
- Hypo- oder Hyperthyreose
- Schwangerschaft

## 2.5) Prämedikation

Zur Prämedikation erhielten alle Patienten 30 Minuten vor der Einleitung oral 7,5 mg Midazolam und 150 mg Ranitidin.

## 2.6) Durchführung

Aufbau und Ablauf der klinischen Studie während der Zeit zwischen Patientenankunft im Einleitungsraum und Transport des Patienten in den OP - Saal:

Bevor mit der Messung begonnen werden konnte, wurde zunächst die Stirn des liegenden Patienten mit Desinfektionsalkohol (hier Sterillium<sup>®</sup>) gereinigt, um natürliches Fett, Schweiß und Staubpartikel zu entfernen, die den elektrischen Widerstand erhöhen und die Übertragung des Signals verschlechtern könnten. Anschließend wurden die Messelektroden aufgeklebt und über jeweils ein Verbindungskabel an den zugehörigen BIS- bzw. Entropie- Monitor angeschlossen.

Nach der Kalibrierung und Sensorkontaktprüfung, die vom jeweiligen Monitor selbständig durchgeführt wurde, begann die Aufzeichnung der Daten. Die vom BIS - Monitor angegebene Zeit wurde mit der vom Entropiemonitor angegebenen Zeit synchronisiert.

Durch die Betätigung des „Flush“ (Durchspülen der Atemgasleitungen mit O<sub>2</sub>) wurden eventuell noch vorhandene Restmengen eines zuvor benutzten anderen Inhalationsnarkotikums aus dem Rohrleitungssystem entfernt.

Der Patient wurde zunächst für ca. 2 min präoxygeniert ( $O_2$  - Aufsättigung des Patienten über eine vor Mund und Nase vorgehaltene Gesichtsmaske). Gleichzeitig wurde dabei das Ruhe - EEG des Patienten aufgezeichnet.

Die Inhalationseinleitung begann, indem 6 - 8 Vol% Sevofluran über die Gesichtsmaske zugeführt wurde. Am Beatmungsgerät wurde ein Flow (Frischgaszufluss) von 6 l/min (100%  $O_2$ ) eingestellt. Die Beatmung erfolgte über einen Beatmungsbeutel manuell, solange bis die auf den BIS - Monitor beobachteten BIS - Werte auf unter 20 gesunken waren. Ab diesem Zeitpunkt wurde dann über die eng anliegende Gesichtsmaske oder eine Larynxmaske (LMA) druckkontrolliert maschinell beatmet. Anschließend wurde ein Flow von 4 - 5 l/min (100%  $O_2$ ) eingestellt und 0 - 2,5 Vol% Sevofluran zugeführt. Sobald der BIS auf ca. 60 angestiegen war, wurde die Sevoflurankonzentration wieder auf 6 - 8 Vol% erhöht, solange bis der BIS wieder auf ca. 40 abgesunken war. Die letzten beiden Schritte wiederholten sich mehrfach, um einen wellenförmigen BIS - Verlauf zwischen den BIS - Werten 40 - 60 zu erreichen. Nach ca. 20 - 40 min wurde die Messung bei einem BIS - Wert von ca. 40 beendet. Remifentanyl und Cisatracurium wurden i.v. verabreicht, der Patient intubiert und in den OP - Saal geschoben.

## 2.7) Statistische Auswertung

Die im ASCII - Format gespeicherten Entropiedaten und die im Textdateiformat (\*.txt) gespeicherten BIS<sup>®</sup> - Daten wurden zunächst in ein einheitliches Excelformat (\*.xls) konvertiert und in das Programm Excel 97 von Microsoft<sup>®</sup> (Redmond, VA, USA) überführt und ausgewertet. Die Daten für Entropie, BIS<sup>®</sup>, endexpiratorische Narkosegaskonzentration (FeAA) und Burst Suppression Ratio (BSR) wurden entsprechend ihrer zeitlichen Zugehörigkeit nebeneinander in einem Excel Arbeitsblatt dargestellt.

Für die Auswertung wurden die Daten des Entropie - Monitors (Zeit, endexpiratorische Narkosegaskonzentration, SE, RE, Burst Suppression Ratio) und des BIS - Monitors (Zeit, BIS, Burst Suppression Ratio) verwendet.

Die Dimension der endexpiratorischen Atemgaskonzentration und der Effektkompartimentkonzentration wurde jeweils in [Vol%] angegeben. Response Entropy, State Entropy, Bispektral Index und die Burst Suppression Ratio sind dimensionslos.

Da aufgrund steigender und fallender Sevoflurankonzentrationen eine zeitliche Latenz zwischen gemessener endexpiratorischer Sevoflurankonzentration und Effektkompartimentkonzentration bestand (es bestand kein steady - state bzw. Äquilibrium zwischen beiden Kompartimenten), mussten die Effektkompartimentkonzentrationen mit Hilfe der folgenden Formel angenähert werden:

$$dC_{\text{eff}} / dt = (C_{\text{et}} - C_{\text{eff}}) * k_{e0}. \quad (1)$$

Die Effektkompartimentkonzentration wird in dieser Gleichung als  $C_{\text{eff}}$  wiedergegeben und die endexpiratorische Narkosegaskonzentration als  $C_{\text{et}}$ .  $k_{e0}$  ist eine Zeitkonstante, die die Geschwindigkeit der Äquilibration zwischen endexpiratorischer Atemgaskonzentration und Effektkompartimentkonzentration beschreibt.

Unter Verwendung eines simultanen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Rechenmodells <sup>[54]</sup> erfolgte die Berechnung der Effektkompartimentkonzentration aus den Angaben der endexpiratorischen Atemgaskonzentrationen (FeAA) unter Verwendung von Formel (1) in Kombination mit dem sigmoidalen  $E_{\text{max}}$  - Modell (Hill - Gleichung <sup>[26]</sup>), um die theoretisch idealen Beziehungen zwischen Effektkompartimentkonzentration und den jeweiligen EEG - Effekten zu berechnen. Das  $E_{\text{max}}$  - Modell (Hill - Gleichung) wird definiert durch:

$$E = E_0 + (E_{\text{max}} - E_0) * [C_{\text{eff}}^{\gamma} / (EC_{50}^{\gamma} + C_{\text{eff}}^{\gamma})], \quad (2)$$

wobei E der zu untersuchende Effekt (BIS, SE oder RE) ist.  $E_0$  ist der höchste Effekt - Wert, der bei Abwesenheit des Narkosemedikaments gemessen wurde und  $E_{\text{max}}$  ist der niedrigste Effekt - Wert, der bei Anwesenheit des Narkosemedikaments gemessen wurde.  $EC_{50}$  gibt die Konzentration an, bei der der halbmaximale Effekt vorliegt, und  $\gamma$  gibt die Steigung der jeweils gefitteten Sigmoidalfunktion wieder. Mit dem „coefficient of

determination“<sup>[8]</sup> ( $R^2$ ) wurden die Abweichungen der gemessenen EEG - Werte von den gefitteten EEG - Werten berechnet. Je kleiner die Abweichungen sind, umso größer ist die Korrelation zwischen den gemessenen EEG - Werten von den gefitteten EEG - Werten. Der „coefficient of determination“<sup>[8]</sup> ( $R^2$ ) wird definiert durch:

$$R^2 = 1 - \frac{SSE}{SST} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}_i)^2} \quad (3)$$

wobei SSE, die Summe der Fehlerquadrate, das Summenquadrat der Abweichungen zwischen dem gemessenen EEG - Wert (BIS, SE, RE)  $y_i$  und dem gefitteten (Formel 3) EEG - Wert  $\hat{y}_i$  repräsentiert. SST steht für das Summenquadrat der Abweichungen zwischen jedem einzelnen EEG - Wert (BIS, SE, RE) und dem Mittelwert aller EEG - Werte einer Messung  $\bar{y}_i$ . Da SST unabhängig von den Modellparametern ist, ist die Vergrößerung des Wertes für  $R^2$  gleichbedeutend mit der Minimierung von SSE. Die Optimierung des Fits einer jeden Messung erfolgte mit dem Solver - Tool einem Unterprogramm von Excel. Hierbei wurde die Optimierung von  $R^2$  auf einen Zielwert von  $R^2 = 1$  vorgegeben unter Veränderung der freien Variablen:  $E_0$ ,  $E_{max}$ ,  $EC_{50}$ ,  $\gamma$  und  $k_{e0}$  (siehe Formel 1 und 3).

Da das sigmoidale  $E_{max}$  - Modell nicht in der Lage war, Daten, in denen Burst Suppression auftrat, angemessen zu berechnen, wurden die Zeitabschnitte, in denen Burst Suppression Muster auftraten, gelöscht.

Zusätzlich wurde zur Bestimmung der Korrelation zwischen Effektkompartmentkonzentration und dem jeweiligen EEG - Parameter BIS, SE und RE die  $P_K$ , „prediction propability“ (*Smith*)<sup>[55]</sup> für jeden Patienten errechnet. Der  $P_K$  - Wert wird definiert durch die Gleichung:

$$P_K = \frac{(P_c + 0.5 * P_{tx})}{(P_c + P_d + P_{tx})} \quad (4)$$

wobei  $P_c$  die konkordante Vorhersehbarkeit bezeichnet, die beschreibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit der EEG - Parameter richtig wiedergibt, welcher von zwei willkürlich ausgewählten Datenpunkten derjenige mit der höheren bzw. der niedrigeren Anästhetikakonzentration ist.  $P_d$  bezeichnet die diskordante Vorhersehbarkeit, die beschreibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit der EEG - Parameter falsch wiedergibt, welcher von zwei willkürlich ausgewählten Datenpunkten derjenige mit der höheren bzw. der niedrigeren Anästhetikakonzentration ist.  $P_{tx}$  beschreibt, dass bei zwei willkürlich ausgewählten Datenpunkten, gleiche Werte für den EEG - Effekt (x), jedoch unterschiedliche Werte für die Anästhetikakonzentration (y) vorliegen (x - only tie). In diesem Fall wird nur mit einer 50:50 Chance richtig wiedergegeben, welcher von diesen Datenpunkten derjenige mit der höheren bzw. der niedrigeren Anästhetikakonzentration ist <sup>[55]</sup>. Der  $P_K$  - Wert ist eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 1. Die Zahl 1 bedeutet, dass 100% der Werte für die Effektkompartmentkonzentration richtig zugeordnet werden und somit eine perfekte Korrelation zwischen Effektkompartmentkonzentration und dem jeweiligen EEG - Effekt (BIS, SE bzw. RE) vorliegt. Die Zahl 0,5 bedeutet, dass lediglich 50% der Werte für die Effektkompartmentkonzentration richtig zugeordnet werden und somit lediglich eine statistische Ratewahrscheinlichkeit von 50:50 vorliegt.

Nach beiden Analysewegen erfolgte eine Berechnung des Mittelwertes aller Korrelationskoeffizienten. Diese wurden zur Signifikanzbestimmung dem zweiarmigen Student' schen t - Test unterzogen.

Als Signifikanzgrenze wurde 5% ( $p \leq 0,05$ ) festgelegt.

Alle statistischen Berechnungen wurden unter Verwendung des Softwareprogramms Excel 97 von Microsoft® (Redmond, VA, USA) ausgeführt.

### 3) Ergebnisse

#### 3.1) Demographische Patientenverteilung

Unter den 16 eingeschlossenen Patienten befanden sich 4 Frauen und 12 Männer (25 % bzw. 75%). Das Alter der Patienten lag zwischen 19 und 46 Jahren ( $29,0 \pm 8,0$  Jahre; Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Das Gewicht der Patienten lag zwischen 50 und 95 kg ( $74,8 \pm 11,3$  kg). Die Körpergröße der Patienten lag zwischen 165 und 185 cm ( $177,7 \pm 6,5$  cm). 13 Patienten (81,25%) entsprachen der Klassifikation ASA I, 3 Patienten (18,75%) entsprachen ASA II (**Tab. 2**).

**Tab. 2: Demographische Patientenverteilung**

Patient	Alter	Geschlecht	Größe (cm)	Gewicht (cm)	ASA
1	40	m	183	95	I
2	34	m	183	80	II
3	26	m	185	78	II
4	23	w	167	50	I
5	30	m	180	86	I
6	35	m	178	80	I
7	32	m	165	65	II
8	46	w	168	62	I
9	21	m	180	80	I
10	20	m	185	75	I
11	38	m	178	77	I
12	30	m	180	90	I
13	25	m	181	65	I
14	25	w	170	65	I
15	20	m	182	75	I
16	19	w	178	73	I

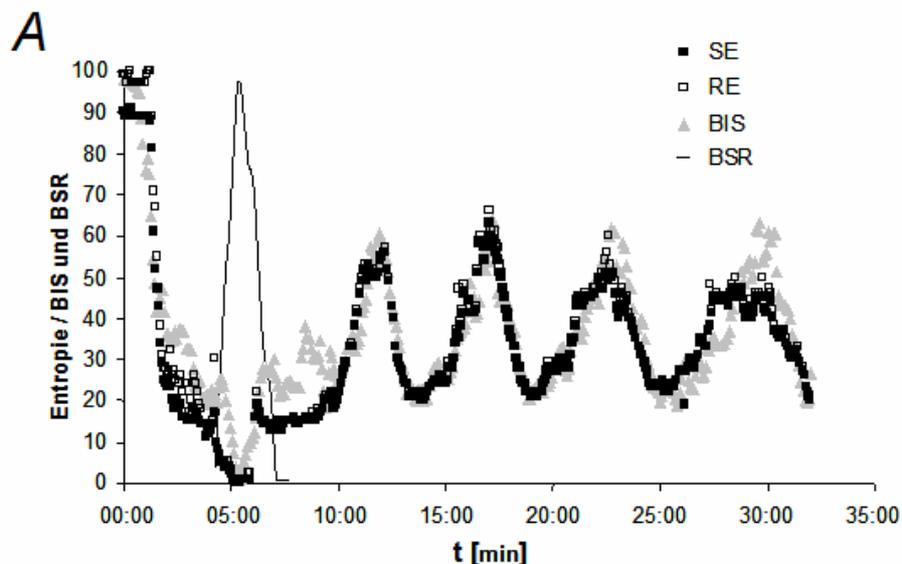
### 3.2) Messdauer

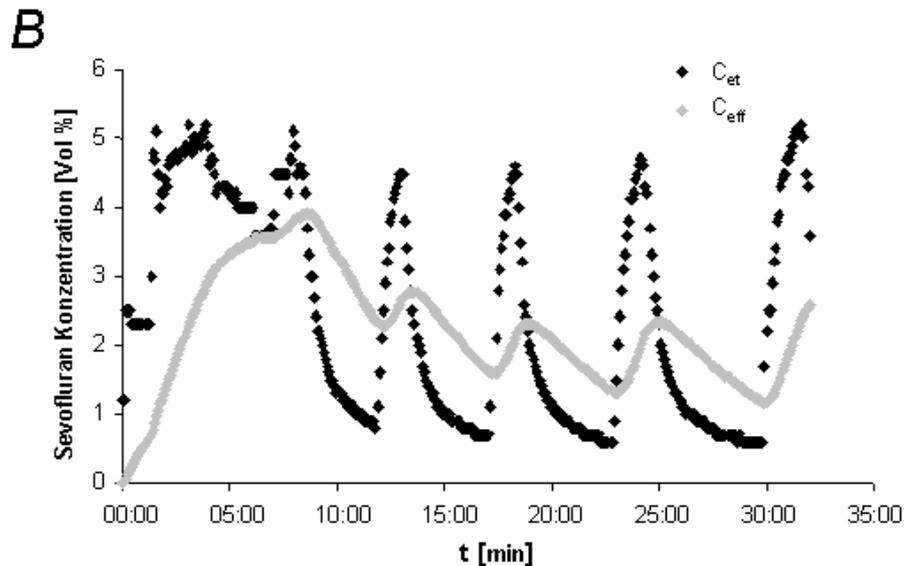
Die durchschnittliche Messzeit betrug  $28,5 \pm 8$  min. Während dieser Zeit wurden pro Patient  $342 \pm 96$  artefaktfreie Daten ausgewertet, die alle 5 sec von den jeweiligen Monitoren übertragen und aufgezeichnet wurden.

### 3.3) Zeitlicher Verlauf von Sevoflurankonzentration und Narkoseindices

Steigende Sevoflurankonzentrationen führten bei allen Probanden zu einem Absinken der Parameterwerte für den Bispektral Index, State- und Response Entropy, während absinkende Sevoflurankonzentrationen bei allen Probanden zu einem Ansteigen der Parameterwerte für den Bispektral Index, State- und Response Entropy führten. Bei hohen Sevoflurankonzentrationen traten Burst Suppression Muster auf.

Die EEG - Parameter State Entropy, Response Entropy und Bispektral Index sowie die Burst Suppression Ratio werden im zeitlichen Verlauf in der **Abb. 3 A**, die endexpiratorische Sevoflurankonzentration und die Sevofluran-Effektkompartmentkonzentration im zeitlichen Verlauf in der **Abb. 3 B** am Beispiel von Patient Nr. 1 dargestellt.





**Abb. 3: (A) Zeitlicher Verlauf von Entropie, Bispektral Index, Burst Suppression Ratio. (B) Zeitlicher Verlauf der endtidalen Sevofluran - Konzentration und der Effektcompartmentkonzentration.**

#### 3.4) Abhängigkeit der EEG - Parameter von der Sevoflurankonzentration

Da die Änderung der endtidalen Sevoflurankonzentration ( $C_{et}$ ) den in den respektiven Epochen beobachteten Änderungen der EEG - Parameter vorausgeht (Hysterese), ist es nicht möglich, einen direkten Zusammenhang zwischen diesen Größen herzustellen (**Abb. 4, A - C**). Mittels pharmakokinetisch - pharmakodynamischer Berechnungen lässt sich die Hystereseschleife unter Annahme eines Massentransfers 1. Ordnung ( $k_{e0}$ ) zwischen dem Plasmakompartiment und dem Wirkort kollabieren, so dass nun jeder Sevofluran - Effektcompartmentkonzentration ein eindeutiger Wert des in den respektiven Epochen errechneten EEG - Parameters zugeordnet werden kann (**Abb. 4, D - F**).

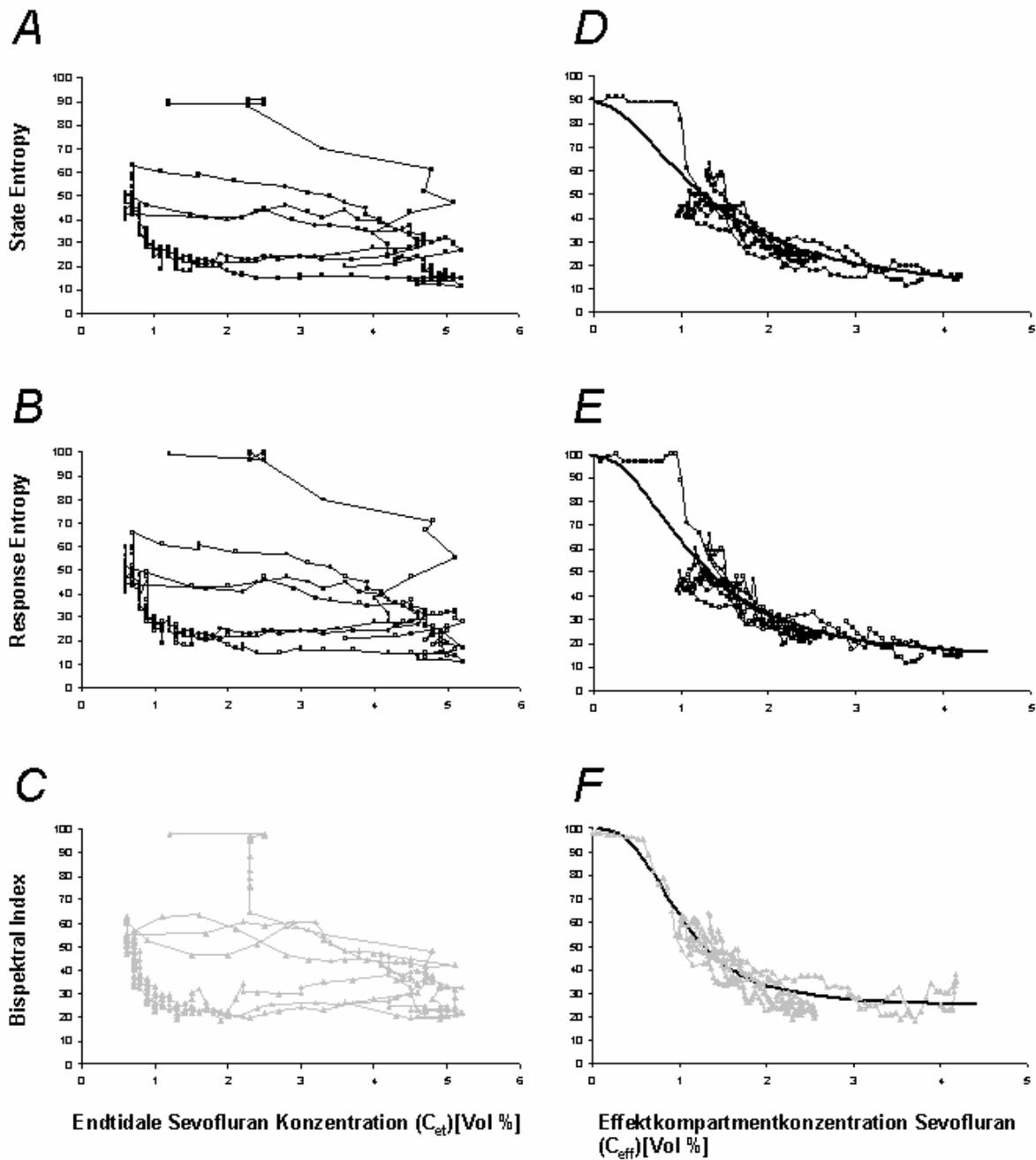


Abb. 4: Abhängigkeit der Entropie und BIS von der endtidalen Sevoflurankonzentration (A - C) und von der Effektkompartimentkonzentration Sevofluran (D - F). In den Abb. 4, D - F sind die entsprechenden gefitteten Dosis - Wirkungsbeziehungen als durchgehende Linie dargestellt.

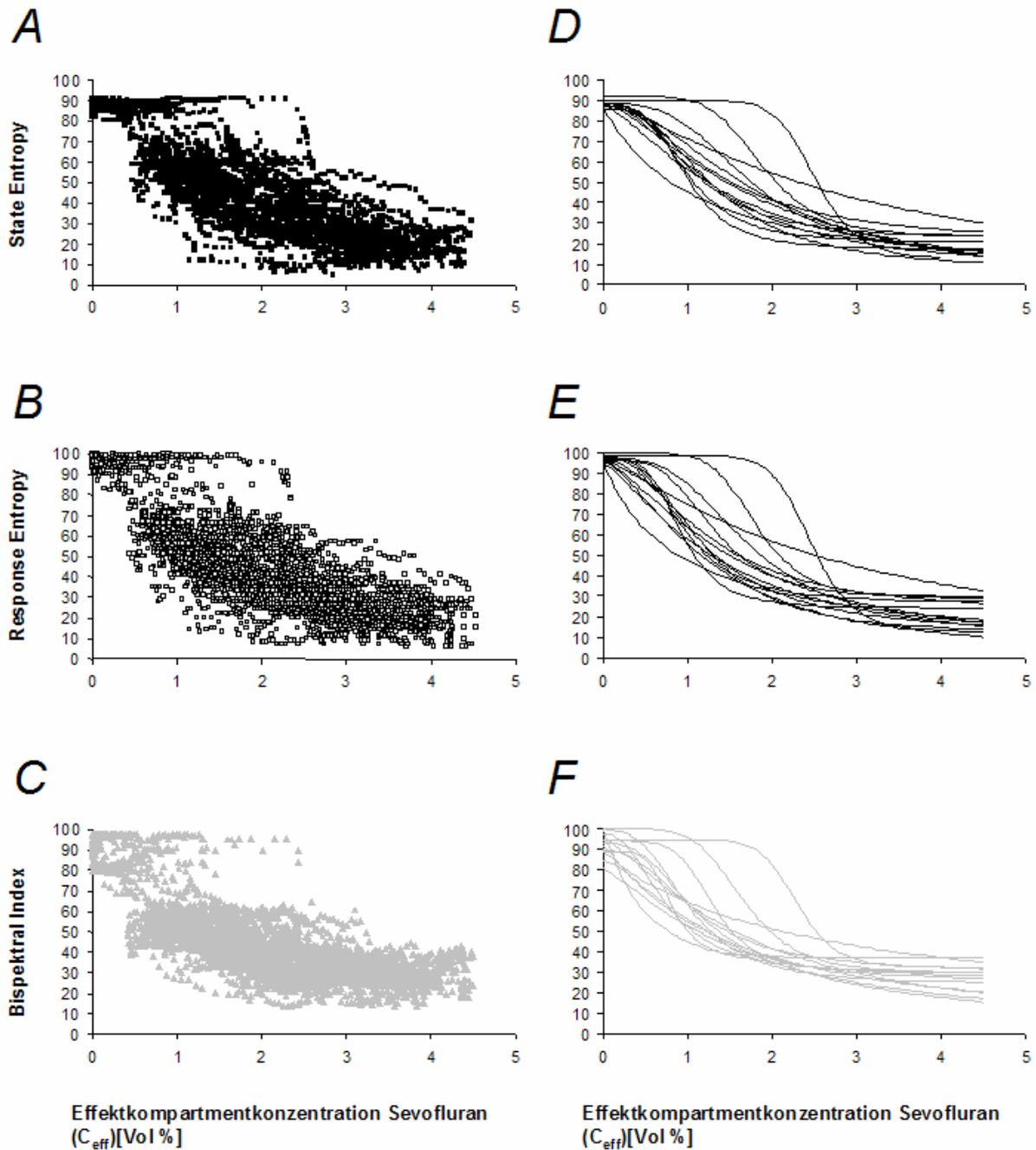


Abb. 5: Gesamtverlauf von State Entropy (A), Response Entropy (B) und Bispektral Index (C) aller Patienten in Abhängigkeit von der Sevofluran - Effekt compartmentkonzentration  $C_{eff}$ . Die Abb. 5, D - F zeigen die gefitteten Dosis - Wirkungsbeziehungen aller Patienten für die jeweiligen EEG - Parameter.

### 3.5) Pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter

Durch die Anwendung des simultanen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Rechenmodells <sup>[54]</sup> („fitten“) konnten die Parameter für die Äquilibrierungskonstante ( $k_{e0}$ ), der jeweilige EEG - Effekt, der bei fehlender ( $E_0$ ) und bei maximaler Sevoflurankonzentration ( $E_{max}$ ) gemessen wurde, die Konzentration bei halbmaximalem Effekt ( $EC_{50}$ ) und die Anstiegssteilheit der Dosis - Wirkungs - Kurve ( $\gamma$ ) ermittelt werden.

**Tab. 3: Pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter**

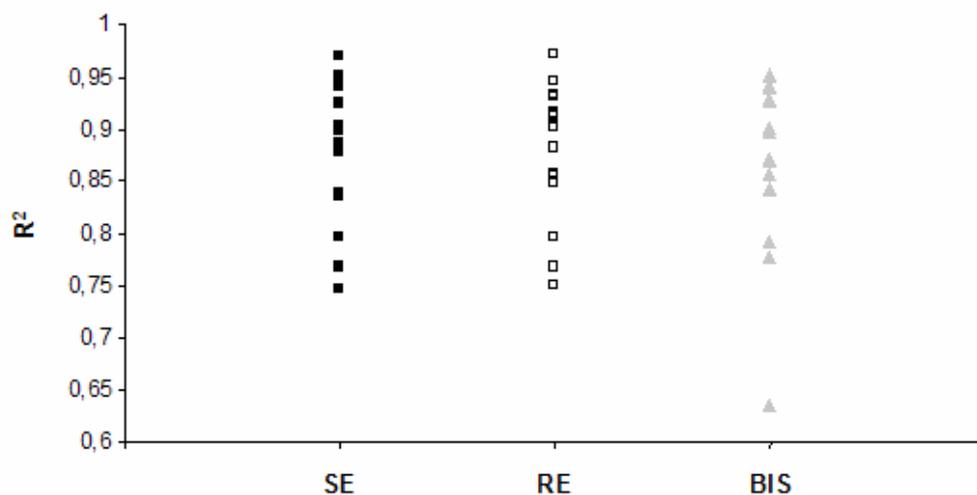
Parameter	SE $\pm$ SD	RE $\pm$ SD	BIS $\pm$ SD
$k_{e0}$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$0.33 \pm 0.21$	$0.32 \pm 0.20$	$0.31 \pm 0.16$
$E_0$	$81.91 \pm 17.56$	$89.91 \pm 09.70$	$86.65 \pm 17.71$
$E_{max}$	$29.33 \pm 20.93$	$23.67 \pm 22.84$	$32.62 \pm 22.04$
$EC_{50}$ [Vol%]	$1.60 \pm 0.51$	$1.55 \pm 0.51$	$1.45 \pm 0.59$
$\gamma$	$3.94 \pm 3.74$	$3.83 \pm 3.17$	$3.64 \pm 2.96$

$k_{e0}$	Äquilibrierungskonstante 1. Ordnung, die den Efflux vom Blut zum Effektkompartiment beschreibt
$E_0$	gemessener EEG - Parameter (SE, RE, BIS) bei Abwesenheit von Anästhetika
$E_{max}$	gemessener EEG - Parameter bei maximaler Anästhetika - Konzentration
$EC_{50}$	Anästhetikakonzentration, die 50% des maximalen Effektes verursacht
$\gamma$	beschreibt die Schleife der Konzentrations - Wirkungsbeziehung
SE	State Entropy
RE	Response Entropy
BIS	Bispektral Index

### 3.6) Bestimmtheitsmaß $R^2$

Mit dem Bestimmtheitsmaß  $R^2$  lässt sich, auf Grundlage des verwendeten Modells, die Güte der Korrelation zwischen den EEG - Effekten und der Effektkompartimentkonzentration  $C_{\text{eff}}$  berechnen.

Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  ist leicht, jedoch nicht signifikant höher für SE und RE ( $R^2 = 0.87 \pm 0.09$  und  $0.86 \pm 0.10$ ) als für den BIS ( $R^2 = 0.85 \pm 0.12$ ). Die individuellen  $R^2$  - Werte aller Patienten werden in **Abb. 6** dargestellt.

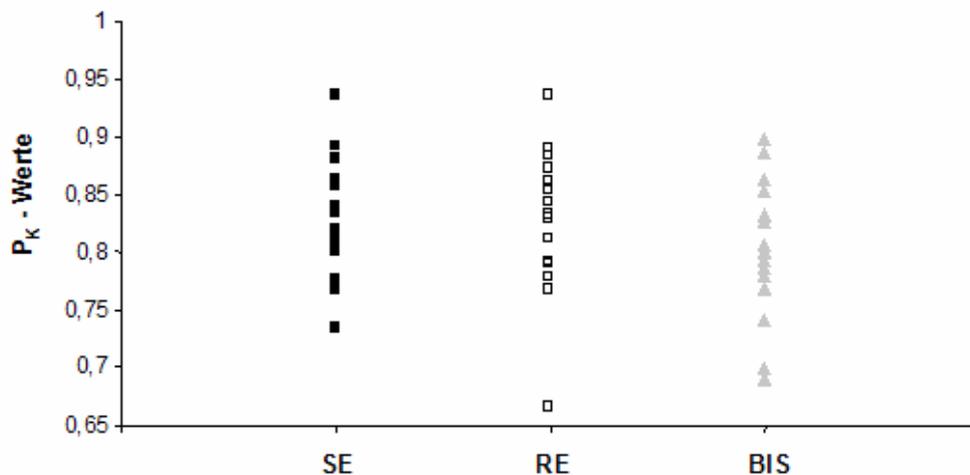


**Abb. 6:**  $R^2$  - Werte aller Patienten für die State Entropy (SE), Response Entropy (RE) und Bispektral Index (BIS).

### 3.7) Vorhersagewahrscheinlichkeit $P_K$

Mit der Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  lässt sich modellunabhängig die Güte der Korrelation zwischen den EEG - Effekten und der Effektkompartmentskonzentration  $C_{\text{eff}}$  berechnen.

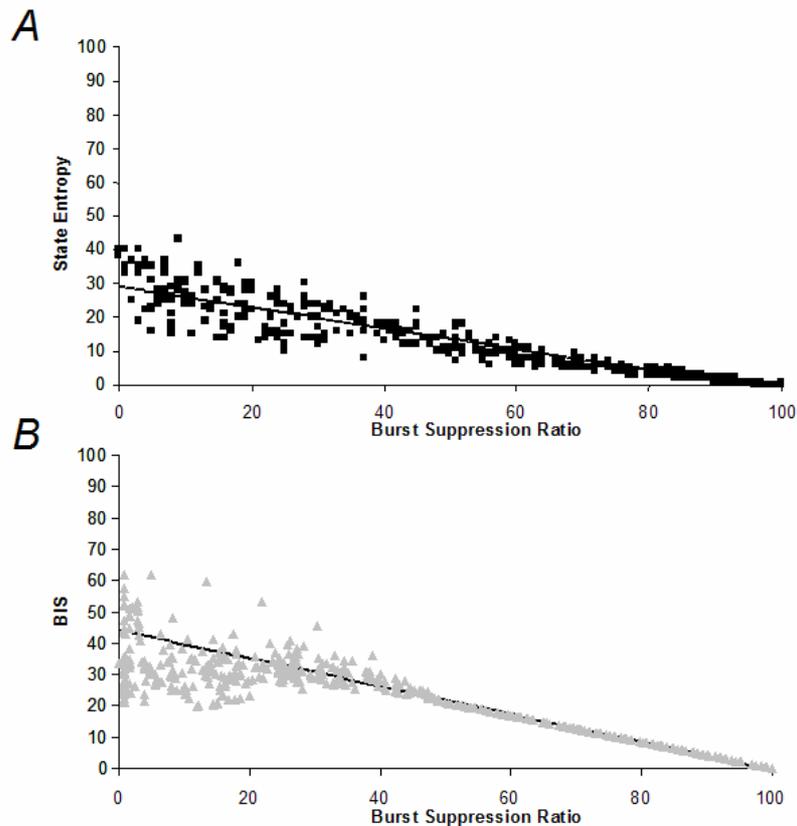
In Anbetracht dessen, dass Daten, die während des Auftretens von Burst Suppression aufgezeichnet wurden, nicht zur Anwendung des  $E_{\text{max}}$  - Modells geeignet waren, wurde zusätzlich die Korrelation zwischen den EEG - Effekten (SE, RE bzw. BIS) und der  $C_{\text{eff}}$  anhand der „prediction probability“ ( $P_K$ )<sup>[55]</sup> ermittelt. Hierbei konnten alle Daten, inklusive der Daten, die während Burst Suppression aufgezeichnet wurden, verwendet werden. Die  $P_K$  - Werte sind für SE und RE ( $0.84 \pm 0.05$  und  $0.82 \pm 0.06$ ) leicht, jedoch nicht signifikant höher als für den BIS ( $0.80 \pm 0.06$ ). Die individuellen  $P_K$  - Werte aller Patienten werden in **Abb. 7** dargestellt.



**Abb. 7:**  $P_K$  - Werte aller Patienten für die State Entropy (SE), Response Entropy (RE) und Bispektral Index (BIS).

## 3.8) Burst Suppression

Burst Suppression trat bei 9 von 16 Patienten auf, wobei in 7 Fällen eine Burst Suppression Ratio  $> 40\%$  auftrat. In **Abb. 8 A und B** wurden die Entropie- und die Bispektral Index - Werte in Abhängigkeit von der Burst Suppression Ratio dargestellt. Es zeigt sich, dass bei der Spektralen Entropie die SE- und die RE- Werte (von BSR = 0% bis BSR = 100%) linear auf 0 abfallen (**Abb. 8 A**). Für die SE ergab sich:  $R^2 = 0.88 \pm 0.02$ ;  $\text{Entropy} = a - \text{BSR} / b$ ;  $a = 29.0$  und  $b = 3.25$ . Bei dem Bispektral Index zeigt sich, dass zwischen BSR 0 - 40% die Bispektral Index - Werte zwischen BIS 20 - 60 streuen. Zwischen BSR 40 - 100% fällt der Bispektral Index linear auf 0 (bei BSR = 100%) ab (**Abb. 8 B**). Für BSR  $> 40\%$  ergab sich:  $\text{BIS} = a - \text{BSR} / b$ ;  $a = 44.1 \pm 2.0$  and  $b = 2.25 \pm 0.13$ , wobei es kaum interindividuelle Unterschiede gab ( $R^2 = 0.99 \pm 0.01$ ).



**Abb. 8: (A) Beziehung zwischen State Entropy und Burst Suppression. (B) Beziehung zwischen Bispektral Index und Burst Suppression.**

### 3.9) Korrelation zwischen Entropie Indices und Bispektral Index

Es zeigt sich, dass die Werte für die State Entropy und Response Entropy sigmoidal mit den Werten für den Bispektral Index korrelieren. Mit steigenden Bispektral Index - Werten steigen ebenso die State Entropy- und die Response Entropy- Werte an (siehe **Abb. 9 A und B**).

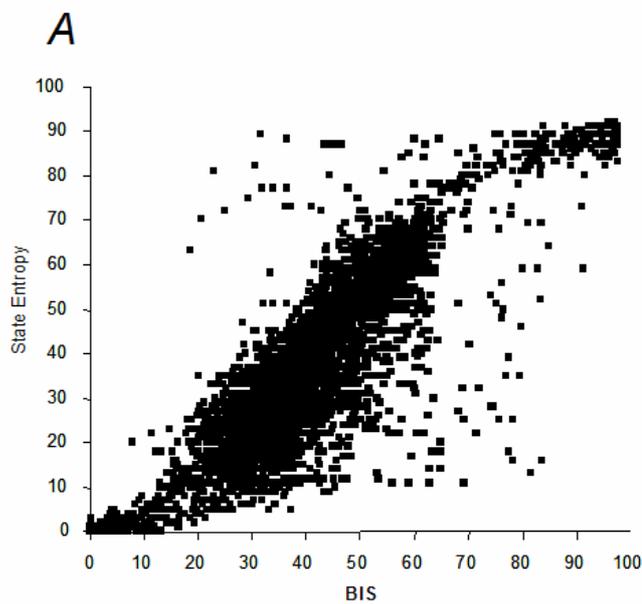
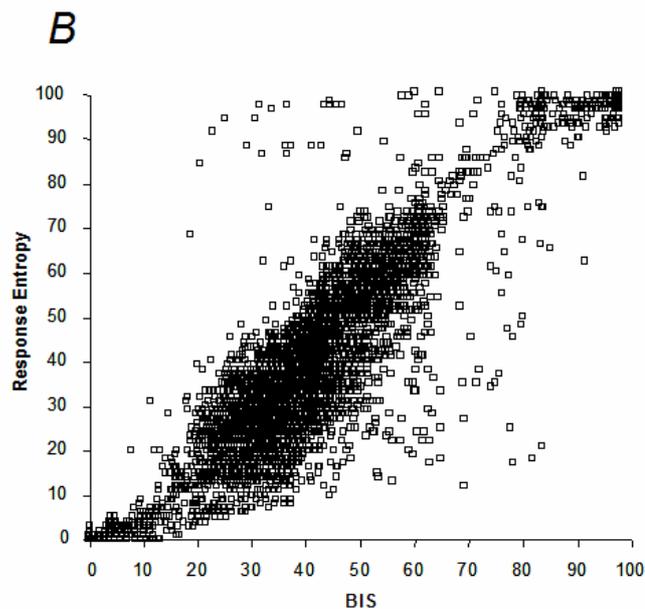


Abb. 9:

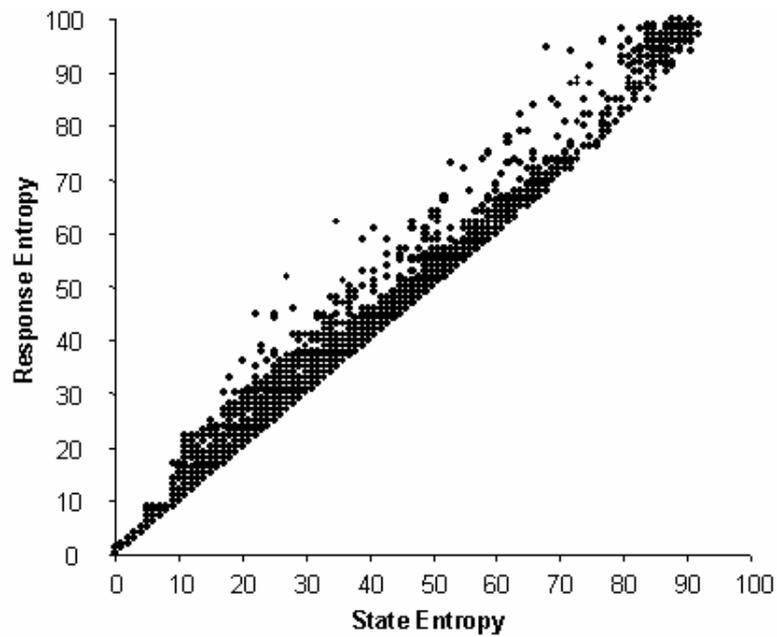
(A) Korrelation zwischen State Entropy und Bispektral Index.



(B) Korrelation zwischen Response Entropy und Bispektral Index.

### 3.10) Korrelation zwischen Response Entropy und State Entropy

Zwischen den State Entropy- und den Response Entropy- Werten zeigt sich eine lineare Korrelation, wobei  $RE = 1,05 * SE + 0,31$  ( $R^2 = 0,98$ ) ist (siehe **Abb. 10**).



**Abb. 10:** Korrelation zwischen Response Entropy und State Entropy.

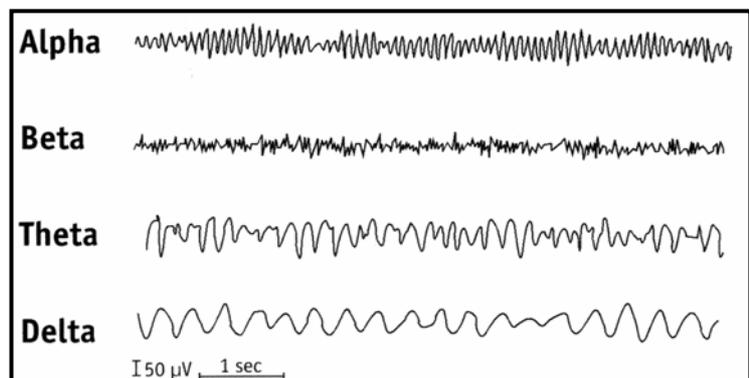
## 4) Diskussion

### 4.1.1) Das Elektroenzephalogramm

Beim Elektroenzephalogramm (EEG) wird auf der Kopfhaut eines Patienten über Ableitungselektroden die Spannung (Volt) zwischen jeweils 2 Ableitungselektroden gemessen. Diese Spannung wird durch die Differenz der bioelektrischen Potentiale zwischen den einzelnen Ableitungselektroden erzeugt. Es handelt sich dabei um bioelektrische Summenpotentiale, die von allen elektrisch aktiven Zellen in weiterer Umgebung der Ableitungselektroden generiert werden <sup>[44]</sup>. Sie entstehen überwiegend durch extrazelluläre Stromflüsse zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Postsynaptischen Potentialen (PSP) kortikaler Pyramidenzellen <sup>[44]</sup>.

Für die Anbringung der Elektroden hat sich als Standard das Internationale 10 - 20 - System durchgesetzt, wobei die Lage der Ableitungselektroden auf der Kopfhaut eingeteilt wird in Lagepunkte zwischen den Landmarken Nasion (Nasenwurzel), Inion (Protuberantia occipitalis externa), linker und rechter Tragus (Außenohren) <sup>[44]</sup>. Im aufgezeichneten EEG werden die sich verändernden elektrischen Spannungen ( $\mu\text{V}$ ) zwischen den Ableitungselektroden in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt. Es entstehen wellenförmige Linien, deren Amplituden die elektrische Spannung in Mikrovolt ( $\mu\text{V}$ ) wiedergeben (*siehe **Abb. 11***). Die auftretenden Schwingungen werden nach ihrer Frequenz in Delta ( $\delta$ ) - Wellen (0,5 - 3 Hz), Theta ( $\theta$ ) - Wellen (4 - 7 Hz), Alpha ( $\alpha$ ) - Wellen (8 - 13 Hz) und Beta ( $\beta$ ) - Wellen (>13 Hz) eingeteilt <sup>[28]</sup>.

**Abb. 11: Die Wellen des EEG.**  
Eine vereinfachte Übersicht über die Einteilung der EEG - Wellen nach der Frequenz. Verändert nach [64].



Bei Erwachsenen liegt im Wachzustand physiologisch ein Mischbild aus Alpha ( $\alpha$ ) - und Beta ( $\beta$ ) - Wellen vor (Wach - EEG). Mit zunehmender Aufmerksamkeit und Erregung tritt eine zunehmende Desynchronisation der Pyramidenzellaktivität ein. Dabei steigt die Frequenz, während gleichzeitig die Amplitude abnimmt. Mit abnehmender Hirnaktivität und abnehmendem Bewusstseinszustand, wie z.B. bei Ermüdung und Schlaf, synchronisiert zunehmend die Pyramidenzellaktivität. Dabei sinkt die Frequenz und die Amplitudenhöhe steigt. Beeinflusst wird die Synchronizität der kortikalen Pyramidenzellen vom Thalamus und vom Hirnstamm<sup>[44]</sup>.

Die durch die Gabe von Anästhetika hervorgerufenen Veränderungen auf das EEG sind konzentrationsabhängig. Bei einer geringen Gabe von Anästhetika folgt auf das Wach - EEG eine Exzitationsphase mit Zunahme der hochfrequenten Anteile und abnehmender Amplitude<sup>[11]</sup>. Bei weiterer Steigerung der Anästhetikakonzentration nimmt der hochfrequente Anteil ab und der niederfrequente Anteil steigt. Es kommt zu einem zunehmenden langwelligen EEG mit höheren Amplituden<sup>[11]</sup>. In dieser Phase befindet sich der Bereich für die chirurgische Narkosetiefe. Bei sehr hohen Anästhetikakonzentrationen entstehen Burst Suppression Muster. Diese Phase ist gekennzeichnet durch einen Wechsel von isoelektrischen Anteilen (suppression) und hochfrequenten Bursts bis zur kompletten isoelektrischen Inaktivität, dem Nulllinien - EEG<sup>[11]</sup>. Die Dauer der isoelektrischen Anteile bzw. der Anteile ohne wesentliche elektrische kortikale Aktivität wird durch die Burst Suppression Ratio (BSR, Zeitanteil der Suppression während einer EEG - Epoche in %) beschrieben<sup>[11]</sup>.

#### 4.1.2) Analyseverfahren des EEG

Bei der Analyse des EEG kommen Untersuchungen der Frequenzdomäne bzw. der Zeitdomäne zur Anwendung. Bei der Frequenzdomäne untersucht man das EEG - Signal als eine Funktion der Frequenz<sup>[44]</sup> ( $\rightarrow$  Spektralanalyse). Bei der Zeitdomäne wird die Veränderung der elektrischen Spannung im Verlauf der Zeit untersucht<sup>[44]</sup>. Ein Beispiel für die Untersuchung der Zeitdomäne stellt die Burst Suppression Ratio dar, bei der der Wechsel von hochfrequenten Bursts und isoelektrischen Anteilen quantifiziert wird<sup>[44]</sup>.

### 4.1.3) Fast - Fourier - Transformation

Eine Methode zur Untersuchung der Frequenzdomäne ist die Fast - Fourier - Transformation <sup>[44]</sup>. Nach Fourier wird das Roh - EEG - Signal als Überlagerung mehrerer Sinuskurven mit unterschiedlichen Frequenzen und Amplituden betrachtet. Bei der Fourier Transformation wird das Roh - EEG - Signal in seine zugrunde liegenden Schwingungskomponenten zerlegt und nach diesen Unterschieden geordnet <sup>[52]</sup>.

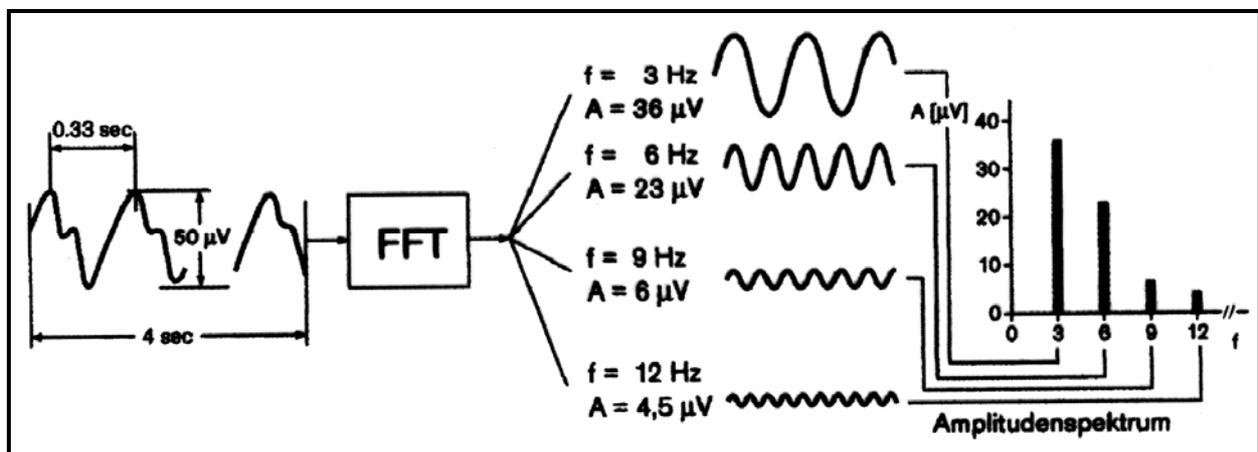
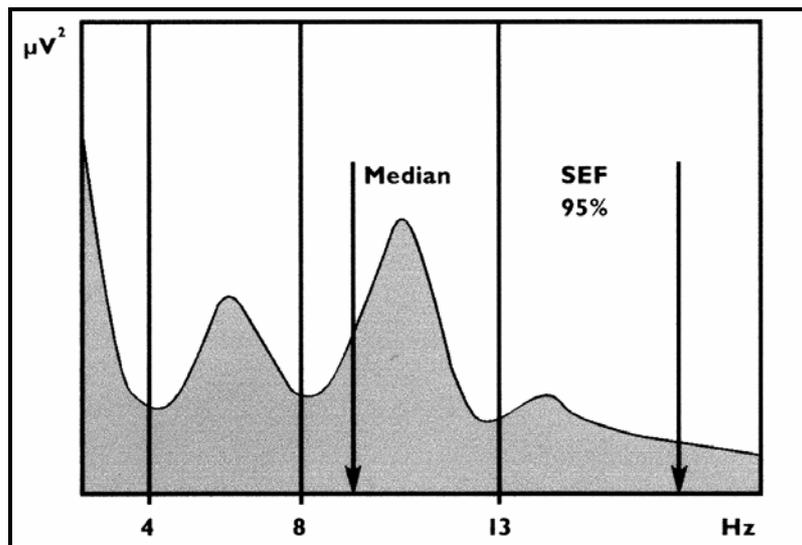


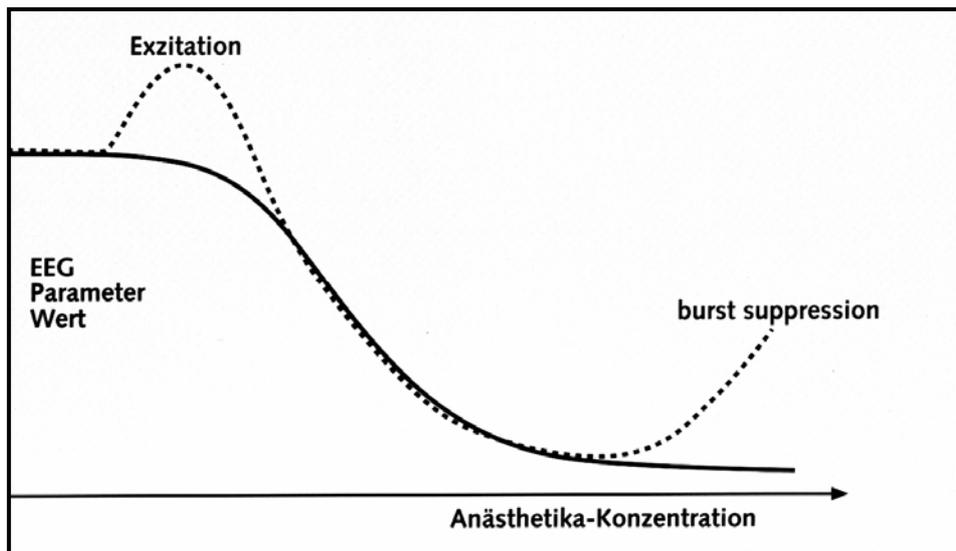
Abb. 12: Fast - Fourier - Transformation (FFT). Die Summenwelle wird in Sinus- und Cosinus-Wellen zerlegt, aus denen sie sich zusammensetzt. Das Amplitudenspektrum (= Powerspektrum) trennt diese nach der Frequenz und zeigt, wie groß die jeweils dazugehörige Amplitude ist. Entnommen aus [50].

Werden die Amplitudenquadrate (in  $\mu\text{V}^2$ , = Power) in Abhängigkeit von der Frequenz in einem Histogramm dargestellt, ergibt sich das Powerspektrum <sup>[44,52]</sup>. Dabei entspricht die Gesamtaktivität des EEG - Signals der Fläche unter der Kurve <sup>[52]</sup>.



**Abb. 13: Powerspektrum. Auftragung des Amplitudenquadrates [ $\mu V^2$ ] versus Frequenz [Hz]. Eingezeichnet sind die Medianfrequenz und die spektrale Eckfrequenz bei 95% ( $SEF_{95}$ ). Verändert nach [64]**

Die Begriffe „Medianfrequenz“ und „spektrale Eckfrequenz“ (SEF) werden verwendet, um die Verteilung des Powerspektrums besser zu beschreiben: Die Medianfrequenz teilt das Powerspektrum in der Mitte, die spektrale Eckfrequenz 95% ( $SEF_{95}$ ) ist diejenige Frequenz, unterhalb derer 95% der EEG - Aktivitäten liegen <sup>[52]</sup>. Im Allgemeinen verschiebt sich mit zunehmender Anästhetikakonzentration das Powerspektrum und somit die  $SEF_{95}$  in Richtung niedriger Frequenzen <sup>[11]</sup>. Darüber hinaus kann auch die relative Bandleistung der einzelnen Frequenzbereiche  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$  und  $\beta$  am Gesamtleistungsspektrum angegeben werden: So z.B. beschreibt die relative Delta - Leistung den Anteil der im  $\delta$  - Frequenzbereich (0,5 - 3 Hz) liegenden Power am Gesamtspektrum <sup>[52]</sup>. Die Probleme der Parameter  $SEF_{95}$  und Medianfrequenz bezüglich der Anforderung eines monophasischen Verlaufs, d.h. kontinuierlicher Abfall (bzw. Anstieg) im Verlauf von Wachzustand  $\rightarrow$  Anästhesie  $\rightarrow$  Nulllinien - EEG, liegen insbesondere in der hohen Artefaktanfälligkeit im Wach- und Sedierungszustand <sup>[12]</sup> sowie im Bereich niedriger Anästhetikakonzentrationen (Exzitation) und im Bereich sehr hoher Anästhetikakonzentrationen (Burst Suppression Muster), in denen  $SEF_{95}$  und Medianfrequenz paradoxe Anstiege trotz zunehmenden Anästhetikaeffekts zeigen <sup>[17]</sup>.



**Abb. 14: Idealer EEG-Parameter. Ein gewünschter Verlauf eines idealen EEG - Parameters (durchgezogene Linie) und der tatsächliche Verlauf der SEF<sub>95</sub>. Verändert nach [9].**

Dieses erschwert die Zuordnung eines Bewusstseinszustandes zu einem bestimmten Wert von SEF<sub>95</sub> oder Medianfrequenz und könnte bei der EEG - orientierten Narkoseführung zu einer Über- oder Unterdosierung von Anästhetika führen <sup>[10]</sup>.

Neben dem Powerspektrum wird aus der Fast - Fourier - Transformation auch das Phasenspektrum abgeleitet. Das Phasenspektrum ist eine Auftragung von Phasenwinkel gegen die Frequenz. Der Phasenwinkel ist ein Maß für den Gangunterschied zwischen Wellen und insofern wichtig, als er Einfluss darauf nimmt, wie sich Wellen auslöschen oder verstärken. Er wurde jedoch lange Zeit als „uninteressant“ betrachtet <sup>[9]</sup>.

#### 4.1.4) Bispektral Index<sup>®</sup>

Der Bispektral Index<sup>®</sup> (BIS<sup>®</sup>, bispectral index scale) ist ein komplexer Parameter, der sich aus einer Kombination mehrerer Subparameter u.a. der Zeitdomäne und der Frequenzdomäne zusammensetzt <sup>[44]</sup>. Er verwendet Informationen aus dem Power- und Phasenspektrum und damit auch die in anderen Verfahren vernachlässigte Beziehung

der Phasenwinkel zueinander <sup>[44]</sup>. Bei den weiteren Subparametern handelt es sich um die Relative Beta - Ratio (einem Parameter aus dem Powerspektrum), die SyncFastSlow (aus der Bispektral - Analyse hergeleitet, quantifiziert, inwieweit eine Kopplung der Phasenwinkel verschiedener Frequenzen besteht) und die Suppression Ratio <sup>[13]</sup>. Zusätzlich beinhaltet der Index eine Artefaktanalyse <sup>[44]</sup>. Die genaue Zusammensetzung des Algorithmus und die Gewichtung, mit der die Ergebnisse der einzelnen Komponenten in den endgültigen BIS - Wert hineinfließen, sind geheim und urheberrechtlich geschützt (Eigentum der Firma Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA) <sup>[10]</sup>.

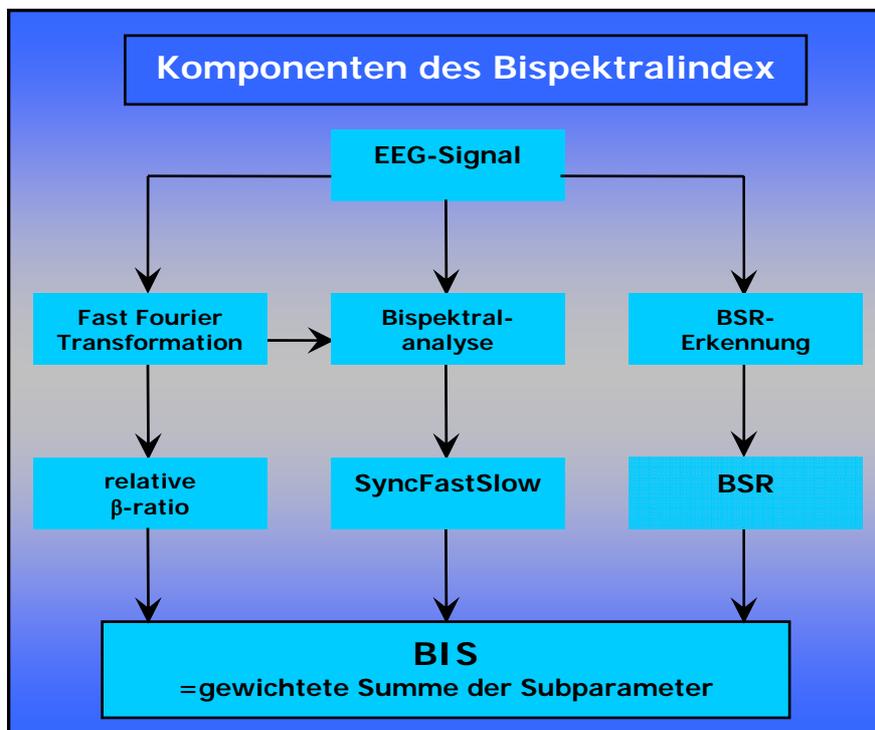


Abb. 15: Komponenten des BIS. Die vermutete Arbeitsweise des Algorithmus, der den Bispektral Index errechnet, schematisch dargestellt. Verändert nach [9]

Der BIS - Wert ist eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100, wobei 100 ein Zustand völliger Wachheit und 0 die „cortical silence“ charakterisiert. Bisher konnte nur der Algorithmus für BIS - Werte zwischen 0 und 30 entschlüsselt werden <sup>[13]</sup>. In diesem Bereich ist der BIS - Wert nur von der Höhe der Burst Suppression Ratio abhängig ( $BIS = 50 - BSR / 2$ ) <sup>[9]</sup>. Werte der Bispektral - Analyse gehen in diesem Bereich nicht in den BIS - Wert ein <sup>[9]</sup>.



Abb. 16: Einteilung der BIS - Skala. Verändert nach [2].

Wachheit / Erinnerung intakt	100 - 85
Sedierung	85 - 65
Allgemeinanästhesie	60 - 40
zunehmend Burst Suppression	30 - 0

Bei Patienten in Ruhe zeigt der BIS nur eine geringe intra- und interindividuelle Varianz<sup>[5]</sup>, und in der Exzitationsphase gewährleistet der Beta - Filter einen kontinuierlichen Abfall des BIS - Wertes<sup>[9]</sup>. In der chirurgischen Narkosetiefe korreliert der BIS - Wert sehr gut mit den effektiven Desfluran - Kompartment - Konzentrationen, fast so gut wie die SEF<sub>95</sub> und die Approximate Entropie<sup>[15]</sup>. Deutliche Schwächen liegen beim Auftreten von Burst Suppression Mustern vor. Bis zu einer Burst Suppression Ratio < 40% reagiert der BIS nicht mit einer entsprechenden Abnahme, bei einer Burst Suppression Ratio > 40% korreliert der BIS linear ( $r = -1$ ) mit der Burst Suppression Ratio<sup>[13]</sup>.

Bisher konnte jedoch kein exakter BIS - Schwellenwert gefunden werden, der klar zwischen Vorhandensein und Verlust des Bewusstseins diskriminiert, vielmehr gibt es einen Überlappungsbereich, der zu unterschiedlichen Empfehlungen führte. So empfahlen *Kerssens et al.*<sup>[27]</sup> für die intraoperative Phase den BIS - Bereich zwischen 40 und 60, in dem sie keine Hinweise auf zerebrale Informationsverarbeitung oder Erinnerungsbildung finden konnten. *Lubke et al.*<sup>[35]</sup> belegten aber auch in diesem Bereich eine Verarbeitung von akustischen Informationen.

Trotz aller Module und Filter ist der BIS dennoch empfindlich gegen starke Artefakte, wie sie durch hohe EMG- oder Burst- Aktivität<sup>[14]</sup>, Herzschrittmacher<sup>[23]</sup> und Hypothermie<sup>[38,57]</sup> erzeugt werden. Die hypnotischen Effekte von Ketamin<sup>[38,48,57]</sup> und Lachgas<sup>[3,45]</sup> werden ebenfalls nicht richtig vom BIS erfasst.

#### 4.1.5) A - 2000 XP<sup>®</sup> BIS - Monitor

Die Firma Aspect Medical Systems brachte 1996 mit dem A - 1000<sup>®</sup> den ersten BIS - Monitor für den kommerziellen Einsatz auf den Markt. Mittlerweile erlebte das Gerät mehrere Hardware- und Softwareupdates und ist seit dem Jahr 2000 als A - 2000<sup>®</sup> in der neuesten XP - Version („extended performance“) verfügbar (*siehe **Abb. 17***) und wurde in dieser klinischen Studie verwendet. Die Ableitung erfolgt mit Hilfe eines einmal verwendbaren Sensors mit integrierten Elektroden, die auf die Stirn des Patienten geklebt werden (*siehe **Abb. 2** und **Abb. 18***). Der ebenfalls in dieser Studie verwendete

„quatro“ - Sensor enthält eine EMG - Elektrode, die für die Registrierung von EMG - Signalen und weiteren Artefakten zuständig ist (**Abb. 18: Elektrode Nr. 4**)<sup>[2]</sup>.

Abb. 17: Der A - 2000<sup>®</sup> XP Monitor.

Ansicht des BIS - Monitors in der XP - Version.  
Herstellerfoto aus der Homepage der Fa. Aspect  
[[www.aspectms.com](http://www.aspectms.com)].

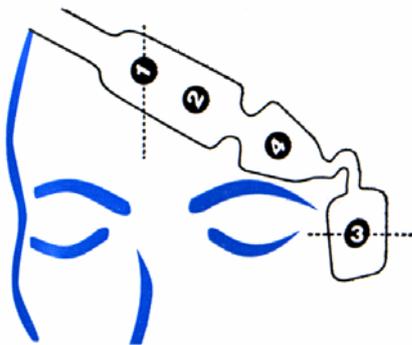
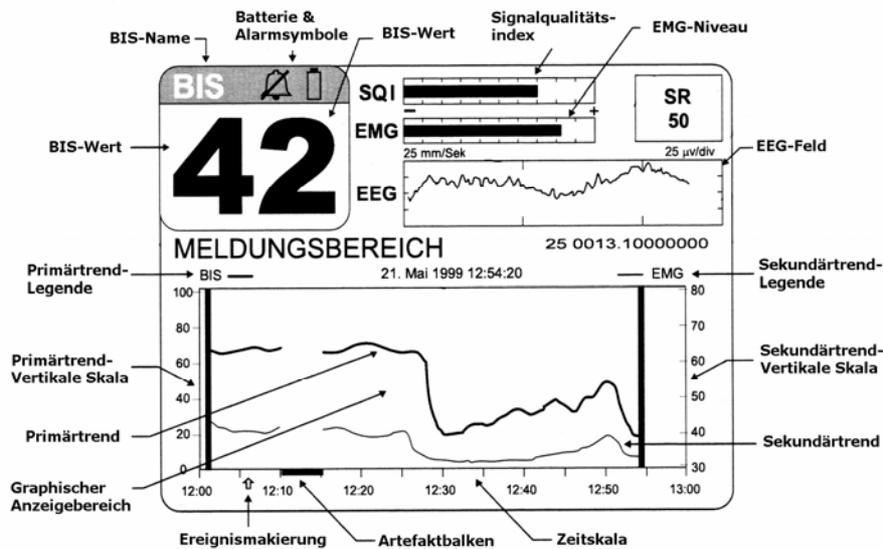


Abb. 18: Position des BIS - Sensors.

Positionierung des BIS - Sensors nach Herstellerangaben, um eine optimale Signalqualität und eine korrekte Ableitung zu gewährleisten. Die Elektrode Nr. 4 dient der Registrierung des EMG und einer besseren Artefaktanalyse.

Auf dem Monitor wird der BIS - Wert als eine große Zahl wiedergegeben. Weiterhin werden das Roh - EEG und Informationen über die Signalqualität (Signal Quality Index), das EMG - Niveau, die Burst Suppression Ratio und eine Trendübersicht der BIS - Werte über 1 Stunde dargestellt. Sie kann auch wahlweise durch das Powerspektrum mit der SEF<sub>95</sub> ersetzt werden.

Zusätzlich kann das Gerät verschiedene Systemtests durchführen und besitzt einen Datenspeicher für 11 - 12 Stunden und eine Schnittstelle für die PC - Verbindung<sup>[2]</sup>.



**Abb. 19: A-2000® Anzeige. Ein Überblick zu der Anzeige des BIS - Monitors. Es handelt sich um eine mögliche Konfiguration, da verschiedene Werte verändert werden können. Verändert nach [2].**

#### 4.1.6) Entropie

Im Gegensatz zur Fourier - Analyse kann das EEG - Signal nicht nur als eine Summe von Sinusschwingungen angesehen werden. Es ist ebenso möglich, das EEG - Signal stattdessen als ein chaotisches Muster anzusehen, wie es von Pritchard und Duke vorgeschlagen wurde <sup>[43]</sup>. Bei chaotischen Mustern werden mathematische Methoden der nicht - linearen Dynamik angewandt. Diese können dementsprechend auch zur Berechnung der Entropie bei der EEG - Analyse angewendet werden <sup>[20,37]</sup>. Die Entropie wurde erstmals von Rudolf Clausius 1856 in der Thermodynamik beschrieben <sup>[10]</sup> und findet sich im 2. Hauptsatz der Thermodynamik wieder. In der Informationstheorie wurde die Entropie zum ersten Mal von Shannon und Weaver 1949 definiert <sup>[61]</sup>. Sie beschreibt das „Maß der Ordnung bzw. Unordnung“ und quantifiziert ein zufälliges Verhalten / Vorhersehbarkeit eines Systems <sup>[42]</sup>. Nach dem Nachweis der Eignung der Entropie - Algorithmen zur Beschreibung „chaotischer“ Systeme <sup>[53]</sup> wurden in den letzten Jahrzehnten verschiedene Entropiealgorithmen zu diesem Zweck entwickelt <sup>[19,24]</sup>.

#### 4.1.7) Approximate Entropie und Shannon Entropie

Sowohl bei der Approximaten Entropie als auch bei der Shannon Entropie handelt es sich um Beispiele für die Analyse eines Roh - EEG - Signals in der Zeitdomäne. Sie gewinnen ihre Informationen aus dem Roh - EEG - Signal nicht aus der Frequenz, wie bei der Fourier - Analyse, sondern aus der Analyse der Amplitudenwerte.

Das Prinzip der Approximaten Entropie besteht darin, dass eine Voraussage zu einem zukünftigen Amplitudenwert unter Berücksichtigung einer Datenreihe aus zuvor gemessenen Amplitudenwerten getroffen wird. Mit zunehmender Narkosetiefe wird das Roh - EEG - Signal regelmäßiger (mit höheren Amplituden). Die Datenreihe der gemessenen Amplitudenwerte wird ebenfalls regelmäßiger, bedingt durch eine zunehmende Anzahl sich wiederholender Werte oder Wertefolgen. Die Vorhersagbarkeit eines zukünftigen Amplitudenwertes erhöht sich somit. Eine hohe Vorhersagbarkeit wird als eine hohe Ordnung des Systems verstanden, d.h. die Entropie nimmt demzufolge ab. *[Informationen zur Approximaten Entropie aus <sup>[16]</sup>]*

Die Shannon Entropie trifft ebenfalls eine Vorhersage zu einem zukünftigen Amplitudenwert. Als Grundlage nutzt sie jedoch keine Datenreihe aus zuvor gemessenen Amplitudenwerten, sondern trifft eine Vorhersage aufgrund einer Häufigkeitsdichteverteilung aus zuvor gemessenen Amplitudenwerten. Zur Veranschaulichung des Prinzips stellt man sich die Verteilung der Amplitudenwerte in einem Histogramm vor. Die Gauß'sche Normalverteilungskurve stellt den Ausgangspunkt der Veranschaulichung dar.

Da im Wachzustand ein EEG mit niedrigen Amplitudenwerten vorliegt, variieren die zu einem zufälligen Zeitpunkt gemessenen Werte innerhalb dieser Amplituden. Stellt man die Häufigkeitsverteilung der Amplitudenwerte in einem Histogramm dar, ergibt sich eine Hüllkurve mit einem steilen Verlauf. Je steiler und dichter der Kurvenverlauf ist, umso vorhersagbarer ist der zukünftige Amplitudenwert und umso niedriger ist die Entropie. Bei zunehmender Narkosetiefe hingegen wird das EEG regelmäßiger und die Amplituden steigen. Damit erhöht sich die Anzahl der zu einem zufälligen Messzeitpunkt messbaren Werte. Bei einer Darstellung der Häufigkeitsdichteverteilung in einem

Histogramm verflacht die Verteilung der gemessenen Werte und die Kurvenform wird breiter. Mit zunehmender Anzahl möglicher Werte und zunehmender Gleichverteilung sinkt die Vorhersagbarkeit der zukünftig gemessenen Amplitudenwerte. In dieser Bewertung der Ordnung steigt die Entropie. *[Informationen zur Shannon Entropie aus [15]]*

Die Approximate Entropie und die Shannon Entropie unterscheiden sich im Verlauf des Entropiewertes während der Narkose. Während bei zunehmender Narkosetiefe der Wert für die Approximate Entropie sinkt, steigt er bei der Shannon Entropie. Bei abnehmender Narkosetiefe steigt der Wert für die Approximate Entropie, während er bei der Shannon Entropie sinkt.

#### 4.1.8) Spektrale Entropie

Bei der Spektralen Entropie wie sie beim Datex-Ohmeda-Entropy<sup>®</sup>-Modul implementiert ist, handelt es sich um eine Methode der Frequenz- und Zeitdomäne zur Analyse des Roh - EEG - Signals und wird von der Firma Datex Ohmeda als Zeit - Frequenz balancierte spektrale Entropie beschrieben <sup>[61]</sup>.

Der Ausgangspunkt für die Spektrale Entropie stellt die Erstellung des Powerspektrums im Rahmen der Fast - Fourier Analyse dar (→ Frequenzdomäne). Im Gegensatz zur Shannon Entropie, bei der eine Beurteilung aufgrund der Häufigkeitsdichteverteilung der Amplitudenwerte erfolgt, wird bei der Spektralen Entropie die Shannon Funktion auf das Powerspektrum angewandt. Bei einem absolut unregelmäßigen EEG - Signal kommt es zu einer Gleichverteilung der verschiedenen Powerwerte; demnach ist hier die Entropie = 1. Bei einem absolut gleichmäßigen Signal, wie es eine einzige Sinuswelle darstellt, liegt nur ein einziger Powerwert vor und die Entropie ist hier = 0. Bei zunehmender Narkosetiefe sinkt die Entropie und bei abnehmender Narkosetiefe steigt die Entropie.

Der Zeitraum für die Berechnung eines Entropiewertes innerhalb des Datex-Ohmeda-Entropy<sup>®</sup>-Moduls, ist jedoch nicht auf eine einzige definierte Zeit festgelegt. Stattdessen werden in unterschiedlichen Zeitfenstern zwischen 1,92 sec und 60,16 sec gemessen.

Die jeweiligen Zeitfenster hängen von dem jeweils zugehörigen Frequenzband ab, so dass für jedes Frequenzband 15 Zyklen einer EEG - Welle erfasst werden können. Das kürzeste Messzeitfenster wird genutzt für die Frequenzbänder zwischen 32 Hz und 47 Hz, das längste für die Frequenzbänder  $< 2$  Hz. Dies ermöglicht, dass bei kürzeren Zeitfenstern öfter gemessen werden kann und Veränderungen in den höheren Frequenzbereichen bei Abnahme der Narkosetiefe schneller erfasst werden können.

Gemessen werden Frequenzen zwischen 0,8 Hz und 47 Hz. In den Frequenzbereichen oberhalb von 30 Hz wird jedoch das EEG - Signal durch eventuell vorhandene EMG - Aktivitäten der Stirnmuskulatur überlagert. Tritt während der Narkose plötzlich eine EMG - Aktivität auf, ist zu vermuten, dass sie eine Reaktion auf einen operativen Stimulus darstellt und als ein Anzeichen für eine insuffiziente Narkosetiefe gewertet werden kann. In diesem Zusammenhang beinhaltet die Spektrale Entropie des Datex-Ohmeda-Entropy<sup>®</sup>-Moduls zwei Indikatoren für die Entropie. Die State Entropy (SE) wird berechnet über einen Frequenzbereich von 0,8 Hz bis 32 Hz, während die Response Entropy (RE) über den gesamten Frequenzbereich einschließlich des vom EMG dominierten Bereichs von 0,8 Hz bis 47 Hz berechnet wird. Bei Fehlen der EMG - Aktivität entspricht die RE der SE ( $RE = SE$ ). Eine Differenz zwischen SE und RE ( $RE \neq SE$ ) hingegen weist auf das Vorhandensein von EMG - Aktivität hin. Dabei steigt zunächst die RE vor der SE, bedingt durch die höhere Anzahl der Messungen und der hinzukommenden EMG - Aktivität in diesem Frequenzbereich.

Bei Auftreten von Burst Suppression Mustern als Anzeichen einer zu tiefen Narkose werden die Anteile ohne wesentliche kortikale Aktivität („cortical silence“, EEG - Nulllinie) als absolut regelmäßige Signale gewertet. Die Entropie ist hier = Null.

Für die Anteile in denen hochfrequente Bursts auftreten, findet eine weitere Analyse des EEG - Signals statt. Hierbei wird u.a. der Frequenzbereich zwischen 0 Hz - 47 Hz auf das Vorliegen von Artefakten überprüft und ebenso der Frequenzbereich zwischen 0 Hz - 8 Hz auf das Vorliegen von Burst Suppression Mustern. Anschließend findet aus diesen Ergebnissen eine Gesamtbewertung des EEG - Signals auf das Vorliegen von Bursts, Suppression oder Artefakten statt. Es erfolgt dann die Berechnung der Burst Suppression Ratio, wobei Zeitabschnitte mit Artefakten nicht berücksichtigt werden.

Im Gegensatz zum Bispektral Index wird bei der Spektralen Entropie von Datex Ohmeda nur *ein* Algorithmus für den gesamten Narkosebereich verwendet.

Die für das Ablesen „umständlichen“ Werte zwischen 0 - 1 werden in ganzzahlige Werte von 0 - 100 für die Response Entropy und von 0 - 91 für die State Entropy überführt. Dabei werden die einzelnen Werte jedoch nicht einfach mit 100 multipliziert. Stattdessen wird der für die Narkoseführung wichtige Bereich zwischen 0,5 - 1 durch eine höhere Anzahl von Werten repräsentiert als der Bereich zwischen 0 - 0,5. Dem Bereich von 0,5 - 1 werden Entropiewerte von 30 - 100 bzw. 91 zugeordnet, dem Bereich von 0 - 0,5 werden Entropiewerte von 0 - 30 zugeordnet. Die Zuordnung erfolgt nicht äquidistant, sondern folgt einer Spline - Funktion. *[Informationen zur Spektralen Entropie aus<sup>[61]</sup>]*

#### 4.1.9) Datex Ohmeda Modul M-Entropy

Im Gegensatz zu vielen kommerziell verfügbaren Monitorsystemen wurde für die Spektrale Entropie kein eigener Monitor entwickelt. Stattdessen findet die Berechnung der Spektralen Entropie in einem Modul (**Abb. 20**) statt, das analog der Module für Blutdruck, EKG und O<sub>2</sub> - Sättigung in die Einschubleiste seitlich eines in der Anästhesie verwendeten Monitors eingeschoben wird. Die Entropiewerte und die BSR werden dann zusätzlich zu den anderen für die Anästhesie erforderlichen Parameter dargestellt.

Der in dieser klinischen Studie verwendete Monitor ist ein Datex Engstrom Compact mit der Software des Datex-Ohmeda S/5 Kompaktmonitor Anästhesie.

Abb. 20: Datex Ohmeda Modul M-Entropy.

Das Modul ist mit dem Entropiesensor verbunden und befindet sich in einer Einschubleiste eines in der Anästhesie verwendeten Monitors. Eine Abbildung zum Entropiesensor findet man in Kapitel 2.1.2. Diese Abbildung wurde der Internetseite [[www.datex-ohmeda.com](http://www.datex-ohmeda.com)] entnommen.



Abb. 21: Datex-Ohmeda S/5 Kompaktmonitor Intensiv.

Der in dieser Abbildung dargestellte Monitor ist die aktuelle Version des in der klinischen Studie verwendeten Monitors. Zur Nutzung des Entropiemoduls enthielt er die Software des Datex-Ohmeda S/5 Kompaktmonitor Anästhesie. [[www.datex-ohmeda.com](http://www.datex-ohmeda.com)]

#### 4.2) Vergleich zwischen Spektraler Entropie und Bispektral Index

Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, inwiefern die Spektrale Entropie in der Lage ist, die Effekte von Sevofluran auf das Effektkompartiment bei unterschiedlichen Effektkompartimentkonzentrationen korrekt wiederzugeben und ob sich daraus möglicherweise eine Eignung als Parameter zur Narkosetiefebestimmung ergibt. Zum Vergleich wurden simultan die State Entropie, die Response Entropie und der bereits etablierte Parameter Bispektral Index bei an- und absteigenden Effektkompartimentkonzentrationen von Sevofluran, einschließlich sehr hoher Konzentrationen mit Burst Suppression Aktivität, abgeleitet. Diese wurden mittels der Vorhersagewahrscheinlichkeit und dem Bestimmtheitsmaß gegen die Effektkompartimentkonzentration korreliert.

##### 4.2.1) Dosis - Wirkungsverhalten

Aus den Berechnungen der Effektkompartimentkonzentrationen und den Werten für die EEG - Effekte (State Entropy, Response Entropy und Bispektral Index) konnten unter Verwendung des sigmoidalen  $E_{max}$  - Modells die theoretisch idealen Dosis - Wirkungsbeziehungen für jede einzelne Messung ermittelt werden („fitten“). Das ursprüngliche sigmoidale  $E_{max}$  - Modell wird definiert durch die Gleichung:

$$E = E_{max} * C / (EC_{50} + C).$$

Dieses ursprüngliche Modell wurde von Hill erweitert, um seine Anwendung bei nicht - linearen Dosis - Wirkungsbeziehungen zu verbessern. Hierzu wurde ein Exponent ( $\gamma$ ) eingeführt, der die Steigung der Dosis - Wirkungskurve modifiziert (Hill - Gleichung <sup>[26]</sup>):

$$E = E_0 + (E_{max} - E_0) * [C_{eff}^{\gamma} / (EC_{50}^{\gamma} + C_{eff}^{\gamma})].$$

*Sheiner et al.* <sup>[54]</sup> verwendeten dieses sigmoidale Modell bereits 1979 zur Berechnung von Dosis - Wirkungsbeziehungen zwischen Muskelrelaxantien und klinischen Effekten.

*Stanski et al.* <sup>[56]</sup> nutzten das sigmoidale  $E_{\max}$  - Modell 1984, um Dosis - Wirkungsverläufe zwischen Thiopental und seinen EEG - Effekten zu berechnen. *Billard et al.* <sup>[4]</sup> wendeten 1997 das sigmoidale  $E_{\max}$  - Modell erstmals an, um die Dosis - Wirkungsbeziehung zwischen Alfentanil, Propofol und Midazolam und dem Bispektral Index zu beschreiben. *Olofsen und Dahan* <sup>[40]</sup> berechneten 1999 Dosis - Wirkungsbeziehungen zwischen Sevofluran und dem Bispektral Index. *Bruhn et al.* <sup>[15,16,17]</sup> erstellten 2000 erstmals Dosis - Wirkungsverläufe zwischen den volatilen Anästhetika Desfluran bzw. Isofluran und den Entropieparametern Approximate Entropie und Shannon Entropie.

In der vorliegenden Arbeit beschrieben wir erstmals Dosis - Wirkungsbeziehungen zwischen einem volatilen Anästhetikum und den Parametern der Spektralen Entropie. Aufgrund der kommerziellen Verfügbarkeit der Spektralen Entropie im Modul M-Entropy der Fa. Datex Ohmeda ist eine verbreiterte klinische Anwendung im Vergleich mit anderen Entropie - Parametern, wie Approximate Entropie oder Shannon Entropie, zu erwarten.

Da das sigmoidale  $E_{\max}$  - Modell nicht in der Lage war, Daten, in denen Burst Suppression auftrat, angemessen zu berechnen, wurden in der vorliegenden Arbeit die Zeitabschnitte, in denen sehr hohe Anästhetikakonzentrationen zum Auftreten von Burst Suppression Mustern führten, von der weiteren Analyse mittels des sigmoidalen  $E_{\max}$  - Modell ausgeschlossen. Dieses stimmt mit dem Vorgehen anderer Autoren vor, jedoch auch nach der Publikation der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit überein:

*Bouillon et al.* erstellten Dosis - Wirkungsverläufe zwischen Sevofluran und Spektraler Entropie bzw. Bispektral Index sowohl mit als auch ohne chirurgische Stimuli <sup>[6,7]</sup>. Hierbei nutzten sie ebenso nur Burst Suppression freie Daten. *Grünwald et al.* <sup>[25]</sup> untersuchten Dosis - Wirkungsbeziehungen zwischen Sevofluran und Bispektral Index. Unter Ausschluss von Daten während Burst Suppression Mustern konnten sie einen sigmoidalen Zusammenhang zwischen Sevofluran und dem Bispektral Index ermitteln. *McKay et al.* <sup>[36]</sup> verwendeten das sigmoidale  $E_{\max}$  - Modell, inklusive der Daten, während Burst Suppression Aktivität. Ihnen gelang es jedoch nicht, die Hysterese

zwischen den endtidalen Sevoflurankonzentrationen und Spektraler Entropie zu kollabieren und führten dann eine getrennte Analyse zwischen hohen und tiefen Narkosebereichen durch.

Eine Perspektive für die Zukunft, Dosis - Wirkungsverläufe unter Einbeziehung von Daten, die während Burst Suppression Mustern aufgezeichnet werden, zu berechnen, stellt die Verwendung des bisigmoidalen Modells <sup>[32]</sup> dar, das von *Kreuer et al.* 2004 erstmalig publiziert wurde. Dieses Modell besteht aus einer Verbindung zweier hintereinander geschalteter sigmoidaler Funktionen, wobei eine sigmoidale Funktion Daten bis zum Erreichen von Burst Suppression Mustern fittet und die zweite sigmoidale Funktion Daten ab Einsetzen von Burst Suppression Mustern fittet.

#### 4.2.2) Pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter

Bei der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Modellierung („fitten“) zur Berechnung der Dosis - Wirkungsbeziehung, wird der Verlauf zwischen der Konzentration des Anästhetikums im Plasma und seinem Effekt am Wirkort in zwei aufeinander folgende physiologische Prozesse unterteilt.

Der *pharmakokinetische* Teil dieses Modells beschäftigt sich mit den Konzentrationsänderungen des Medikamentes im Verlaufe der Zeit. Diese werden nicht allein durch die Applikation und Elimination bestimmt, sondern auch durch die Umverteilungsprozesse zwischen dem zentralen Kompartiment (Plasma) und den tieferen Kompartimenten (Muskulatur / Fettgewebe) <sup>[63]</sup>. Dieser wash - in / wash - out - Prozess wurde in der vorliegenden Studie als Massentransfer 1. Ordnung postuliert (Gl.1).

Der *pharmakodynamische* Teil beschäftigt sich hingegen mit der Beziehung zwischen der Effektkompartimentkonzentration des Medikamentes und dem gemessenen EEG - Effekt und wurde durch das  $E_{max}$  - Modell (Gl.2) beschrieben.

Die in den Gleichungen verwendeten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter geben Aufschluss über die EEG - Effekte in Abwesenheit ( $E_0$ ) bzw. bei höchster Konzentration ( $E_{max}$ ) des Anästhetikums. Zudem lassen sich aus der

Anästhetikakonzentration, die benötigt wird um einen halbmaximalen Effekt zu erzielen ( $EC_{50}$ ), in Verbindung mit der Steilheit der Sigmoidalfunktion ( $\gamma$ ) Rückschlüsse auf die Potenz des Pharmakons ziehen.

Erste pharmakokinetische und pharmakodynamische Parametersätze zur Entropie wurden 2000 von *Bruhn et al.* [15,16,17] veröffentlicht. In diesen Studien wurden Parametersätze für die Approximate Entropie und die Shannon Entropie erstellt. In der vorliegenden Studie beschrieben wir [53] erstmals Parametersätze für die Spektrale Entropie.

Nachfolgend veröffentlichten *Bouillon et al.* [6,7] und *McKay et al.* [36] Parametersätze für die State Entropy, Response Entropy und den Bispektral Index unter Sevoflurananästhesien (**Tab 4**). Hierbei zeigt sich eine gute Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen.

**Tab. 4: Pharmakokinetische und pharmakodynamische Parametersätze**

Autor	EEG - Effekt	Anästh.	$E_0$	$E_{max}$	$EC_{50}$ (Vol%)	$\gamma$	$k_{e0}$ ( $min^{-1}$ )	$T_{1/2} k_{e0}$ (min)
Bouillon [6]*/**	BIS	Sevo	93,2	33,1	1,10* / 1,61**	3,96* / 9,13**	0,20	-
"	SE	Sevo	86,9	26,9	1,28* / 1,65**	4,00* / 8,00**	0,29	-
"	RE	Sevo	96,5	28,3	1,20* / 1,61**	3,80* / 8,25**	0,28	-
Bouillon [7]*	BIS	Sevo	94	31	1,05	3,25	0,23	-
"	SE	Sevo	87	24	1,40	3,84	0,26	-
Eigene Daten [21]*	SE	Sevo	81,91	29,33	1,60	3,94	0,33	-
"	RE	Sevo	89,91	23,67	1,55	3,83	0,32	-
"	BIS	Sevo	86,65	32,62	1,45	3,64	0,31	-
McKay [36]*	SE	Sevo	87,90	17,70	1,70	7,40	-	2,65
"	RE	Sevo	97	15,10	1,70	5,90	-	2,38

SE = State Entropy; RE = Response Entropy; BIS = Bispektral Index; Sevo = Sevofluran; (\*) = präoperativ; (\*\*) = intraoperativ

Interessanterweise zeigen die Ergebnisse von *Bouillon et al.* [6] deutliche Unterschiede zwischen den präoperativen und den intraoperativen Daten mit höheren Werten für die  $EC_{50}$  und den Steigungsfaktor  $\gamma$  intraoperativ. Die Unterschiede zwischen den präoperativen und den intraoperativen Daten lassen sich durch mögliche intraoperative Einflüsse von Muskelrelaxantien, Opioiden und vermutlich vor allem durch chirurgische Stimuli erklären.

Die individuellen  $k_{e0}$  - Werte wurden ebenso unter Verwendung des sigmoidalen  $E_{max}$  - Modells und der Optimierung durch das Solver - Tool ermittelt. Die Äquilibriumskonstante  $k_{e0}$  beschreibt den Massentransfer 1. Ordnung, mit dem Sevofluran aus dem zentralen Kompartiment (Blut) in das Effektkompartiment übertritt. Zusätzlich zu Abweichungen, bedingt durch eine natürliche Variabilität und Schwächen des  $E_{max}$  - Modells, können weitere Faktoren den Wert für  $k_{e0}$  beeinflussen. In Veröffentlichungen von *Olofsen und Dahan* [40,41] sind Einflüsse, die sich durch die EEG - Messung ergeben, beschrieben worden. Sie berichten über unterschiedliche  $t_{1/2}k_{e0}$  - Werte zwischen Bispektral Index und Spektraler Eckfrequenz während Sevofluran - Anästhesien. Im Vergleich zu der Spektralen Eckfrequenz entsteht bei der Berechnung und Aktualisierung des BIS - Wertes ein Zeitverzug von 30 sec, der zu größeren  $t_{1/2}k_{e0}$  - Werten (niedrigeren  $k_{e0}$  - Werten) führt. Beim Vergleich zweier Studien [33,46] unterscheiden sich  $k_{e0}$  - Werte während Propofol - Anästhesien um bis zu 100%, die sich durch die Verwendung unterschiedlicher Berechnungszeitfenster, z.B. bei der Spektralen Eckfrequenz 2 sec [46] und beim Bispektral Index 30 sec [33] ergeben. Doch nicht nur unterschiedliche Berechnungszeitfenster, sondern auch Unterschiede, die sich durch die Parameter ergeben, führen zu unterschiedlichen  $k_{e0}$  - Werten. *Kreuer et al.* [33] beschreiben innerhalb einer Studie höhere  $k_{e0}$  - Werte beim Narcotrend Index (MonitorTechnik, Bad Bramstedt, Deutschland) im Vergleich mit dem Bispektral Index während Propofol - Anästhesien.

Die in unserer Studie leicht differierenden  $k_{e0}$  - Werte lassen sich durch die unterschiedlichen Algorithmen für den Bispektral Index und die Spektrale Entropie, der Berücksichtigung der EMG - Aktivität bei der Response Entropy, als auch durch mögliche Unterschiede in der Erfassung der EEG - Signale durch die verschiedenen EEG - Elektroden für den Bispektral Index und die Spektrale Entropie erklären. Ebenso

ergeben sich Unterschiede durch die unterschiedlichen Berechnungszeitfenster, die für den Bispektral Index fix bei 15 sec programmiert waren im Vergleich zu den variablen Zeitfenstern für die State Entropy 15 - 60,12 sec und für die Response Entropy 1,92 - 60,12 sec. Dennoch sind die Unterschiede zwischen den  $k_{e0}$  - Werten in unserer Studie nicht signifikant.

Insgesamt gesehen, zeigt sich auch bzgl. der  $k_{e0}$  - Werte eine gute Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit den Literaturangaben (*siehe Tab. 4*).

#### 4.2.3) Bestimmtheitsmaß und Vorhersagewahrscheinlichkeit

Um die Leistungsfähigkeit der EEG - Parameter objektiv beurteilen zu können, gilt es, die Fragestellung zu klären, inwieweit der beobachtete Messwert (die elektroenzephalographische Reaktion) den unbeobachteten zugrunde liegenden Prozess (in diesem Fall die veränderte Effektkompartmentkonzentration) akkurat wiedergibt. Dazu bieten sich aktuell zwei unterschiedliche, im Methodikteil bereits beschriebene, Beurteilungsmaßstäbe an: Zum einen den Korrelationskoeffizient  $R^2$  und zum anderen die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$ .

Sowohl bei der Berechnung des Bestimmtheitsmaßes ( $R^2$ ) als auch bei der Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_K$ ) ergaben sich in der vorliegenden Studie für die State Entropy und die Response Entropy im Vergleich zum Bispektral Index eine geringfügig - jedoch nicht signifikant - bessere Korrelation mit der Effektkompartmentkonzentration. Obwohl das pharmakokinetische und pharmakodynamische Modell <sup>[54]</sup> nicht in der Lage war, die Epochen, in denen Burst Suppression Muster vorlagen, angemessen zu berechnen, entsprechen die berechneten Ergebnisse dennoch den Ergebnissen aus der Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_K$ ), die alle Daten, inklusive der Daten, die während Burst Suppression Muster aufgezeichnet wurden, berücksichtigte.

Unter Verwendung von Propofol fanden andere Studien ebenfalls eine vergleichbare Performance von Spektraler Entropie und Bispektral Index, jedoch mit tendenziell besserer Performance des Bispektral Index.

**Tab. 5: Vergleich verschiedener R<sup>2</sup>- und P<sub>K</sub>- Werte**

Autor	EEG - Indices	Anästhetikum	R <sup>2</sup>	P <sub>K</sub>
Bruhn [16]	ApE	Desfluran	0,85	0,86
"	BIS	Desfluran	0,82	0,82
Bruhn [17]	ShE	Desfluran	0,84	-
Eigene Daten [21]	SE	Sevofluran	0,87	0,84
"	RE	Sevofluran	0,86	0,82
"	BIS	Sevofluran	0,85	0,80
Ellerkmann [22]	SE	Propofol	0,88	0,77
"	RE	Propofol	0,89	0,76
"	BIS	Propofol	0,92	0,84
Vanluchene [59]	SE	Propofol	0,84	-
"	RE	Propofol	0,85	-
"	BIS	Propofol	0,90	-
Vanluchene [60]	SE	Propofol	0,84	0,86
"	RE	Propofol	0,86	0,89
"	BIS	Propofol	0,89	0,91

ApE = Approximate Entropy; ShE = Shannon Entropy; SE = State Entropy; RE = Response Entropy; BIS = Bispektral Index

*Ellerkmann et al.* <sup>[22]</sup> verglichen die Spektrale Entropie mit dem Bispektral Index unter Propofolanästhesien. In dieser Studie wurde das Bestimmtheitsmaß unter Verwendung eines bisigmoidalen Modells als auch die Vorhersagewahrscheinlichkeit errechnet. Dabei ergaben sich sowohl beim Bestimmtheitsmaß als auch bei der Vorhersagewahrscheinlichkeit leicht höhere Werte für den Bispektral Index. Die Werte für die State Entropy und die Response Entropy waren einander gleichwertig. Der

Unterschied zwischen dem Bispektral Index und der Spektralen Entropie erreichte allerdings nur für die  $P_K$  - Werte statistische Signifikanz.

*Vanluchene et al.* <sup>[60]</sup> untersuchten ebenso die Spektrale Entropie und den Bispektral Index unter Propofolanästhesien. Ihre Studie ergab gleichwertige Ergebnisse sowohl für die Spearman Rank Correlation als auch für die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$ . Diese Werte waren für den Bispektral Index leicht, jedoch nicht signifikant höher als für die State Entropy und die Response Entropy.

In einer weiteren Studie von *Vanluchene et al.* <sup>[59]</sup> wurden die Spektrale Entropie und der Bispektral Index unter Propofolanästhesien untersucht, jedoch vergleichend für unterschiedliche Remifentanil - Konzentrationen. Die Ergebnisse für die Spearman Rank Correlation zwischen den EEG - Effekten und der Propofolkonzentration bestätigten die Ergebnisse der vorherigen Studie.

Während diese Arbeiten ebenso wie die vorliegende Arbeit als Endpunkt die Effektkompartmentkonzentration untersuchten, verwendeten andere Arbeiten unterschiedliche Endpunkte wie beispielsweise Narkosestadien, beurteilt anhand des M - OAAS (Modified Observer's Assessment of Alertness / Sedation Scale). Auch in diesen Arbeiten fand sich eine vergleichbare Wertigkeit von Spektraler Entropie und Bispektral Index:

*Schmidt et al.* <sup>[51]</sup> verglichen die Spektrale Entropie und den Bispektral Index unter Propofol - Remifentanil - Anästhesien miteinander. Sie korrelierten die Werte für die EEG - Parameter mit dem M - OAAS. Sowohl die Spearman Rank Correlation  $r$  als auch die  $P_K$  - Werte für eintretende Narkosestufen zeigten gleichwertige Ergebnisse für die EEG - Parameter der Spektralen Entropie und Bispektral Index. Die Werte für die State Entropy waren leicht, jedoch nicht signifikant höher als für die anderen Parameter.

*Vakkuri et al.* <sup>[58]</sup> korrelierten die Spektrale Entropie und den Bispektral Index gegen klinische Parameter (M - OAAS) zur Diskriminierung von Wachheit, Verlust und Wiedererlangung des Bewusstseins. Die Studie erfolgte vergleichend für Sevofluran,

Propofol und Thiopental. Sie stellten dabei für die untersuchten Anästhetika annähernd gleiche  $P_K$  - Werte fest.

*Klockars et al.* <sup>[29]</sup> verglichen die Spektrale Entropie mit dem Bispektral Index während Sevoflurananästhesien bei Kindern. Die veröffentlichten  $P_K$  - Werte geben die Korrelation zwischen den EEG - Parametern und dem Modified Observer's Assessment of Alertness / Sedation Scale wieder. Während der Narkoseinduktion als auch während der Aufwachphase ergaben sich in der Altersgruppe 0 - 1 Jahr und in der Altersgruppe 1 - 15 Jahre vergleichbare  $P_K$  - Werte für die Spektrale Entropie und den Bispektral Index.

#### 4.2.4) Burst Suppression

Burst Suppression beschreibt das abwechselnde Auftreten von hochfrequenten Bursts und Phasen ohne wesentliche kortikale (isoelektrische) Aktivität während hoher Anästhetikakonzentrationen und wird quantifiziert durch die Burst Suppression Ratio, dem prozentualen Anteil von Suppression während einer EEG - Epoche.

Sowohl der Bispektral Index als auch die Spektrale Entropie sind Parameter, die ihre Indexwerte im chirurgischen Narkosetiefbereich über eine Analyse der Frequenzdomäne berechnen. Das grundsätzliche Problem, das frequenzbasierte Parameter lösen müssen, ist, dass bei hohen Anästhetikakonzentrationen mit Burst Suppression Mustern die hochfrequenten Bursts zu einem Anstieg der hochfrequenten Komponenten im Powerspektrum führen. In einer Studie von *Bruhn et al.* <sup>[13]</sup> konnte während Isoflurananästhesien gezeigt werden, dass die frequenzbasierten Monoparameter  $SEF_{95}$  und Medianfrequenz während Burst Suppression Aktivität paradox ansteigende Index - Werte lieferten. Zur Unterscheidung von unzureichender und sehr hoher Anästhetikakonzentrationen ist jedoch ein kontinuierlicher Abfall von Indexwerten bei ansteigenden Anästhetikakonzentrationen erforderlich.

Die Approximate Entropie, bei der ebenso wie bei der Spektralen Entropie das EEG als chaotisches Muster angesehen wird und Prinzipien der nicht - linearen Dynamik angewandt werden, zeigte im Vergleich dazu mit zunehmender Burst Suppression

Aktivität einen kontinuierlichen Abfall der Indexwerte. Die Werte der Approximaten Entropie korrelierten mit der Burst Suppression Ratio mit  $R^2 = -0,94$  <sup>[13]</sup>.

In unserer Studie konnten in 9 von 16 Fällen Burst Suppression Muster festgestellt werden. Bei der graphischen Darstellung der Index - Werte gegen die Burst Suppression Ratio zeigte sich bei zunehmender Burst Suppression Ratio ein linearer Abfall der Entropiewerte, während die Bispektral Index - Werte erst ab einer Burst Suppression Ratio von  $> 40\%$  linear abfielen. Bei einer Burst Suppression Ratio zwischen 0 und  $40\%$  zeigte sich beim Bispektral Index keine Korrelation der Indexwerte mit der Burst Suppression Ratio. Dieser Verlauf des Bispektral Index lässt sich darauf zurückführen, dass die Bispektral Index - Werte nicht wie die Entropiewerte mit jeweils einem einzigen Algorithmus über den gesamten Narkoseverlauf berechnet werden, sondern durch unterschiedlich gewichtete Subparameter. Bei einer Burst Suppression Ratio zwischen 0 -  $40\%$  berechnen die Subparameter Quasi Suppression und SyncFastSlow die Index - Werte <sup>[30]</sup>. Ab einer Burst Suppression Ratio  $> 40\%$  werden die Index - Werte über die Suppression Ratio berechnet <sup>[13,30]</sup>. In einer Studie von *Bruhn et al.* <sup>[13]</sup> konnte erstmals der Algorithmus dieses Subparameters für den Aspect A - 1000 Monitor aufgedeckt werden. Dieser errechnete den Bispektral Index während Burst Suppression mit  $BIS = 50 - 0,5 * BSR$ . Für die neuere Softwareversion des Aspect A - 2000 XP Monitor fanden *Kreuer et al.* <sup>[32]</sup> einen leicht veränderten Algorithmus von  $BIS = 42 - 0,42 * BSR$ .

*Vanluchene et al.* <sup>[60]</sup> untersuchten die Spektrale Entropie, den Bispektral Index und den A - Line ARX unter Propofolanästhesien. Für die Spektrale Entropie stellten sie ebenfalls einen monotonen kontinuierlichen Abfall der Indexwerte fest und ermittelten mit Hilfe eines sigmoidalen  $E_{max}$  - Modells eine Korrelation der Burst Suppression Ratio mit der State Entropy von  $R^2 = 0,72$  bzw. mit der Response Entropy von  $R^2 = 0,71$ . Die Bispektral Index - Werte verhielten sich analog zu unserer Studie und zeigten ebenfalls erst ab einer Burst Suppression Ratio  $> 40\%$  einen linearen Abfall. Der A - Line ARX Index zeigte dagegen keine Korrelation mit der Burst Suppression Ratio.

In der Studie von *Vakkuri et al.* <sup>[58]</sup>, in der die Spektrale Entropie und der Bispektral Index unter Sevofluran-, Propofol- und Thiopentalanästhesien untersucht wurden,

wurden die Indexwerte von Bispektral Index und Spektraler Entropie während Burst Suppression Mustern mit klinischen Parametern (M - OAAS) korreliert. Dabei konnten sie feststellen, dass die Werte für die Spektrale Entropie mit zunehmender Burst Suppression Aktivität kontinuierlich abfielen, während die Werte für den Bispektral Index ein biphasisches Verhalten zeigten.

Die Spektrale Entropie stellt somit im Vergleich zum Bispektral Index eine gute Alternative hinsichtlich der Wiedergabe eines gewünschten kontinuierlichen Verlaufs von Index - Werten während Burst Suppression Aktivität dar.

#### 4.2.5) Korrelation zwischen Spektraler Entropie und Bispektral Index

In unserer Studie konnten wir weiterhin eine hohe Übereinstimmung der Entropiewerte mit den Bispektral Index - Werten im Indexbereich zwischen 30 - 70 feststellen. Stellt man die SE- / RE- Werte graphisch gegen die Bispektral Index - Werte dar, indem man den einzelnen BIS - Werten die entsprechenden gleichzeitig ermittelten SE- / RE- Werte zuordnet, ergibt sich ein sigmoidaler Kurvenverlauf. Diese Kurve verläuft im Wertebereich zwischen 30 - 70 nahezu linear und spricht für eine hohe Übereinstimmung in diesem Bereich. Oberhalb von 70, d.h. im Bereich der Wachheit sind die Entropiewerte etwas höher als die Bispektral Index - Werte, wobei allerdings der Maximalwert für die State Entropy bei 91 erreicht wird. Unterhalb von 30, d.h. im Bereich von Burst Suppression Mustern, sind die Entropiewerte etwas niedriger als die Bispektral Index - Werte. Dieser Kurvenverlauf lässt sich dadurch erklären, dass die ursprünglichen Entropiedaten Werte zwischen 0 - 1 darstellen, die mit Hilfe einer nicht - linearen Transformation in ganzzahlige Werte zwischen 0 - 100 umgewandelt werden. Um eine feinere Abstufung und eine verbesserte Auflösung des für die Hypnose und Sedation wichtigen Bereiches zwischen 0,5 - 1 zu erreichen, wurde dieser Wertebereich auf ganzzahlige Werte zwischen 30 - 100 verteilt. Diese nicht - lineare Transformation wird bestimmt durch eine monotone Splinefunktion  $F(S)$ .

Für den Kurvenverlauf unterhalb von 30 kommt als weitere Erklärung in Betracht, dass beim Bispektral Index und der Spektralen Entropie unterschiedliche Algorithmen für die

Berechnung der Burst Suppression Ratio zur Anwendung kommen, wie es bereits in der **Abb. 9 A und B** dargestellt wurde und durch die unterschiedlichen Schleifenfaktoren  $b$  ( $b = 3,25$  für SE und  $2,25$  für BIS) ausgedrückt wird.

*Schmidt et al.* <sup>[51]</sup> verglichen die Spektrale Entropie und den Bispektral Index unter Propofol - Remifentanil - Anästhesien. Sie führten dabei auch eine Korrelationsberechnung zwischen den EEG - Parametern BIS, SE und RE mittels der Spearman Rank Correlation ( $r$ ) durch. In ihrer Studie an 20 Frauen während gynäkologischer Operationen ergaben sich Werte von  $r = 0,83$  zwischen SE und BIS und von  $r = 0,84$  zwischen RE und BIS. Bispektral Index - Werten zwischen 65 - 40 konnten 84% der SE - Werte zwischen 59 - 30 zugeordnet werden.

*Vakkuri et al.* <sup>[58]</sup> untersuchten die Spektrale Entropie während Sevofluran-, Propofol- und Thiopentalanästhesien. Sie stellten dabei vergleichbar gute Korrelationen zwischen der Spektralen Entropie und dem Bispektral Index fest. Eine Korrelationsprüfung zwischen der State Entropy und der Response Entropy wurde allerdings nicht durchgeführt.

*Vanluchene et al.* <sup>[59]</sup> untersuchten die Spektrale Entropie und den Bispektral Index unter Propofolanästhesien. Sie verglichen die EEG - Parameter anhand klinischer Parameter (M - OAAS) und stellten ebenso vergleichbar gute Korrelationen fest. Der Abfall der Index - Werte bei ansteigenden Propofolkonzentrationen erfolgte allerdings beim Bispektral Index etwas gleichmäßiger als bei der Spektralen Entropie.

*White et al.* <sup>[62]</sup> untersuchten die Spektrale Entropie und den Bispektral Index während Desfluran - N<sub>2</sub>O - Anästhesien. Sie berechneten die Korrelationen zwischen der Spektralen Entropie und dem Bispektral Index sowohl für die Induktion der Narkose, als auch für die Ausleitung aus der Narkose. Sie stellten höhere Korrelationen zwischen der Spektralen Entropie und dem Bispektral Index während der Narkoseausleitung als während der Narkoseinduktion fest. Die Berechnung der Korrelation ergab für SE und BIS  $r = 0,77$  und für RE und BIS  $r = 0,78$  während der Induktion, sowie für SE und BIS  $r = 0,86$  und für RE und BIS  $r = 0,91$  während der Ausleitung. Im Verlauf der

Narkoseausleitung waren die State Entropy - Werte signifikant niedriger als die Werte für die Response Entropy und den Bispektral Index.

#### 4.2.6) Korrelation zwischen State Entropy und Response Entropy

Der Vergleich zwischen der State Entropy und der Response Entropy zeigt eine hohe Übereinstimmung der State Entropy- und der Response Entropy- Werte. Stellt man die Response Entropy - Werte graphisch gegen die State Entropy - Werte dar, ergibt sich ein linearer Kurvenverlauf. Beide Kurven verhalten sich wie 1:1 mit Abweichung nach oben. Bei kompletter Wachheit entspricht dagegen ein RE - Wert von 100 einem SE - Wert von 91.

Die Response Entropy wird definiert durch die Gleichung:

$$RE = \frac{S [R_{low + high}]}{\log(N[R_{low + high}])} \quad (5)$$

$S [R_{low + high}]$  beschreibt einen Wert, der sich daraus ergibt, indem man das Powerspektrum mit einer Normierungskonstanten  $C_n$  multipliziert und darauf die Shannon Funktion anwendet. Das Powerspektrum berücksichtigt hierbei Frequenzkomponenten aus dem gesamten Bereich von 0,8 - 47 Hz ( $R_{low + high}$ ). Anschließend wird dieser Wert geteilt durch den Logarithmus der Anzahl der Frequenzkomponenten  $\log(N[R_{low + high}])$ .

Die State Entropy wird definiert durch die Gleichung:

$$SE = \frac{S [R_{low}]}{\log(N[R_{low + high}])} \quad (6)$$

Sie unterscheidet sich von der Response Entropy durch die nicht berücksichtigten Frequenzkomponenten zwischen 32 - 47 Hz ( $R_{high}$ ) im Powerspektrum. Bei ausreichender Narkosetiefe fehlen im Powerspektrum die für die EMG - Aktivität

bedeutenden Frequenzkomponenten zwischen 32 - 47 Hz, so dass der RE - Wert dem SE - Wert entspricht ( $RE = SE$ ). Beim Aufwachen aus der Narkose kommen Frequenzkomponenten aus dem Bereich  $R_{high}$  hinzu, so dass  $RE > SE$  wird. Dies erklärt die Differenz zwischen der State Entropy und der Response Entropy bei zunehmender Wachheit und auch den niedrigeren Maximalwert von 91 für die State Entropy.

Nach Angaben von Datex - Ohmeda soll die Response Entropy durch die zusätzliche Registrierung von Muskeigenreflexen bei beginnender Wachheit besser zwischen Sedation und Wachheit unterscheiden können und durch die kürzeren Berechnungszeitfenster (minimal 1,92 sec) dementsprechend früher als die State Entropy ansteigen.

*White et al.* <sup>[62]</sup> untersuchten die Spektrale Entropie und den Bispektral Index während Desfluran -  $N_2O$  - Anästhesien. Sie stellten fest, dass während der Ausleitung aus der Narkose die Werte der Response Entropy signifikant höher waren als die Werte der State Entropy. Beide Parameter zeigten jedoch hinsichtlich der Korrelation mit dem Bispektral Index keinen signifikanten Unterschied.

*Vakkuri et al.* <sup>[58]</sup> stellten im Vergleich mit klinischen Parametern (M - OAAS) Unterschiede zwischen der State Entropy, der Response Entropy und dem Bispektral Index in der Aufwachphase fest. Die Response Entropy zeigte das Erwachen aus der Narkose im Durchschnitt 11 sec früher an als die State Entropy und 12,4 sec früher als der Bispektral Index.

Korrelationsberechnungen zwischen den Werten der State Entropy und der Response Entropy, wie sie in unserer Studie durchgeführt wurden, finden sich allerdings zur Zeit nicht in der Literatur.

## 5) Zusammenfassung

Zur Reduzierung intraoperativer Wachheitsereignisse, Verkürzung von gesamter Operationsdauer sowie zur Reduzierung von Anästhetikakosten ist es sinnvoll, geeignete Monitoringsysteme einzusetzen, die dem Anästhesisten schnelle Informationen über den Narkosezustand des Patienten liefern und somit auch zu einer weiteren Verbesserung der Narkosesteuerung beitragen.

Von der Firma Datex Ohmeda (Helsinki, Finnland) wurde das M-Entropy Modul entwickelt, in dem unter Verwendung der Spektralen Entropie EEG - Daten prozessiert und diese auf einen Anästhesiemonitor übertragen werden. Der Monitor berechnet die State Entropy, in der die EEG - Daten über einen Frequenzbereich von 0,8 Hz - 32 Hz verarbeitet sind und die Response Entropy, in der über einen Frequenzbereich von 0,8 Hz - 47 Hz zusätzlich zu den EEG - Daten die EMG - Aktivität verarbeitet ist.

In dieser Studie wurden der Bispektral Index der Firma Aspect Medical Systems (Natick, MA, USA) mit der Response Entropy und der State Entropy, als Bestandteile der Spektralen Entropie, miteinander verglichen. Es wurden 16 Patienten im Alter von 19 - 46 Jahren und einer ASA - Klassifikation von ASA I - II untersucht. Bei alternierenden Sevoflurankonzentrationen und Fehlen von chirurgischen Stimuli wurden gleichzeitig der Bispektral Index und die Spektrale Entropie abgeleitet und anschließend einer Korrelationsprüfung mit der Effektkompartmentkonzentration unterzogen.

Bei der Verwendung des pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Modells ergaben sich Werte von  $R^2 = 0.87 \pm 0.09$  für die State Entropy und  $0.86 \pm 0.10$  für die Response Entropy sowie  $R^2 = 0.85 \pm 0.12$  für den Bispektral Index. Bei der Berechnung der „prediction probability“ ( $P_K$ ), die alle Daten, inklusive der Daten, die während Burst Suppression aufgezeichnet wurden, berücksichtigte, ergaben sich Werte von  $P_K = 0.84 \pm 0.05$  für die State Entropy und  $P_K = 0.82 \pm 0.06$  für die Response Entropy sowie  $P_K = 0.80 \pm 0.06$  beim Bispektral Index. Beide Methoden zeigen, dass die State Entropy und die Response Entropy leicht, jedoch nicht signifikant besser mit der Effektkompartmentkonzentration von Sevofluran korrelieren als der Bispektral Index.

Während Burst Suppression zeigten sowohl die State Entropy als auch die Response Entropy mit ansteigenden Sevoflurankonzentrationen einen kontinuierlichen Abfall der Index - Werte (Entropy =  $a - \text{BSR} / b$ ;  $a = 29.0$  und  $b = 3.25$ ). Für die State Entropy ergab sich eine Korrelation mit der Burst Suppression Ratio von  $R^2 = 0.88 \pm 0.02$ .

Zwischen den State Entropy- und den Response Entropy- Werten ergab sich eine lineare Korrelation, wobei  $RE = 1,05 * SE + 0,31$  ( $R^2 = 0,98$ ) ist.

Beide stellen somit geeignete Verlaufparameter zur Steuerung der Narkosetiefe während Sevoflurananästhesien dar.

## 6) Literatur

- [1] AIM Trial in USA. Lancet 2000; 355:707-711 & Br J Anaesth 2000; 84:6-10
- [2] Aspect Medical Systems. A-2000™ BIS™ Monitorsystem – Operating Manual. Newton: Aspect Medical Systems Inc., 2000
- [3] Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE. Nitrous oxide does not alter bispectral index: Study with nitrous oxide as a sole agent and as adjunct to i.v. anaesthesia. Br J Anaesth 1999; 82:827-830
- [4] Billard V, Gambus PL, Chamoun N, Stanski DR, Shafer SL. A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. Clin Pharmacol Ther 1997; 61:45-58
- [5] Bischoff P, Schmidt GN. Akustisch evozierte Potentiale: Grundlagen, Indexberechnung und klinische Erfahrungen. Anästhesiol Intensivmed 2003; 44:27-30
- [6] Bouillon TW, Hartwich V, Krueger B, Leibundgut D, Schumacher PM. The Effect of Surgical Stimulation on the Relationship between Endtidal Sevoflurane Concentration and Spectral Entropy/Bispectral Index (BIS). Anesthesiology 2005; 103: A765
- [7] Bouillon TW, Krueger B, Hartwich V, Schumacher PM, Zbinden AM. The Relationship between Endtidal Sevoflurane Concentrations and Spectral Entropy/Bispectral Index. Anesthesiology 2004; 101: A498
- [8] Bowerman B, O'Connell R. Simple coefficients of determination and correlation, Linear Statistical Models (An Applied Approach). Boston, PWS-KENT 1990; 174-183
- [9] Bruhn J. Entwicklung und klinische Anwendung des Bispektralindex (BIS). DAK 2002 Sonderheft: 17-22

- [10] Bruhn J. Entropie - ein neuer Ansatz zur Quantifizierung von Anästhetika-Effekten auf das Elektroenzephalogramm (EEG). Habilitationsschrift zur Erlangung der venia legendi für das Lehrgebiet „Anästhesiologie“, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2002
- [11] Bruhn J. Vergleich verschiedener EEG-Parameter: Spektrale Eckfrequenz 95, approximale Entropie und Bispektral-Index. *Anästhesiol Intensivmed* 2003; 44:17-21
- [12] Bruhn J, Bouillon T, Hoeft A, Shafer SL. Artifact robustness, intra- and interindividual baseline stability and rational EEG parameter selection. *Anesthesiology* 2002; 96:54-59
- [13] Bruhn J, Bouillon T, Shafer SL. Bispectral index (BIS) and burst suppression: revealing a part of the BIS algorithm. *J Clin Monit* 2001; 16:593-596
- [14] Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. EMG activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology* 2000; 92:1485-1487
- [15] Bruhn J, Lehmann LE, Röpcke H, Bouillon T, Hoeft A. Shannon Entropy Applied to the Measurement of the Electroencephalographic Effects of Desflurane. *Anesthesiology* 2001; 95:30-35
- [16] Bruhn J, Röpcke H, Hoeft A. Approximate Entropy as an Electroencephalographic Measure of Anesthetic Drug Effect during Desflurane Anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 92:715-726
- [17] Bruhn J, Röpcke H, Rehberg B, Bouillon T, Hoeft A. EEG approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression as increasing anesthetic drug effect. *Anesthesiology* 2000; 93:981-985
- [18] Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW. Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999; 90:1053-1061

- [19] Eckmann JP, Ruelle D. Ergodic theory of chaos and strange attractors. *Rev Mod Phys* 1985; 57:617-656
- [20] Elger CE, Widman G, Andrzejak R, Dumpelmann M, Arnhold J, Grassberger P, Lehnertz K. Value of nonlinear time series analysis of the EEG in neocortical epilepsies. *Adv Neurol* 2000; 84:317-330
- [21] Ellerkmann RK, Liermann VM, Alves TM, Wenningmann I, Kreuer S, Wilhelm W, Roepcke H, Hoeft A, Bruhn J. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 2004; 101:1275-1282
- [22] Ellerkmann RK, Soehle M, Alves TM, Liermann VM, Wenningmann I, Roepcke H, Kreuer S, Hoeft A, Bruhn J. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol. *Anesth Analg* 2006; 102:1456-1462
- [23] Gallagher JD. Pacer-induced artifact in the bispectral index during cardiac surgery. *Anesthesiology* 1999; 90:636
- [24] Grassberger P, Procaccia I. Estimation of the Kolmogorov entropy from a chaotic signal. *Phys Rev* 1983; A28:2591-2593
- [25] Grünewald ML. Einfluss des Anästhetikums Sevofluran und schmerzhafter Stimuli auf den H - Reflex. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae an der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt - Universität zu Berlin, 2003
- [26] Hill AV. The possible effect of aggregation of the molecules of hemoglobin on its dissociation curves. *J Physiol* 1910; 40:4-7
- [27] Kerssens C, Klein J, van der Woerd A, Bonke B. Auditory information processing during adequate propofol anesthesia monitored by electroencephalogram bispectral index. *Anesth Analg* 2001; 92:1210-1214

- [28] Klinker R, Silbernagel S. Lehrbuch der Physiologie. Stuttgart-New York: Thieme, 1996/2000
- [29] Klockars J, Hiller A, Ranta S, Talja Pia, van Gils MJ, Taivainen T. Spectral Entropy as a Measure of Hypnosis in Children. *Anesthesiology* 2006; 104:708-717
- [30] Koitabashi T. Integration of suppression ratio in the bispectral index. *J Anesth* 2004; 18:141-143
- [31] Kretz F, Schäffer J, Striebel HW, Toussaint S. Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 2000
- [32] Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Grundmann U, Shafer SL, Wilhelm W. Application of Bispectral Index and Narcotrend Index to the Measurement of the Electroencephalographic Effects of Isoflurane with and without Burst Suppression. *Anesthesiology* 2004; 101:847-854
- [33] Kreuer S, Wilhelm W, Grundmann U, Larsen R, Bruhn J. Narcotrend Index versus bispectral index as electroencephalogram measures of anesthetic drug effect during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 98:692-697
- [34] Loomis AL, Harvey EN, Hobart CA. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *L Exp Psychol* 21:127-144
- [35] Lubke GH, Kerssens C, Phaf H, Sebel PS. Dependence of explicit and implicit memory on a hypnotic state in trauma patients. *Anesthesiology* 1999; 90:670-680
- [36] McKay IDH, Voss LJ, Sleight JW, Barnard JP, Johannsen EK. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling the Hypnotic Effect of Sevoflurane Using the Spectral Entropy of the Electroencephalogram. *Anesth Analg* 2006; 102:91-97

- [37] Micheloyannis S, Flitzanis N, Papanikolaou E, Bourkas M, Terzakis D. Usefulness of non-linear EEG analysis. *Acta Neurol Scand* 1998; 97:13-19
- [38] Morioka N, Ozaki M, Matsukawa T, Sessler DI, Atarashi K, Suzuki H. Ketamine causes a paradoxical increase in the bispectral index. *Anesthesiology* 1997; 87: A502
- [39] Myles PS, Leslie K. Awareness during general anaesthesia: is it worth worrying about? *MJA* 2001; 174:212-213
- [40] Olofsen E, Dahan A. The dynamic relationship between end-tidal sevoflurane and isoflurane concentrations and bispectral index and spectral edge frequency of the electroencephalogram. *Anesthesiology* 1999; 90:1345-1353
- [41] Olofsen E, Sleight JW, Dahan A. The influence of remifentanyl on the dynamic relationship between sevoflurane and surrogate anesthetic effect measures derived from the EEG. *Anesthesiology* 2002; 96:555-564
- [42] Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol* 1994; 266:1643-1656
- [43] Pritchard WS, Duke DW. Measuring chaos in the brain: A tutorial review of nonlinear dynamical analysis. *Brain J Neuroscience* 1992 ; 67:31-80
- [44] Rampil IJ. A primer for EEG Signal Processing in Anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89:980-1200
- [45] Rampil I1, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998; 89:671-677
- [46] Rehberg B, Bouillon T, Zinserling J, Hoeft A. Comparative pharmacodynamic modeling of the electroencephalography-slowing effect of isoflurane, sevoflurane and desflurane. *Anesthesiology* 1999; 91:397-405.

- [47] Roewer N, Thiel H. Taschenatlas der Anästhesie. Stuttgart-New York: Thieme, 2001
- [48] Sakai T, Singh WD, Kudo T, Matsuki A. The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:212-216
- [49] Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000; 355:707-711
- [50] Schädle B. Der Einfluss verschiedener TIVA – Verfahren auf die neurophysiologischen Parameter bispektraler Index und spektrale Eckfrequenz unter besonderer Berücksichtigung potentieller Awareness – Phasen. Dissertation Fachbereich Medizin, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 2002
- [51] Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Hellstern A, Teuber O, Schulte am Esch J. Comparative Evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispektral Index Monitor during Propofol-Remifentanyl Anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 101:1283-1290
- [52] Schultz B, Kreuer S, Wilhelm W, Grouven U, Schultz A. Der Narcotrend<sup>®</sup>-Monitor: Entwicklung und Interpretationsalgorithmus. *Anaesthesist* 2003; 52:1143-1148
- [53] Shaw R. Strange attractors, chaotic behaviour, and information flow. *Z Naturforsch* 1981; A36:80-112
- [54] Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham RJ. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin. Pharmacol Ther* 1979; 25:358-371
- [55] Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the Performance of Anesthetic Depth Indicators. *Anesthesiology* 1996; 84:38-51

- [56] Stanski DR, Hudson RJ, Homer TD, Saidman LJ, Meathe E. Pharmacodynamic modeling of thiopental anesthesia. *Pharmacokinetic Biopharm* 1984; 12:223-240
- [57] Suzuki M, Edmonds HL, Tsueda K, Malkani AL, Roberts CS. Effect of ketamine on bispectral index and levels of sedation. *J Clin Monit* 1998; 14:373
- [58] Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso H, Sampson T, Viertiö-Oja H. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:145-153
- [59] Vanluchene AL, Struys MM, Heyse BE, Mortier EP. Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanyl. A comparison with the bispectral index. *Br J Anaesth* 2004; 93:645-654
- [60] Vanluchene AL, Vereecke H, Thas O, Dyzers D, Mortier CN and EP, Struys MM. Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anaesthetic drug effect: a comparison with bispectral index and processed mid-latency auditory evoked response. *Anesthesiology* 2004; 101:34-42
- [61] Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, Paloheimo M, Vakkuri A, Yli-Hankala, Meriläinen P. Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5™ Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:154-161
- [62] White PF, Tang J, Romero GF, Wender RH, Naruse R, Sloninsky A, Kariger R. A Comparison of State and Response Entropy Versus Bispectral Index Values During the Perioperative Period. *Anesth Analg* 2006; 102:160-167
- [63] Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S. Überwachung der Narkosetiefe. Deutscher Ärzte – Verlag, 2006

[64] Wilhelm W, Kreuer S. Grundlagen der Überwachung des Narkose-EEG. DAK 2002  
Sonderheft: 13-16

## 7) **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei Privatdozent Dr. med. Jörgen Bruhn für die freundliche Überlassung dieses Themas sowie für die hervorragende Betreuung bedanken.

Herrn Dr. med. Richard Ellerkmann danke ich für die ebenso hervorragende Betreuung sowie für die sehr freundschaftliche Arbeitsatmosphäre.

Den Ärztinnen und Ärzten und vor allem den Anästhesieschwestern- und pflegern der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Spezielle Intensivmedizin in Bonn danke ich für ihre Zusammenarbeit während der Durchführung dieser klinischen Studie.

Allen Patientinnen und Patienten, die sich für diese klinische Studie zur Verfügung gestellt haben und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre, gilt außerdem mein Dank.

Insbesondere möchte ich mich bei meiner Familie und bei meinen Freunden für ihre stete Unterstützung bedanken.