

# **Spektrale Entropie und Bispektral Index als Messgrößen für die Wirkung von Propofol auf das EEG**

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

Vorgelegt von  
Thorsten Michael Alves  
aus Aachen

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. Jörg C. Kalff

Tag der Mündlichen Prüfung: 14.09.2007

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

Direktor: Professor Dr. med. Andreas Hoeft

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

## INHALTSVERZEICHNIS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. EINLEITUNG</b>                                 | <b>5</b>  |
| <b>1.1 Bestimmung der Narkosetiefe</b>               | <b>5</b>  |
| <b>1.2 Ziele dieser Arbeit</b>                       | <b>7</b>  |
| <b>2. GRUNDLAGEN</b>                                 | <b>9</b>  |
| <b>2.1 Elektroenzephalogramm</b>                     | <b>9</b>  |
| <b>2.2 Rechnerische Verarbeitung des EEG</b>         | <b>12</b> |
| 2.2.1 Spektralanalyse mit Fourier-Transformation     | 12        |
| 2.2.2 Prozessierte EEG-Parameter (Spektralparameter) | 13        |
| 2.2.3 Bispektral Index                               | 15        |
| <b>2.3 BIS Monitor</b>                               | <b>19</b> |
| <b>2.4 Entropie</b>                                  | <b>20</b> |
| 2.4.1 Spektrale Entropie                             | 21        |
| 2.4.2 Gewichtete Spektrale Entropie                  | 22        |
| 2.4.3 State Entropy und Response Entropy             | 22        |
| <b>2.5 Entropie-Modul</b>                            | <b>24</b> |
| <b>3. METHODEN</b>                                   | <b>26</b> |
| <b>3.1 Allgemeines Studiendesign</b>                 | <b>26</b> |
| <b>3.2 Patienten</b>                                 | <b>26</b> |
| <b>3.3 Prämedikation</b>                             | <b>27</b> |
| <b>3.4 Vorbereitung und Monitoring</b>               | <b>27</b> |
| <b>3.5 Messungsdurchführung</b>                      | <b>28</b> |
| <b>3.6 Datensammlung</b>                             | <b>29</b> |
| <b>3.7 Pharmakologische Berechnungen</b>             | <b>30</b> |
| 3.7.1 Pharmakokinetische Modellierung                | 30        |
| 3.7.2 Angepasste Äquilibrationskonstante $k_{e0}$    | 30        |
| 3.7.3 Pharmakodynamische Modellierung                | 31        |
| <b>3.8 Statistische Auswertung</b>                   | <b>32</b> |
| 3.8.1 Bestimmtheitsmaß $R^2$                         | 32        |
| 3.8.2 Vorhersagewahrscheinlichkeit $P_K$             | 32        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>4. ERGEBNISSE</b>  | <b>34</b> |
| 4.1 Patienten   | 34        |
| 4.2 Messdauer   | 34        |
| 4.3 Zeitlicher Verlauf von Propofolkonzentration und Narkoseindices | 35        |
| 4.4 Abhängigkeit der EEG-Parameter von der Propofolkonzentration    | 36        |
| 4.5 Pharmakokinetische und -dynamische Parametersätze               | 40        |
| 4.6 Bestimmtheitsmaß $R^2$  | 41        |
| 4.7 Vorhersagewahrscheinlichkeit $P_K$                              | 42        |
| 4.8 Äquilibrationskonstante $k_{e0}$                                | 43        |
| 4.9 Korrelation zwischen Entropie und Bispektral Index              | 44        |
| <b>5. DISKUSSION</b>  | <b>46</b> |
| 5.1 Dosis – Wirkungsverhalten                                       | 46        |
| 5.2 Pharmakokinetische und -dynamische Parametersätze               | 49        |
| 5.4 Äquilibrationskonstante $k_{e0}$                                | 56        |
| 5.5 Korrelationen der Indexparameter                                | 58        |
| 5.5.1 Korrelation von SE/RE mit BIS                                 | 58        |
| 5.5.2 Korrelation zwischen SE und RE                                | 60        |
| <b>6. ZUSAMMENFASSUNG</b>   | <b>62</b> |
| <b>7. LITERATURVERZEICHNIS</b>                                      | <b>63</b> |

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Bestimmung der Narkosetiefe

Eine der Kernkompetenzen des Anästhesisten während einer Allgemeinanästhesie sollte die fortlaufende Beurteilung und Steuerung der Narkosetiefe darstellen.

Die Narkosetiefe während einer Allgemeinanästhesie basiert auf einem komplexen Zusammenspiel mehrerer Faktoren. Die Narkose setzt sich im wesentlichen zusammen aus Hypnose (Bewusstseinsverlust und Amnesie für die Dauer des Eingriffes), Analgesie (Schmerzfreiheit) und, wenn gewünscht, (Muskel-) Relaxierung. Dies wird durch unterschiedliche medikamentöse Substanzklassen in verschiedensten Kombinationen erreicht.

Gewünscht wird eine individuelle, an Situation und Patient angepasste Narkose, die weder zu „flach“ noch zu „tief“ ist. Gerät die Narkose zu flach, steigt das Risiko intraoperativer *awareness* (Wachheit) oder es kommt zu unerwünschten Abwehrreaktionen. Wird die Narkose andererseits zu tief gefahren, kommt es zu hämodynamischen Beeinträchtigungen, verlängerten Aufwach- und Überwachungszeiten sowie einer übermäßigen Belastung des Patienten mit Narkotika. Um also den schmalen Grad der optimalen Narkosetiefe zu treffen, benötigt man zuverlässige Parameter zu deren Bestimmung.

Gegenwärtig gibt es am Narkosearbeitsplatz zwar ein umfassendes Monitoring des kardiovaskulären Systems (Herzfrequenz, EKG mit ST-Analyse, arterielle, zentralvenöse sowie nichtinvasive Messung des Blutdrucks) und der Atmung (Atemfrequenz, Beatmungsdrücke, (Endtidal-) Volumina, Pulsoxymetrie, Kapnometrie), jedoch fehlt ein direkter Messwert für die Narkosetiefe.

Auf der Suche nach geeigneten Parametern teilte Guedel (1937) die Narkose in vier Tiefestadien ein. Zur Klassifizierung dienten ihm Pupillenreaktion, Augenbewegungen, Reflexaktivität und Verhalten der Atmung. Der die Guedel-Stadien erweiternde PRST-Score (*pressure, heart rate, sweat, tears*) von Evans (1987) berücksichtigte als

zusätzliches Kriterium zur Evaluierung der Narkosetiefe die Hämodynamik. Der PRST-Score findet bis heute Verwendung, ergänzt durch die Beurteilungskriterien Bewegung und Perspiration (CO<sub>2</sub>).

Die Verwendbarkeit der genannten Kriterien wird heutzutage jedoch durch die üblicherweise zum Einsatz kommende Kombinationsanästhesie zunehmend eingeschränkt. So erschweren beispielsweise Relaxantien die Beurteilung von Atmung, Muskeltonus und Reflexen oder etwa Opioide die Beurteilung der Pupillomotorik. Auch einige spezielle klinische Situationen, z.B. starker Blutverlust beim Polytrauma, können zu hämodynamischen Veränderungen führen, die zu Fehleinschätzungen der Narkosetiefe führen oder eine Beurteilung des Wachheitsgrades ganz unmöglich machen (Dauderer et al., 2001). Zusätzlich hängt die Narkosebeurteilung anhand peripherer, indirekter Parameter auch in erheblichem Maße von der Erfahrung des durchführenden Arztes ab. Diese Schwierigkeit der korrekten Tiefeeinschätzung spiegelt sich in zahlreichen Fallbeispielen und Studien in der Literatur wieder. So stellten Russel et al. beispielsweise fest, dass Patienten, die nach PRST ausreichend tief narkotisiert waren, bei Verwendung der *isolated forearm technique* auf Anweisung immer noch die Hand bewegen konnten (Russell, 1989).

Um die angesprochene Problematik zu umgehen, konzentriert man sich neuerdings auf das eigentliche Zielorgan einer jeden Narkose, das ZNS.

Seit längerem ist bekannt, dass mit der Veränderung der kortikalen Aktivität eine Änderung der elektrischen Aktivität der Neuronen einhergeht, welche sich im Elektroenzephalogramm (EEG) darstellt. Ursachen solcher Veränderungen können krankhafter Natur, wie z.B. Hirnläsionen (traumatisch) und Anfallsleiden, oder physiologisch bedingt sein, wie etwa Schlaf oder starke Konzentration. Während einer Narkose treten dosisabhängige, reproduzierbare Veränderungen im Spontan-EEG auf.

Um quantitative Rückschlüsse aus dem EEG auf die Narkosetiefe anstellen zu können, bedarf es zuerst jedoch einer gründlichen Analyse des Rohsignals. Im anästhesiologischen Alltag scheint eine Auswertung des Signals „von Hand“ wenig praktikabel, da sie zum einen sehr kompliziert und zeitaufwändig und zum anderen stark

untersucherabhängig ist. Wünschenswert ist also ein objektiver Parameter, der durch vollautomatische Prozessierung des EEG gewonnen wird (Wilhelm und Kreuer, 2003).

Mittlerweile stehen rechnergestützte Geräte zum Monitoring der Narkosetiefe anhand des EEG zur Verfügung. Sie berechnen mittels unterschiedlicher Algorithmen einen Index für die Wachheit des Patienten. Dieser Index wird meist in Form einer dimensionslosen Zahl auf einer kontinuierlichen Skala von 100 bis 0 ausgegeben. 100 bedeutet dabei den vollständigen Wachzustand und 0 den tiefst möglichen Narkosezustand (isoelektrisches EEG).

In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass der Einsatz dieser Geräte den Verbrauch an Anästhetika senkt (Kreuer et al., 2003; Vakkuri et al., 2005; Yli-Hankala et al., 1999), zu schnelleren Aufwachzeiten führt (Flaishon et al., 1997; Gan et al., 1997; Johansen et al., 2000) und das Risiko intraoperativer *awareness* vermindert (Ekman et al., 2004; Luginbuhl et al., 2002; Myles et al., 2004).

Der erste kommerziell verfügbare Monitor war 1996 der *BIS-Monitor* der Firma Aspect Medical Systems (Newton, MA, USA), der bis heute immer weiter aktualisiert wurde und zur Zeit in der aktuellen Version *A 2000 XP™* zur Verfügung steht. Es folgten der *Patient State Analyzer PSA 4000™* (Physiometrix, Baxter Health Care Corporation, Round Lake, IL), *Narcotrend™* (MonitorTechnik, Bad Bramsted, BRD), *A-line™ AEP Monitor* (Danmeter A/S, Odense, DK). Ganz aktuell erschienen (Herbst 2003) ist das *S/5™-Entropie-Modul „M-Entropy“* der Firma Datex-Ohmeda (Helsinki, FIN).

## 1.2 Ziele dieser Arbeit

In dieser Studie soll das Dosis-Antwort-Verhalten des neuen *S/5™-Entropie-Moduls*, das mit einem vollständig neuen Berechnungskonzept zur Bestimmung der Narkosetiefe aufwartet, während des An- und Abflutens des Hypnotikums Propofol mit dem des etablierten *BIS A 2000 XP™* verglichen werden.

Während der *BIS-Monitor* zur Erstellung des Bispektral Index situationsbezogen verschiedene Algorithmen verwendet, berechnet das Entropiemodul mit lediglich einem

Algorithmus die Spektrale Entropie und leitet daraus zwei Subparameter, die State Entropy (SE) und die Response Entropy (RE), ab.

Ziel soll es sein zu zeigen, inwieweit die beiden Monitore wechselnde Propofolkonzentrationen am Wirkort, und damit auch die Narkosetiefe, korrekt wiedergeben. Güte- und Vergleichsmaß sollen dabei zum einen das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  und zum anderen die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  sein. Beide ergeben sich, wenn auch durch unterschiedliche Berechnungsansätze, aus der Korrelation der EEG-Parameter mit der Effektkompartmentkonzentration ( $C_{\text{effect}}$ ) des Propofols. Dabei soll die Effektkompartmentkonzentration durch pharmakokinetische und pharmakodynamische Modellierung ermittelt werden.



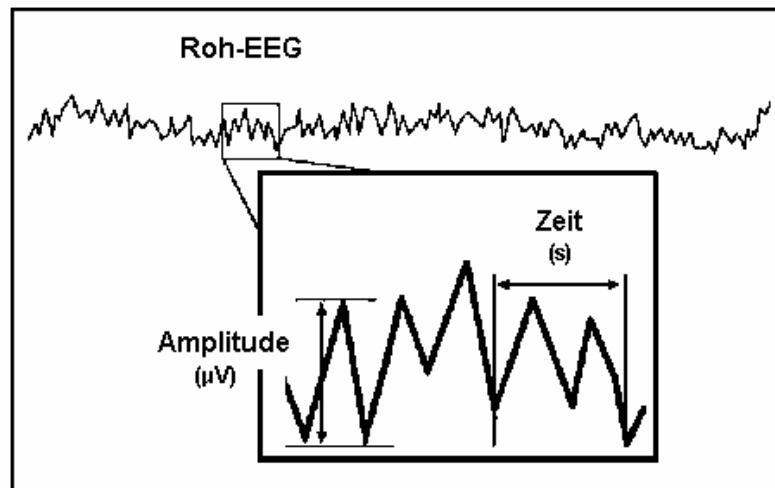
## 2. GRUNDLAGEN

### 2.1 Elektroenzephalogramm

Als EEG bezeichnet man die Aufzeichnung von Spannungsschwankungen, die über die Haut der Schädeldecke abgeleitet werden. Dabei stellen diese Schwankungen die Summe aller inhibitorischen und exzitatorischen postsynaptischen Potentiale der Hirnrinde dar (Rampil et al., 1998).

Die Potentialgeneratoren des EEG sind hauptsächlich die Pyramidenzellen. Sie liegen in der Hirnrinde und entsenden apikal Dendriten zur Hirnoberfläche.

Dabei bewirkt die ungefähr parallele Lage der Dendriten benachbarter Zellen eine Signalverstärkung.

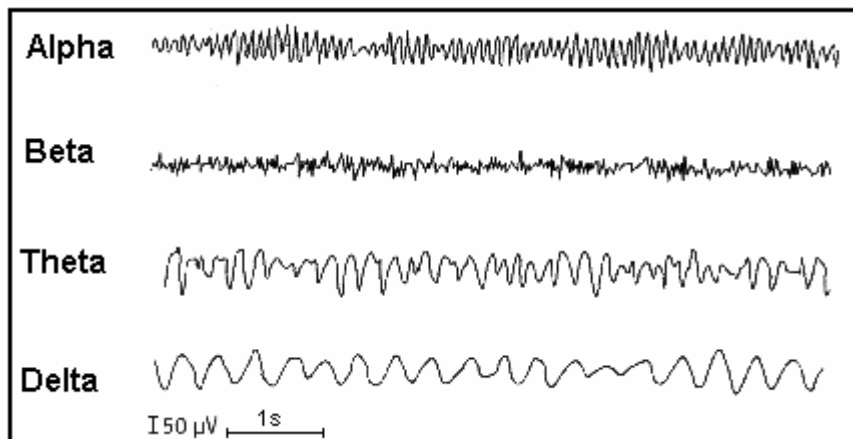


**Abb. 1: Elektroenzephalogramm**

Schematische Darstellung einer EEG-Ableitung. Verändert nach Kelly (2003).

Das EEG ist ein Wellensignal, welches durch geringe Amplitude (nur 1/20 der Stärke eines EKG-Signals;  $\sim 20\mu\text{V}$ ) und variable Frequenzen gekennzeichnet ist. Bedingt durch die früher praktizierte visuelle Auswertung ist es üblich, die Wellen empirisch in vier Frequenzbereiche, die bis heute beibehalten wurden, zu unterteilen:

- $\beta$ -Wellen (30 - 14 Hz),
- $\alpha$ -Wellen (14 - 8 Hz),
- $\theta$ -Wellen (8 - 4 Hz),
- $\delta$ -Wellen (4 - 0 Hz).

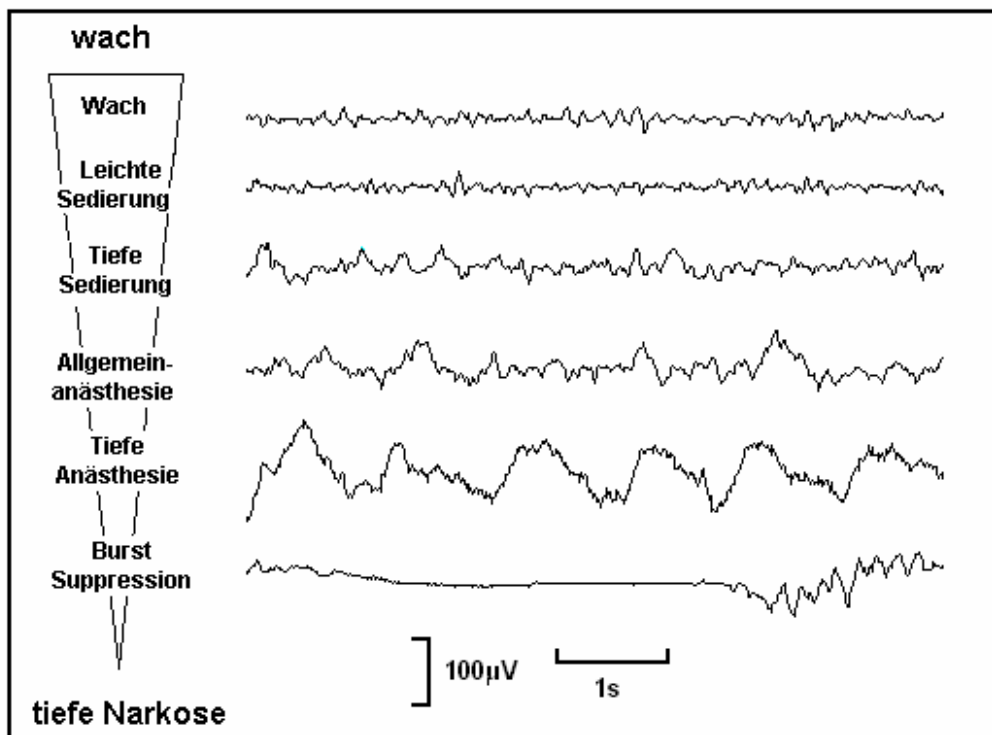


### Abb. 2: Frequenzbänder des EEG

Übersicht über die Einteilung des EEG nach unterschiedlichen Frequenzen. Nach Neundörfer (1995).

Im Allgemeinen gilt, dass das EEG im Wachzustand und in Phasen verstärkter kortikaler Aktivität durch hochfrequente asynchrone Impulsabgabe der Neurone geprägt ist. Bei einsetzendem Bewusstseinsverlust (z.B. Schlaf) verlangsamt und synchronisiert die neuronale Aktivität zunehmend.

Im speziellen Fall der Narkose verhält sich das EEG wie folgt: Im entspannten Wachzustand mit geschlossenen Augen ist das EEG vornehmlich durch *Alphaaktivität* geprägt (hohe Frequenz, niedrige Amplitude). Mit Beginn der Narkoseeinleitung kommt es aufgrund des Exzitationsstadiums zunächst zu einer Amplitudenabnahme und Frequenzzunahme (verstärkte *Betaaktivität*) ähnlich den beobachteten Veränderungen beim Öffnen der Augen oder starken Konzentrationsleistungen im Wachzustand. Steigende Anästhetikakonzentrationen führen dann zu einer Resynchronisation mit vermehrtem Auftreten von langsamen, hochamplitudigen Wellen (*Theta-* bis *Delta-*Bereich). Nimmt die Anästhetikakonzentration noch weiter zu, nimmt die Frequenz nochmals ab und die Amplitude weiter zu (*Delta-*Bereich). Flache bis isoelektrische Kurvenabschnitte, die nur noch vereinzelt von kortikaler Aktivität (den so genannten „Bursts“) unterbrochen werden, treten bei sehr hohen Anästhetikadosen auf. Lässt sich nur noch ein Null-Linien-EEG ableiten, spricht man von der *cortical silence*. Bei wieder sinkenden Anästhetikakonzentrationen werden die beschriebenen EEG-Bilder in umgekehrter Reihenfolge durchlaufen.



### Abb. 3: EEG während der Narkose

Die verschiedenen Narkosestadien gehen jeweils mit spezifischen EEG-Mustern einher. Nach Kugler (1981).

Da es sich bei den beschriebenen Stadien um generalisierte EEG-Veränderungen handelt, und die Pyramidenzellen über komplexe interneuronale Verknüpfungen auch zu tiefergelegenen Hirnstrukturen wie z.B. dem Thalamus verfügen, ist es möglich, das EEG zur Bestimmung der Narkosetiefe stellvertretend mit einem Kanal an einer beliebigen Stelle an der Kopfoberfläche (wie z.B. mit den Stirn-Einmalelektroden von Aspect/Datex) abzugreifen. Zusätzlich wird das Einzugsgebiet der Messstelle (repräsentierter kortikaler Bereich) durch leitende Strukturen zwischen Kortex und Elektrode, wie etwa Liquor und Haut, erweitert.

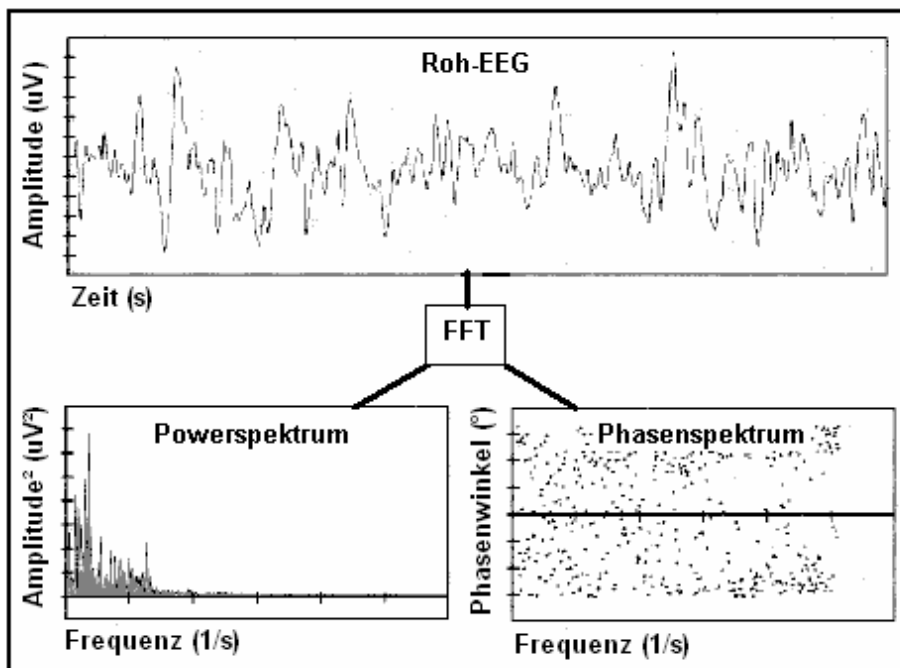
## 2.2 Rechnerische Verarbeitung des EEG

Für ein intraoperatives EEG-Monitoring ist es erforderlich, die Informationen des Roh-EEG in geeigneter Form zu parametrisieren, um Trends ablesen zu können.

### 2.2.1 Spektralanalyse mit Fourier-Transformation

Eine Standardmethode zur EEG-Auswertung ist die Spektralanalyse. Sie liefert mittels der rechnergestützten Fast-Fourier-Transformation (FFT) für einen definierten Zeitabschnitt eine Zerlegung des EEG-Signals in seine zugrundeliegenden Frequenz- und Phasenkomponenten (Cooley und Tukey, 1965).

Nach Fourier kann jede Wellenform durch Addition einfacher Sinus- bzw. Kosinusschwingungen dargestellt oder in diese zerlegt werden. Dementsprechend lässt sich auch ein Roh-EEG in Sinusschwingungen untergliedern. In einem weiteren Schritt trennt die FFT diese Einzelkurven voneinander und ordnet sie nach Unterschieden in Frequenz, Amplitude und Phase. Das Ergebnis sind Histogramme von Amplituden bzw. Phasenwinkeln als Funktion der Frequenz (Amplitudenspektrum bzw. Phasenspektrum) (Brigham, 1974).



#### Abb. 4: Fast-Fourier-Transformation

Die Fast-Fourier-Transformation (FFT) berechnet aus dem Roh-EEG ein Power- bzw. Phasenspektrum. Dies geschieht, indem die Summationswellen in Sinuswellen zerlegt und die Amplitudenquadrate bzw. Phasenwinkel nach Frequenzen getrennt aufgetragen werden. Verändert nach Bruhn (2002).

Das Phasenspektrum ist eine Auftragung von Phasenwinkel versus Frequenz (Abb.4). Der Phasenwinkel ist ein Maß für den Gangunterschied zwischen Wellen und insofern wichtig, als das er Einfluss darauf nimmt, wie sich Wellen auslöschen oder verstärken.

Im Powerspektrum (Leistungsspektrum) wird das Amplitudenquadrat gegen die Frequenz aufgetragen. Es gibt den jeweiligen Anteil der einzelnen Frequenzbereiche am Gesamtleistungsanteil des Rohsignals wieder.

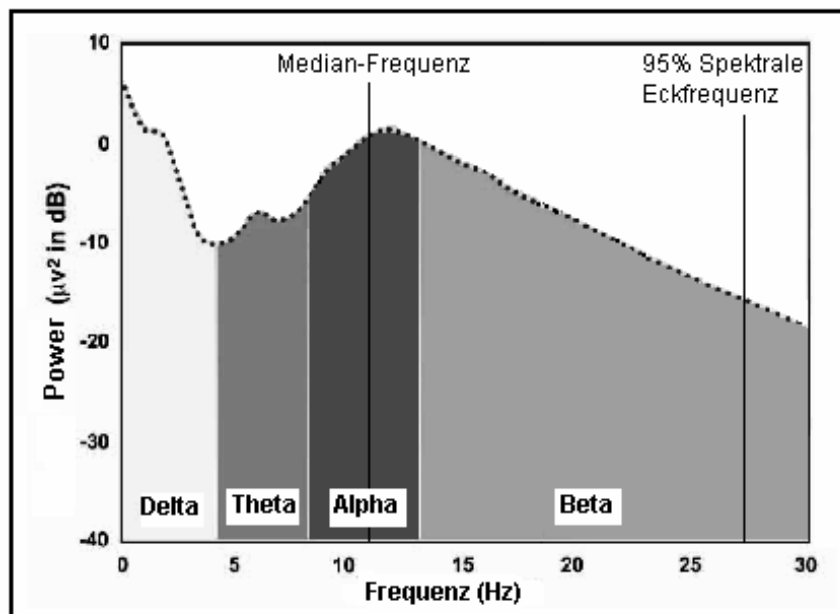
Form und zeitliche Abfolge der EEG-Wellen bleiben bei der Spektralanalyse unberücksichtigt. Bestimmte Potentialmuster werden in ihre Frequenzanteile aufgelöst und stellen sich als solche nicht mehr dar. Kurzzeitige EEG-Veränderungen sind oft nur noch schwer zu erkennen.

### 2.2.2 Prozessierte EEG-Parameter (Spektralparameter)

Aus dem Powerspektrum lassen sich unterschiedliche Einzelparameter berechnen.

Solche Spektralparameter, die zeitweilig auch als Narkoseindices fungierten, sind z.B.:

- 95%-Spektrale Eckfrequenz (SEF<sub>95</sub>)
- Median-Frequenz
- Relative Delta-Power / Delta-Ratio



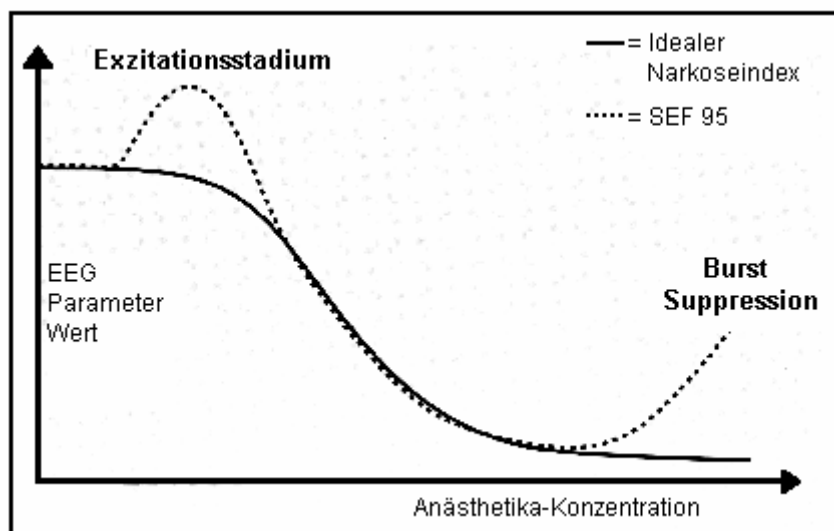
#### Abb. 5: Powerspektrum

Das Powerspektrum gibt den Anteil der einzelnen Frequenzbereiche am Gesamtleistungsanteil des Rohsignals wieder. Verändert nach Kugler (1981).

Die Spektrale Eckfrequenz ist als diejenige Frequenz definiert, unterhalb der ein bestimmter Anteil der Energie des Gesamtspektrums liegt. Bei der  $SEF_{95}$  sind das 95%, bei der  $SEF_{50}$  50%.

Die Relative Delta-Ratio ergibt sich aus dem Verhältnis der Energie im Delta-Band zu der des gesamten Spektrums.

Der geläufigste dieser Parameter ist die  $SEF_{95}$ , deren Zusammenhang mit der Wirkung von Anästhetika schon mehrfach untersucht wurde (Drummond et al., 1991; Gurman, 1994; Schäfer et al., 1995; Schwilden und Stoeckel, 1980). Als nachteilig erwies sich dabei die strenge Frequenzabhängigkeit: Da das EEG in der Regel bei zunehmenden Anästhetikadosen nicht linear von hohen zu niedrigen Frequenzen übergeht, kommt es beispielsweise in der Exzitationsphase oder während der Bursts im Burst-Suppression-Stadium durch die erhöhte Aktivität im EEG zur Ausgabe zu hoher Werte in Bezug auf die Narkosetiefe (s. Abb.6) (Bruhn et al., 2002). Desweiteren können grundsätzlich gleiche SEF-Werte für wache und leicht narkotisierte Patienten angezeigt werden, bedingt durch hohe intra- und interindividuelle Varianz im Wach-EEG (Bruhn, 2003).



### Abb. 6: Idealer EEG-Parameter

Monophasischer Verlauf; Kontinuierlicher Abfall vom Wachzustand bis zur Narkose. SEF 95: 95%-Spektrale Eckfrequenz. Verändert nach Gurman (1994).

Die Spektrale Eckfrequenz ist also ein EEG-Parameter, der nur unter bestimmten Konstellationen, sprich bei Abwesenheit von Artefakten (verursacht durch EMG, EKG, Schrittmacher, Wechsellspannungsquellen, Elektrokauter), Exzitation oder Burst-Suppression-Mustern, den gewünschten monotonen Verlauf eines idealen Index (Abb.6) aufweist. Trends im EEG lassen sich im Allgemeinen mit Hilfe von Spektralparametern gut darstellen. Zur Erkennung spezieller EEG-Muster müssen zusätzliche Algorithmen eingesetzt werden.

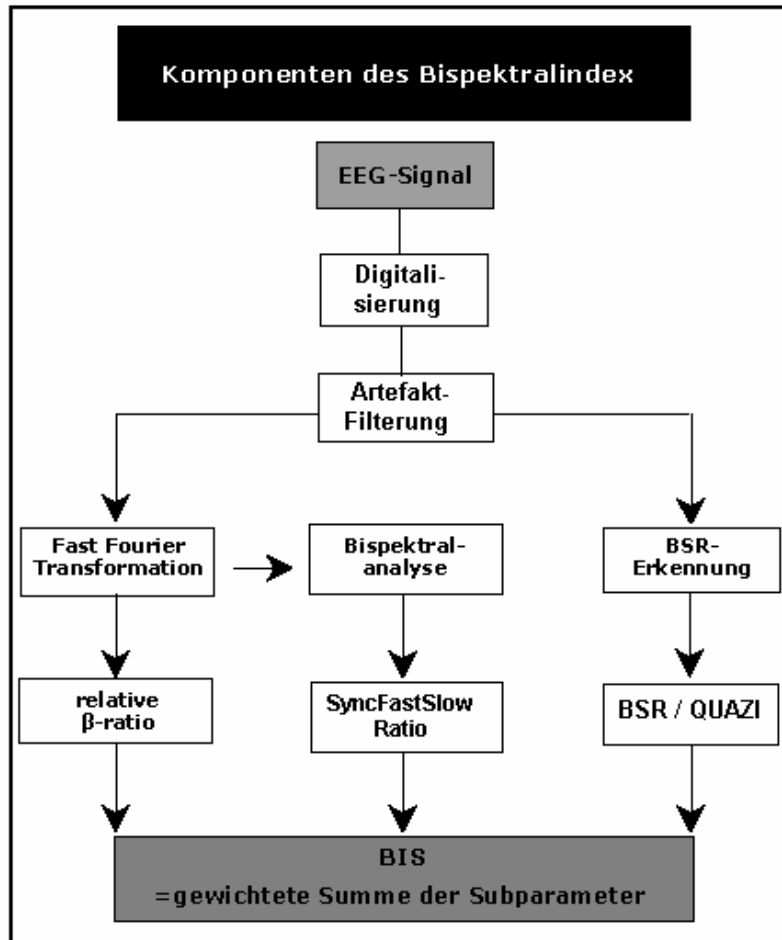
### 2.2.3 Bispektral Index

Der Bispektral Index (BIS) bietet einen multivariaten Ansatz zur Analyse des EEG: Er integriert mehrere Subparameter, wie zeitabhängige Komponenten (Burst-Suppression), frequenzabhängige Komponenten (Powerspektrum) und Spektralparameter höherer Ordnung (Bispektrum; berücksichtigt Phasen- und Powerspektrum), zu einem Hauptparameter (Sigl und Chamoun, 1994).

Der genaue Algorithmus, der zur Berechnung des BIS führt, sowie die Gewichtung der einzelnen Subparameter sind Eigentum der Firma Aspect und bislang nicht publiziert. Im Folgenden sollen die Grundprinzipien der Berechnung dargelegt werden (s. dazu auch Abb.7).

Das *gesampelte* EEG wird als erstes auf Artefakte hin untersucht. Dabei gibt es eine Vielzahl von Filtern, die versuchen, Störsignale wie elektrodenbedingtes Rauschen, EKG oder EMG (Aktivität der Stirnmuskulatur, Bewegung der Augäpfel) herauszufiltern und u. U. dadurch entstandene Bereiche fehlender Daten durch Interpolation zu ersetzen. Sollte die betroffene Epoche jedoch unwiederbringlich durch Artefakte entstellt sein, führt dies zum Ausschluss von der weiteren Bearbeitung. Im nächsten Schritt werden drei Subparameter berechnet, die für ein bestimmtes Hypnosestadium die bestmögliche Detektion garantieren sollen. Die Relative- $\beta$ -Ratio vertritt den Bereich von vollständiger Wachheit bis zur leichten Anästhesie, die SyncFastSlow-Ratio repräsentiert den Bereich der Allgemeinanästhesie (chirurgische Narkosetiefe) und die Burst-Suppression-Erkennung und -Verarbeitung (BSR/QUAZI) den Bereich der tiefen Narkose. Durch eine vom EEG-Verlauf abhängige Gewichtung dieser Subparameter

entsteht schließlich der BIS; ein Parameter, der kontinuierlich mit abnehmendem Bewusstsein fällt.

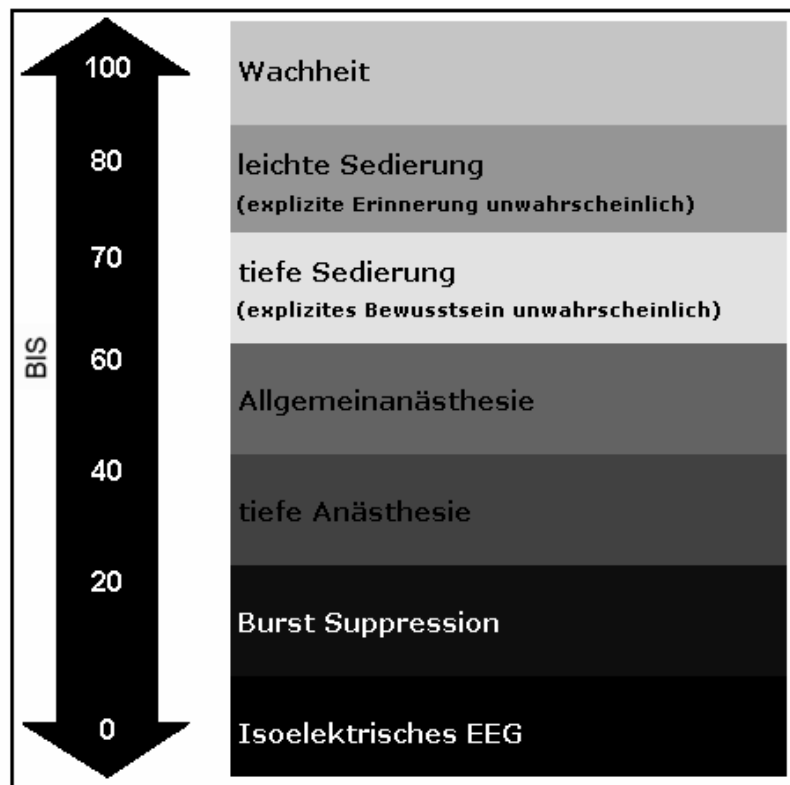


### Abb. 7: Berechnung des BIS

Schematische Darstellung der Berechnung des Bispectral Index (BIS).  
BSR/QUAZI: Burst-Suppression-Ratio. Verändert nach Bruhn (2002).

Der BIS selbst ist eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100. Dabei wird 100 mit völliger Wachheit gleichgesetzt, 0 bedeutet keinerlei kortikale Aktivität (*cortical silence*). Orientiert an klinischen Gegebenheiten ergibt sich die weitere Einteilung zwischen diesen beiden Endpunkten (Abb.8).

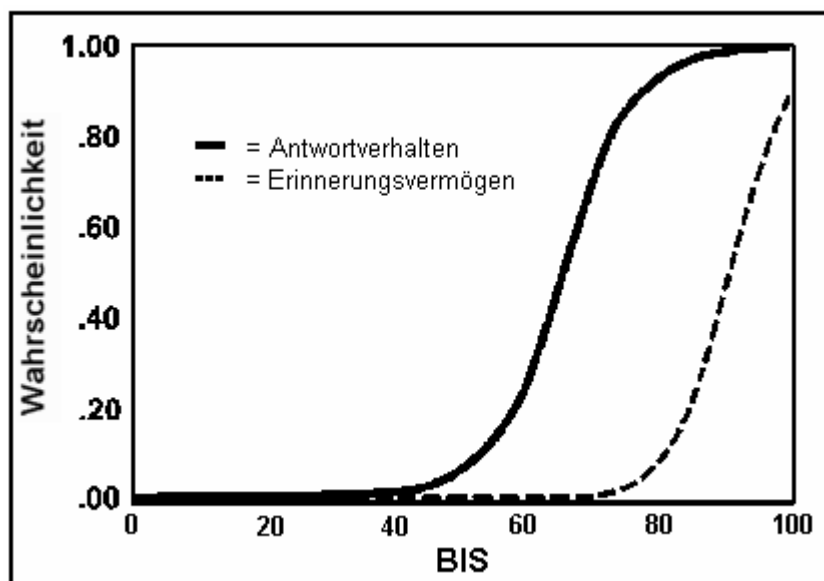




### Abb. 8: BIS-Skala

Die Skala korreliert den jeweiligen BIS-Wert mit dem zugehörigen Anästhesiestadium. Der ausgegebene Indexwert ist dimensionslos. Verändert nach Aspect (2000).

Ein scharfer Schwellenwert für das Erreichen der chirurgischen Narkosetiefe konnte nicht gefunden werden. Es stellte sich jedoch heraus, dass es bei BIS-Werten unterhalb von 70 zu einem erheblichen Erinnerungsverlust kam, und ab etwa 60 der Großteil der Patienten bewusstlos war. Unter 40 konnten weder Erinnerungsvermögen noch Bewusstsein festgestellt werden. Anhand prospektiver klinischer Studien konnte schließlich als BIS-Zielbereich für die intraoperative Allgemeinanästhesie das Intervall von 40 bis 60 determiniert werden (Glass et al., 1997; Kerssens et al., 2001).



**Abb. 9: Wahrscheinlichkeiten von Antwort auf Ansprache bzw. von freier Erinnerung als Funktion des BIS**

Verändert nach Glass et al. (1997).

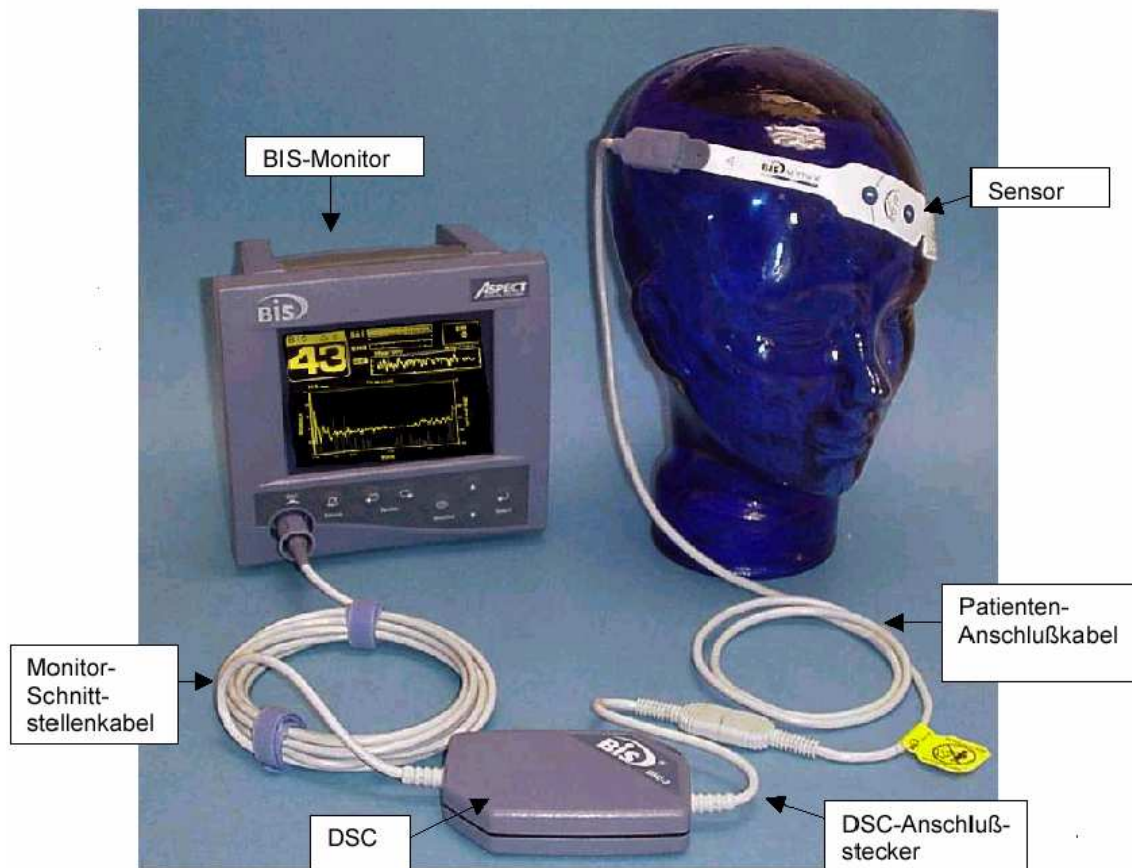
Der BIS stellt zur Zeit den bestevaluierten Hypnoseindex dar. Er zeigt enge Beziehungen zu verschiedenen anderen Sedierungsscores, intraoperativer Patientenbewegung und Verlust bzw. Wiedererlangen des Bewusstseins (Glass et al., 1997), korreliert gut mit durch Medikamente, wie z.B. Propofol, hervorgerufenen Sedierungszuständen (Glass et al., 1997; Iselin-Chaves et al., 1998; Kearse et al., 1998; Leslie et al., 1995), zeigt eine geringe inter- und intraindividuelle Varianz (Bruhn et al., 2002) und ist relativ unabhängig von der Wahl des benutzten Anästhetikums (Ausnahmen stellen hier Ketamin (Morioka et al., 1997; Suzuki et al., 1998) und Lachgas (Rampil, 1998) dar) und vom Alter des Patienten.

Schwächen zeigen sich in der relativen Empfindlichkeit gegenüber starken Artefakten und einem linearen Abfall des BIS bei Werten unter 40.

Vorteilhaft wirkt sich der Einsatz des BIS auf die Vermeidung intraoperativer Awareness-Phasen (Ekman et al., 2004; Luginbuhl und Schnider 2002; Myles et al., 2004) aus, und er erleichtert die Narkoseführung bei hämodynamisch instabilen Patienten. Zusätzlich reduzierten BIS-geführte Narkosen den Anästhetikaverbrauch signifikant (Kreuer et al., 2003; Yli-Hankala et al., 1999) und verkürzen die Zeit bis zum Erwachen bzw. bis zur Verlegung aus dem Aufwachraum (Flaishon et al., 1997; Gan et al., 1997; Johansen et al., 2000).

## 2.3 BIS Monitor

1996 wurde der BIS-Monitor der Firma Aspect von der Food and Drug Administration (FDA) in den USA als erster Monitor zur Messung des Einflusses von Anästhetika auf das ZNS zugelassen. Das System besteht aus einem Sensor mit drei oder vier integrierten Elektroden, einem Verbindungskabel mit zwischengeschaltetem Analog-Digital-Converter (DSC) und dem Monitor mit großem Display, einigen Funktionstasten und einer Computerschnittstelle auf der Rückseite. Die aktuellste Version dieses Geräts ist der A-2000 XP, der in dieser Studie zum Einsatz kam. Er bietet gegenüber den Vorläufermodellen einen verfeinerten Berechnungsalgorithmus und eine zusätzliche Elektrode (Nr.4) zur Erfassung hochfrequenter EMG-Aktivität (70 - 110 Hz).

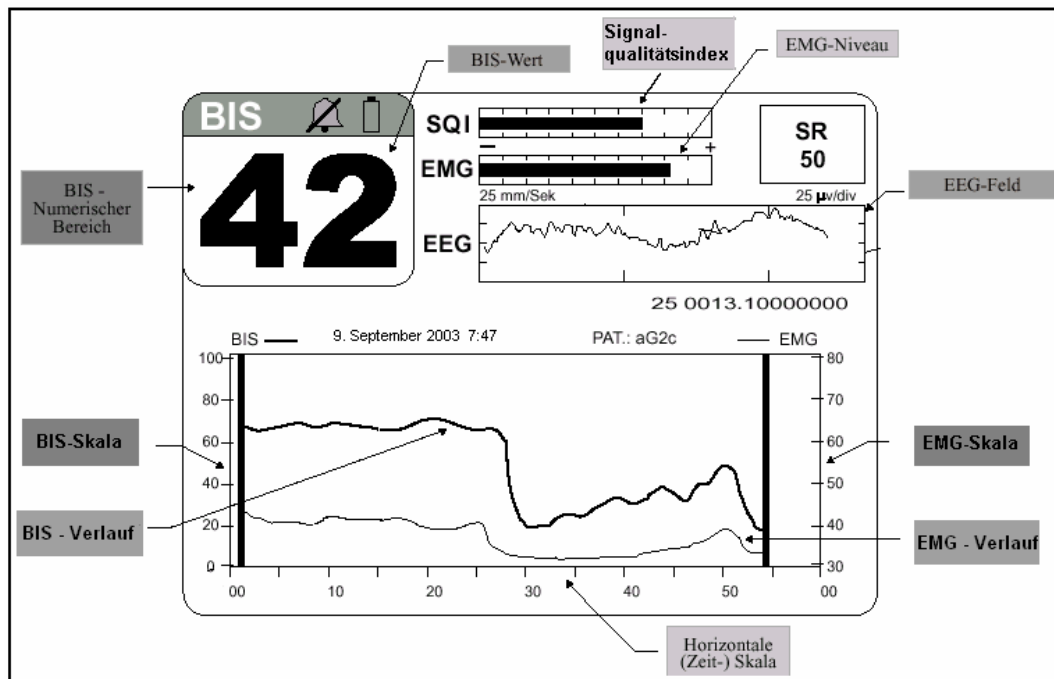


**Abb. 10: BIS-System**

Das System besteht aus dem Monitor, dem Sensor und einem Konverter (DSC) mit zugehörigen Kabeln. Aus dem Bild ist zudem die korrekte Positionierung des Sensors ersichtlich. Abbildung aus Aspect (2000).

Auf dem Display können folgende Werte und Parameter angezeigt werden:

Der BIS-Wert und dessen graphische Trenddarstellung über die letzte Stunde, das Roh-EEG in Echtzeit, die Suppression Ratio (SR), sowie als Balkendiagramme der Signal-Quality-Index (SQI) und die EMG-Aktivität, die wahlweise als Trend mitdargestellt werden kann.



**Abb. 11: Schema des Displays des BIS-Monitor**

EMG: Elektromyogramm; SR: Suppression Ratio. Abbildung aus Aspect (2000).

## 2.4 Entropie

Eine weitere Analysetechnik, die auf das EEG-Signal angewendet werden kann, basiert auf dem Konzept der Entropie.

Aus der Physik und der Informationstheorie stammend (Shannon und Weaver, 1964) beschreibt die Entropie die Summe aller Mikrozustände in einem System, welches sich in einem thermodynamischen Gleichgewicht befindet. Dabei lässt eine geringe Anzahl unterschiedlicher Mikrozuständen das System regelmäßig und geordnet erscheinen (geringe Entropie), wohingegen viele unterschiedliche Mikrozustände die „Unordnung“ verstärken (höhere Entropie). Die Entropie stellt also ein Maß für die Unordnung bzw. Komplexität eines abgeschlossenen Systems dar.

Überträgt man dieses „Unordnungskonzept“ auf die eingangs beschriebenen verschiedenen EEG-Muster, so ist dem Wach-EEG (Desynchronisation) ein hoher Entropiewert zuzuordnen. Unter Narkoseeinleitung synchronisiert das EEG zunehmend und die Entropie nimmt ab, bis sie schließlich beim Null-Linien-EEG den Wert Null erreicht.

Die Entropie ist ein Parameter, der geordnete von stochastischen Signalen unterscheiden kann. Sie ist unabhängig von absoluten Größen, wie z.B. Frequenz und Amplitude, und erlaubt somit den Vergleich von Signalen unterschiedlicher Komplexität (wichtig bei der EEG-Interpretation, denn eine regelmäßige Sinusschwingung kann sowohl langsam als auch schnell sein).

Um die Entropie eines Signals zu berechnen gibt es mehrere Möglichkeiten:

Ein zeitabhängiger Ansatz findet bei der Shannon Entropy (Bruhn et al., 2001) oder Approximate Entropy (Bruhn et al., 2000a, 2000b) Verwendung. Die Verwendung des frequenzabhängigen Ansatzes führt zur Spektralen Entropie.

### **2.4.1 Spektrale Entropie**

Ausgangspunkt zur Berechnung der Spektralen Entropie ist das durch die Spektralanalyse erhaltene Powerspektrum (s.o.). Dieses wird in einem ersten Schritt normiert, so dass die Summe aller betrachteten Einzelfrequenzbereiche den Wert 1 ergibt. Als nächstes erfolgt die Transformation der normalisierten Spektrumsanteile nach der Shannonfunktion  $f(x) = x \log(1/x)$ . Im letzten Schritt werden dann die normierten, transformierten Parameter aufsummiert und wiederum auf den Bereich zwischen 0 (vollständige Regelmäßigkeit) und 1 (maximale Unregelmäßigkeit) normiert, indem durch  $\log(\text{Gesamtzahl der Powerspektrumanteile})$  dividiert wird.

Beim Einsetzen von Burst-Suppression-Mustern werden die Suppressionsabschnitte als vollkommen regelmäßig interpretiert (Entropie = 0), die Bursts hingegen werden nach dem obigen Algorithmus prozessiert. Die Burst-Suppression-Ratio (BSR) wird unabhängig von der Entropieberechnung ermittelt. Sie stellt den Anteil der als unterdrückt detektierten 0,5 s-Intervalle der vorangegangenen 60 Sekunden dar. Dabei

gilt ein EEG-Abschnitt als unterdrückt, wenn die Signalstärke für 0,5 s unterhalb einer vorher definierten Grenze bleibt und frei von Artefakten ist.

### **2.4.2 Gewichtete Spektrale Entropie**

Um in der EEG-Analyse die Geschwindigkeit der Informationsgewinnung und das Auflösungsvermögen in Bezug auf Zeiten bzw. Frequenzen zu optimieren, ist es sinnvoll, eine variable Zeitgewichtung einzuführen.

Wie eingangs beschrieben, besteht das EEG aus Wellen unterschiedlichster Frequenzen, die von 0,5 Hz (Delta-Wellen) bis max. 30 Hz (schnelle Beta-Wellen) reichen. Diese Varianz im Frequenzbereich bedingt unterschiedliche Zyklusdauern, beispielsweise 2 s für einen Zyklus mit einer Frequenz von 0,5 Hz oder 0,02 s bei 50 Hz. Würde man nun bei der Analyse mit einem starren Zeitfenster arbeiten, wäre bei hoher Frequenz und großem Zeitfenster die Datengewinnung sehr langsam und umgekehrt bei niedriger Frequenz und kleinem Zeitfenster zu ungenau.

Das Entropie-Modul der Firma Datex berücksichtigt diesen Umstand und besitzt für jeden Frequenzbereich ein optimiertes Zeitfenster. Frequenzen unter 2 Hz erhalten beispielsweise das längste Zeitfenster mit etwa 60 s, das kürzeste Fenster mit weniger als 2 s ist an Frequenzen im Bereich von 32 - 47 Hz angepasst und kann somit rasch eintretende Veränderungen zeitnah wiedergeben.

Berechnete Parameter der gewichteten Spektralen Entropie sind State Entropy und Response Entropy.

### **2.4.3 State Entropy und Response Entropy**

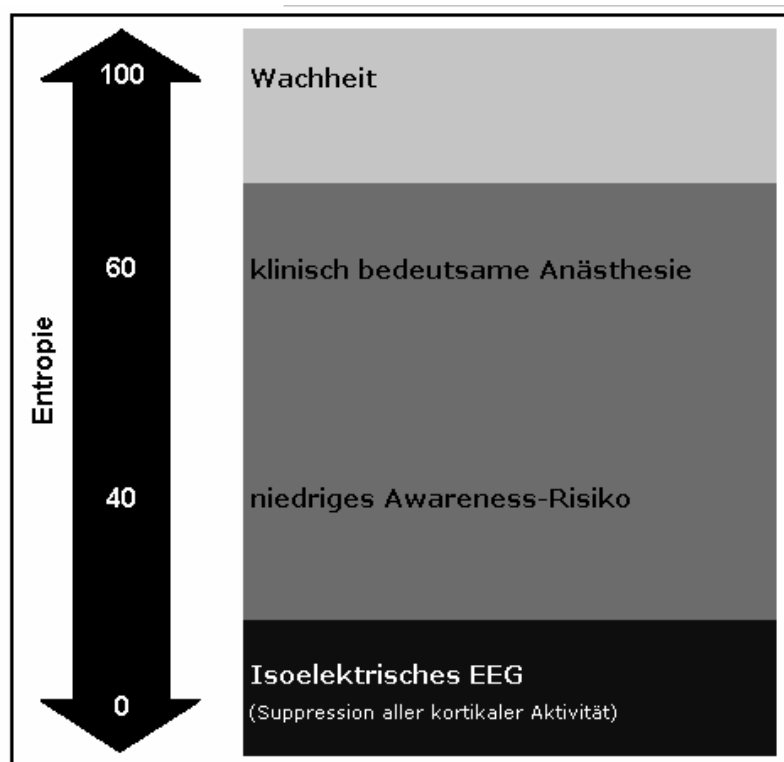
Die State Entropy (SE) wird über den Frequenzbereich von 0,8 bis 32 Hz prozessiert. Dieser Frequenzbereich entspricht dem EEG dominanten Anteil (s.u.) des gemessenen Signalspektrums und spiegelt deshalb vornehmlich den kortikalen Zustand des Patienten wieder. Durch die gewählten Zeitfenster zwischen 15 und 60 Sekunden können transiente Fluktuationen im Parameterverlauf geglättet werden.

Die Response Entropy (RE) berücksichtigt bei einem Frequenzbereich von 0,8 bis 47 Hz neben dem EEG auch das Elektromyogramm (EMG). Das EMG, das vorwiegend den

Frequenzbereich oberhalb von 30 Hz prägt, stellt dabei die signifikante Komponente der Muskelaktivität dar. Da jegliche Ableitung von Potentialschwankungen von der Stirn auch einen EMG-Anteil beinhaltet, und dieser mit zunehmender Wachheit des Patienten ansteigt, erscheint es sinnvoll, das EMG nicht nur als Störsignal zu betrachten, sondern es in den Hypnoseindex mit zu integrieren. Die Samplingraten bei der Response Entropy reichen von 2 bis 15 Sekunden, wodurch eine rasche Wiedergabe sich ändernder Verhältnisse ermöglicht wird (Viertio-Oja et al., 2004).

Die ursprünglichen Entropiewerte variieren zwischen 0 und 1. Um sie jedoch einer einfacheren Interpretation zugänglich zu machen, wurden sie in ganze Zahlenwerte zwischen 0 und 100 transformiert.

Die Response Entropy ist von 100 bis 0 skaliert, die State Entropy reicht von 91 bis 0. RE entspricht SE, wenn die Aktivität im EMG-Bereich (32 bis 47 Hz) gleich null ist. Die Differenz aus State- und Response Entropy entspricht somit dem EMG-Anteil.

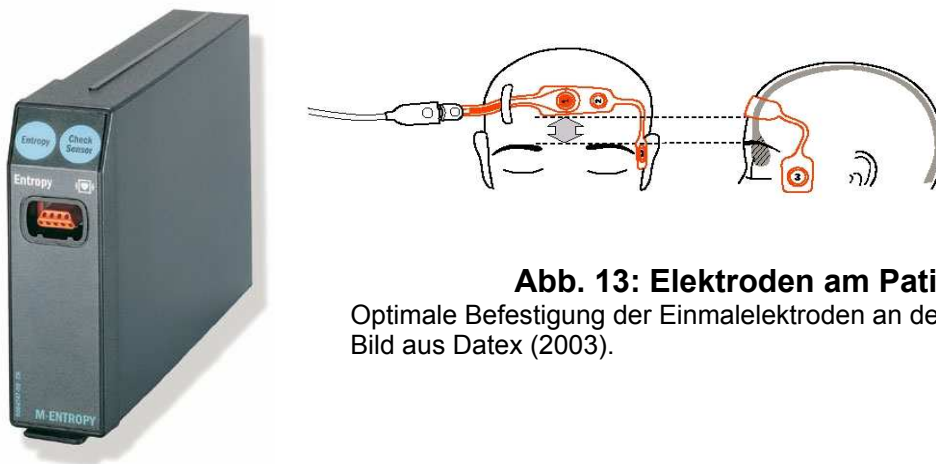


### Abb. 12: Einteilung der Entropie-Skala

Auch der Entropie-Wert richtet sich nach klinisch wichtigen Orientierungspunkten der Allgemeinanästhesie. Wie der BIS ist auch er dimensionslos. Nach Datex (2003).

## 2.5 Entropie-Modul

Im Jahr 2003 brachte die Firma Datex-Ohmeda einen EEG-Monitor, basierend auf der spektralen Entropie, auf den Markt. Das System besteht aus dem Sensor (drei integrierte Elektroden) mit Verbindungskabel und dem Entropie-Modul, welches in bestehende S/5-Anlagen oder Transportmonitore eingeschoben werden kann (ähnlich wie Module zur Messung von Temperatur, nicht-invasivem Blutdruck oder neuromuskulärer Transmission).



**Abb. 13: Elektroden am Patienten (rechts)**

Optimale Befestigung der Einmalelektroden an der Stirn des Patienten.  
Bild aus Datex (2003).

### **Abb. 14: M-Entropy Modul (links)**

Das Modul wird in die Box unterhalb des Bildschirms der S/5-Anlage (s. Abb. 15) eingeschoben. Bild aus Datex (2003).

In einem zusätzlichen Fenster werden dann auf dem Gesamtbildschirm der Anlage State Entropy (SE) und Response Entropy (RE) als Absolutwerte und als Trend über die vergangenen fünf Minuten dargestellt. In gleicher Form kann auch die Burst-Suppression-Ratio eingeblendet werden. Auch hier besteht die Möglichkeit, über eine serielle Schnittstelle Daten auf einen Computer zu übertragen (zur Speicherung dient das Programm S/5-Collect).





**Abb. 15: Monitoranzeigen während verschiedener Narkosestadien**

- a) Elektrodenprüfung;
  - b) Wachzustand (Unterschied zwischen SE und RE durch Muskelaktivität bedingt)
  - c) Narkose-Einleitung
  - d) Tiefe Anästhesie mit Burst-Suppression
  - e) Allgemeinanästhesie
  - f) Narkose-Ausleitung
- Verändert nach Datex (2003).

### 3. METHODEN

#### 3.1 Allgemeines Studiendesign

In dieser prospektiven klinischen Studie wurde an Patienten im Rahmen einer anstehenden Operation in Allgemeinanästhesie die Dosis-Wirkungs-Beziehung von sich ändernden Propofolkonzentrationen auf Entropie und BIS untersucht.

Dazu werden die Probanden ungefähr eine halbe Stunde vor dem eigentlichen Eingriff in eine reine Propofolnarkose versetzt. Die Anästhetikazufuhr wird während der Messung mehrfach nach Studienprotokoll variiert, um nicht nur die *Dosis-Wirkungs-Beziehung im steady-state*, sondern auch den *Dosis-Wirkungs-Verlauf* beurteilen zu können. Registriert werden Entropie- und BIS-Werte sowie infundierte Propofolmengen und Infusionsdauern. Aus letzteren werden die zu erwartenden Effektkompartmentkonzentrationen von Propofol ( $C_{\text{effect}}$ ) errechnet, die dann wiederum zur Berechnung des Bestimmtheitsmaßes ( $R^2$ ) und der Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_K$ ), zwei Gütemaße für die Korrelation zwischen Effektkompartmentkonzentration und Narkoseindikatoren, dienen.

Die Ethikkommission der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn stimmte im Mai 2003 dieser Studie zu, sodass sie von August bis September 2003 in der Abteilung für Anästhesie und Operative Intensivmedizin der Universitätsklinik Bonn durchgeführt werden konnte.

#### 3.2 Patienten

Ausschlusskriterien waren Erkrankungen, die zu Veränderungen des Spontan-EEG oder der Anästhetikaempfindlichkeit führen können.

Der/die PatientIn musste folgende Voraussetzungen erfüllen:

- keine Erkrankungen des ZNS
- keine sonstigen neurologischen / psychischen Auffälligkeiten
- keine Einnahme von ZNS-wirksamen Substanzen (incl. Alkohol, Drogen oder übermäßigem Nikotinkonsum)
- keine Hypo-/Hyperthyreose
- keine bestehende Schwangerschaft

- ASA 1 oder ASA 2 Klassifizierung
- zwischen 18 und 65 Jahren alt sein

Nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung konnten 24 geeignete Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die sich folgenden kleinen operativen Eingriffen unterzogen:

| Art des Eingriffs          | Anzahl der Patienten |
|----------------------------|----------------------|
| Osteosynthese              | 5                    |
| Metallentfernung           | 5                    |
| Arthroskopie               | 3                    |
| Lymphknoten Extirpation    | 2                    |
| Hernien-OP                 | 2                    |
| Ulcusexcision              | 1                    |
| Cholecystektomie           | 1                    |
| Fkt. Schilddrüsenresektion | 1                    |
| Wundrevision               | 1                    |

**Abb. 16: Übersicht der operativen Eingriffe**

### 3.3 Prämedikation

Zum Zeitpunkt der Messung waren die Patienten seit mindestens sechs Stunden nüchtern. Sie hatten morgens lediglich 150 mg Ranitidin (Zantic<sup>®</sup>) und 30 Minuten vor dem Eingriff 7,5 mg Midazolam (Dormicum<sup>®</sup>) als orale Prämedikation erhalten.

### 3.4 Vorbereitung und Monitoring

Auf der dem Operationsfeld abgewandten Seite wurde, vorzugsweise in eine große Vene am Unterarm, ein Zugang gelegt. An diesen wurden über einen Dreiwegehahn ein mit 2%igem Propofol (Disoprivan<sup>®</sup>) aufgezogener Perfusor sowie ein Infusomat mit Vollelektrolytlösung (Jonosteril<sup>®</sup>) angeschlossen.

Anschließend wurden die Patienten mit Standardmonitoring versorgt: EKG, nichtinvasive Blutdruckmessung (NIBP) und Pulsoxymetrie an Finger oder Ohrläppchen.

Das EEG-Signal wurde über selbstklebende Frontal-Einmalelektroden (BIS Quatro-Sensor XP und Entropy Sensor) abgeleitet. Vor Befestigung der Elektroden auf der Stirn wurde die Haut sorgfältig durch Alkohol gesäubert und entfettet, um den Übergangswiderstand möglichst gering zu halten ( $< 7,5 \text{ k}\Omega$ ). Die Montage der Elektroden erfolgte gemäß den Herstellerangaben. Die Vierpunkt BIS-Elektrode wurde oberhalb der Dreipunkt Elektrode von Datex angebracht, und diese wiederum wurde direkt oberhalb der Augenbrauen befestigt. Die Temporalableitung erfolgte auf jeder Seite durch eine der beiden Elektroden (s. Abb. 17).



**Abb. 17: Montage der beiden Elektroden**

Alle Patienten erhielten eine  $\text{O}_2$ -Sonde in die Nase, um während der Propofolzufuhr unter Spontanatmung eine ausreichende Sauerstoffsättigung aufrechterhalten zu können. Angeboten wurden bis zu  $6 \text{ l O}_2/\text{min}$ .

### **3.5 Messungsdurchführung**

Nach Abschluss der vorbereitenden Maßnahmen wurde für ein ruhiges Umfeld gesorgt, der Patient aufgefordert die Augen zu schließen und sich zu entspannen. Die Messung wurde sodann gestartet, jedoch für die ersten 1-2 Minuten ohne äußere Stimuli oder Medikamentenapplikation. Nach dieser Ruhephase wurde mit der Narkoseeinleitung

begonnen, indem kontinuierlich Propofol mit einer Förderrate von 2000 mg/h mittels des Perfusors appliziert wurde.

Die Propofolzufuhr wurde solange fortgesetzt, bis eine mindestens 50%ige Burst-Suppression einsetzte oder der mittlere arterielle Blutdruck unter 60 mmHg fiel. Die Infusion wurde dann solange gestoppt, bis der BIS wieder auf Werte um 60 angestiegen war. Danach wurde die Narkose nochmals auf BIS-Werte im Bereich zwischen 40 und 60 vertieft.

Nach Abschluss der Messungen wurden die Patienten intubiert und für die OP freigegeben.

### 3.6 Datensammlung

Die Analyse und Prozessierung des Roh-EEG erfolgte gleichzeitig über den BIS-Monitor A-2000 XP und das M-Entropie Modul, welches in einem Datex-Ohmeda S/5 Kompaktmonitor Anästhesie mit entsprechender Software installiert war.

Sämtliche gemessenen Daten wurden online an einen Laptop übermittelt und dort gespeichert. Für die BIS-Daten erfolgte die Übertragung mit dem Programm HyperTerminal (Microsoft, Redmond, VA), die Entropie-Daten wurden via Datex-Ohmeda S/5-Collect (Vers. 4.0) aufgenommen. Letzteres Programm erlaubt zusätzlich auch den Zugriff auf sämtliche andere gemessene Parameter, wie z.B. Herzfrequenz, nicht-invasiver Blutdruck oder Sauerstoffsättigung. Datenaktualisierung und Speicherung erfolgte alle fünf Sekunden. Die *smoothing time* des BIS-Monitors war auf 15 Sekunden eingestellt. Eventuell leicht abweichende Systemzeiten zwischen BIS-Monitor und Entropie-Einheit wurden vermerkt und bei der Auswertung berücksichtigt. Förderraten, -dauern und Pausenzeiten wurden bei allen Messungen im Logbook notiert, um sie späteren Konzentrationsberechnungen zugänglich zu machen.

Die im ASCII-Format gespeicherten Entropiedaten und die im Textdateiformat gespeicherten BIS-Daten wurden in ein einheitliches Excelformat konvertiert. In Excel (Microsoft, Redmond, VA, USA) erfolgte dann die Weiterverarbeitung, bei der zunächst die zeitlich zueinander gehörenden Entropie- (SE, RE, BSR) und BIS-Werte (BIS, BSR) gegenübergestellt wurden.

### 3.7 Pharmakologische Berechnungen

Die Konzentrationsberechnungen für das Propofol erfolgten durch simultane pharmakokinetische und -dynamische Modellierung (Sheiner et al., 1979).

#### 3.7.1 Pharmakokinetische Modellierung

Anhand der mitgeloggtten Zeiten und Infusionsraten wurden die zugehörigen Plasmakonzentrationen von Propofol, wie von Bruhn et al. (2002) beschrieben, mittels einer Excel-Tabelle nach dem pharmakokinetischen Parametersatz von Marsh et al. (1991), berechnet.

Um die eintretende Hysterese zwischen Plasmakonzentration und EEG-Parametern (Änderungen der Plasmakonzentration gehen dem EEG-Effekt voraus) zu eliminieren, wurde ein Effektkompartiment eingeführt:

$$dC_{effect} / dt = (C_{plasma} - C_{effect}) * k_{e0} \quad \text{(Gl. 1)}$$

Dabei ist  $C_{plasma}$  die Plasmakompartiment- und  $C_{effect}$  die Effektkompartimentkonzentration des Propofols.  $k_{e0}$  ist eine spezifische Konstante, die für das Pharmakon einen Massentransfer erster Ordnung entlang des Konzentrationsgefälles zwischen den beiden Kompartimenten, die so genannte Äquilibration, beschreibt.

#### 3.7.2 Angepasste Äquilibrationskonstante $k_{e0}$

Um die Berechnung der Konzentration am Wirkort möglichst genau zu gestalten, wurde die Wirkortäquilibrationskonstante in einem weiteren Schritt individuell angepasst.

Zum einen wurde  $k_{e0}$  über die Verschiebung zwischen Konzentrationsverlauf im Plasma und Zeitverlauf des klinischen Effekts (Hysterese) durch pharmakokinetische und pharmakodynamischen Modellierung mit den angesprochenen Modellen berechnet. Zum anderen wurde  $k_{e0}$  über die Optimierung der Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  modellunabhängig abgeschätzt.

### 3.7.3 Pharmakodynamische Modellierung

Der zeitliche Verlauf des beobachteten EEG-Parameters über der errechneten Effektkompartmentkonzentration wurde durch das klassische  $E_{\max}$ -Modell (Hill-Gleichung, Hill, 1910) modelliert. Da dieses Modell aber beim Auftreten von Burst-Suppression die Dosis-Wirkungsverläufe nicht adäquat beschreiben konnte, wurde das Modell, wie von Kreuer et al. (2004a) veröffentlicht, erweitert. Die Variation besteht aus *zwei* miteinander verbundenen sigmoidalen Kurven, die den Effekt von Propofol auf das EEG bis zum Einsetzen von Burst-Suppression (noBS; Gl. 2a) und danach beschreiben (BS; Gl. 2a+b).

Es gilt für  $C_{\text{eff}} \leq C_{\text{plateau}}$  :

$$E = E_0 + (E_{\text{plateau}} - E_0) * \frac{[C_{\text{effect}} / C_{50\text{noBS}}]^{\lambda_{\text{noBS}}}}{[1 + (C_{\text{effect}} / C_{50\text{noBS}})^{\lambda_{\text{noBS}}}]}$$
 (Gl. 2a)

Und für  $C_{\text{eff}} > C_{\text{plateau}}$  :

$$E = E_{\text{plateau}} + (E_{\text{max}} - E_{\text{plateau}}) * \frac{[C_{\text{effect}} - C_{\text{plateau}}] / (C_{50\text{BS}} - C_{\text{plateau}})^{\lambda_{\text{BS}}}}{(1 + [(C_{\text{effect}} - C_{\text{plateau}}) / (C_{50\text{BS}} - C_{\text{plateau}})]^{\lambda_{\text{BS}}})}$$
 (Gl. 2b)

Beide Kurven haben ihre eigenen Parameter. Die erste Kurve (Gl. 2a) reicht von  $E_0$ , dem EEG-Wert in Abwesenheit von Propofol, bis  $E_{\text{plateau}}$ , an dem sie in die zweite Kurve (Gl. 2b) übergeht. Diese wiederum reicht von  $E_{\text{plateau}}$  bis  $E_{\text{max}}$ , dem angenommenen maximalen Wirkungseffekt.  $C_{\text{plateau}}$  ist die Propofolkonzentration bei  $E_{\text{plateau}}$ .  $C_{\text{effect}}$  ist die aktuelle Effektkompartmentkonzentration.  $C_{50\text{noBS}}$  ist die Propofolkonzentration, die einen Abfall um 50% von  $E_0$  auf  $E_{\text{plateau}}$  bewirkt, wobei  $\lambda_{\text{noBS}}$  die Steilheit dieses Abfalls beschreibt. Analog ist  $C_{50\text{BS}}$  diejenige Propofolkonzentration, die den 50%igen Abfall von  $E_{\text{plateau}}$  auf  $E_{\text{max}}$  bewirkt mit  $\lambda_{\text{BS}}$  als Steigung.

Die Berechnungen wurden mittels Excel durchgeführt und die Parameter mit dem integrierten SolverTool (lineare Regression mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate) optimiert.

### 3.8 Statistische Auswertung

Ziel war es, die Korrelation zwischen gemessener Propofolwirkung (Abfall bzw. Anstieg der EEG Parameter SE, RE und BIS) und der vorhergesagten bzw. berechneten Propofoleffektkompartmentkonzentrationen durch Modellierung der Kurven zu optimieren.

Um die Güte der Narkoseindices einer objektiven Beurteilbarkeit zugänglich zu machen, wurden diese mit den errechneten  $C_{\text{effect}}$ -Werten korreliert. Hierbei wurde zum einen das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  (*coefficient of determination*) und zum anderen die *modellunabhängige* Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  (*prediction probability*) verwendet.

#### 3.8.1 Bestimmtheitsmaß $R^2$

Das Bestimmtheitsmaß (mit R als Korrelationskoeffizient) ist definiert als (Bowerman et al., 1990):

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

Die SSE (*sum of squared errors*) repräsentiert dabei die Quadratsumme der Differenz von beobachtetem ( $y_i$ ) und durch das Modell vorhergesagtem Messwert ( $\hat{y}_i$ ) zu einem bestimmten Zeitpunkt. Die SST (*sum of total squares*) steht für die Quadratsumme der Differenz aus  $y_i$  und dem Mittelwert aus allen Messungen ( $\bar{y}_i$ ). Da SST unabhängig von vorgegebenen Modellparametern ist, wird  $R^2$  maximal, wenn SSE minimiert wird.

#### 3.8.2 Vorhersagewahrscheinlichkeit $P_K$

Bei zwei willkürlich ausgewählten Datenpunkten mit den dazugehörigen Anästhetikakonzentrationen beschreibt der  $P_K$ -Wert, mit welcher Wahrscheinlichkeit der EEG-Parameter richtig wiedergibt, welcher der beiden Punkte derjenige mit der höheren bzw. niedrigeren Anästhetikakonzentration ist (Smith et al., 1996). Als nichtparametrische Messgröße ist der  $P_K$ -Wert unabhängig von kardinalen Maßeinheiten. Zusätzlich kann er über jeglichen Grad von Grob- oder Feinheit der Skala



berechnet werden. Der  $P_K$ -Wert nutzt also die vorhandenen Daten ohne weitere Einschränkungen.

Er ist definiert als:

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

$P_c$ ,  $P_d$  und  $P_{tx}$  sind die Einzelwahrscheinlichkeiten, dass zwei zufällig aus einer Grundgesamtheit gezogene Datenpunkte konkordant ( $P_c$ ), diskordant ( $P_d$ ) oder *x-only tie* ( $P_{tx}$ ) sind (Luginbuhl und Schnider, 2002).

Ein  $P_K$ -Wert von 1 bedeutet, dass die gemessene Variable (abgelesener EEG-Parameterwert) die vorherzusagende Variable (berechnete Propofoleffektkompartmentkonzentration) immer korrekt wiedergibt. Bei einem  $P_K$  von 0,5 besteht hierfür nur noch eine zufällige Chance.

Da die gemessenen EEG-Parameter mit steigender Anästhetikakonzentration abfallen, ist der gemessene  $P_K$ -Wert tatsächlich  $1 - P_K$ . Die Berechnung erfolgte mit dem PKMACRO nach Smith et al. (1996) in einem Excel-Spreadsheet.

Alle Prüfungen auf statistische Signifikanz erfolgten mit dem Student t- oder dem Wilcoxon-Test (zweiarmig) mit einer Signifikanzgrenze von 5 % ( $p \leq 0,05$ ). Die präsentierten Daten geben, soweit nicht anders vermerkt, den Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung an.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1 Patienten

24 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Aus technischen Gründen mussten drei Patienten von der Auswertung ausgeschlossen werden. Bei zwei Patienten war die Impedanzen der Entropie-Elektroden über längere Zeiten während der Messung so hoch, dass keine ausreichende Menge an Daten gesammelt werden konnte. Bei dem dritten Probanden verhinderte eine fehlende Speicherung von Infusionszeiten und -raten eine weitere Auswertung.

Das verbleibende Kollektiv bestand aus 12 männlichen (57%) und 9 weiblichen Personen (43%), die alle den Risikoklassifikationen ASA 1 (12 Patienten) oder ASA 2 (9 Patienten) entsprachen. Die Altersspanne reichte von 23 bis 64 Jahre ( $43 \pm 12,4$  Jahre; Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Das Gewicht betrug zwischen 53 und 98 kg ( $75,8 \pm 12,4$  kg) bei einer Körpergröße von 160 bis 194 cm ( $169,1 \pm 25,2$  cm).

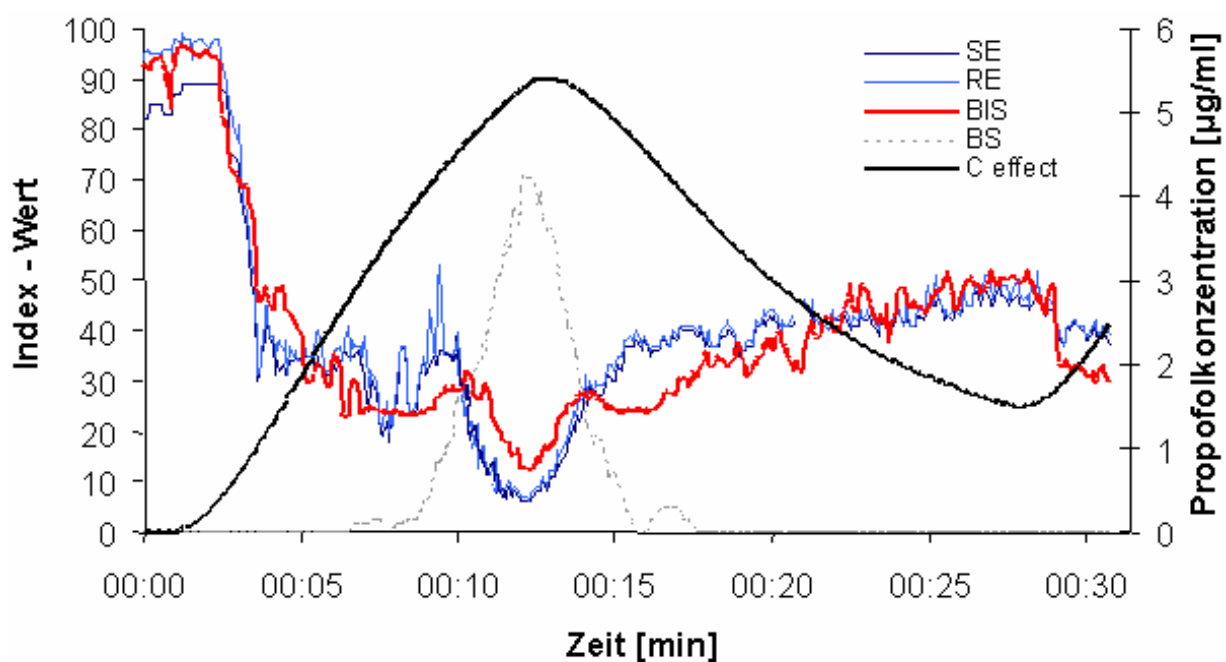
### 4.2 Messdauer

Die Messdauer betrug im Mittel  $28,5 \pm 8$  Minuten (Spannweite von 17 bis 44 Min). Während dieser Zeit konnten von beiden Monitoren insgesamt 6867 (pro Patient  $327 \pm 87$ ; Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) 5s-Datenintervalle artefaktfrei erkannt und der Auswertung zugeführt werden.

### 4.3 Zeitlicher Verlauf von Propofolkonzentration und Narkoseindices

Steigende Propofolkonzentrationen führten bei allen Patienten zu einem Absinken der Werte für die Parameter Bispektral Index, State Entropy und Response Entropy.

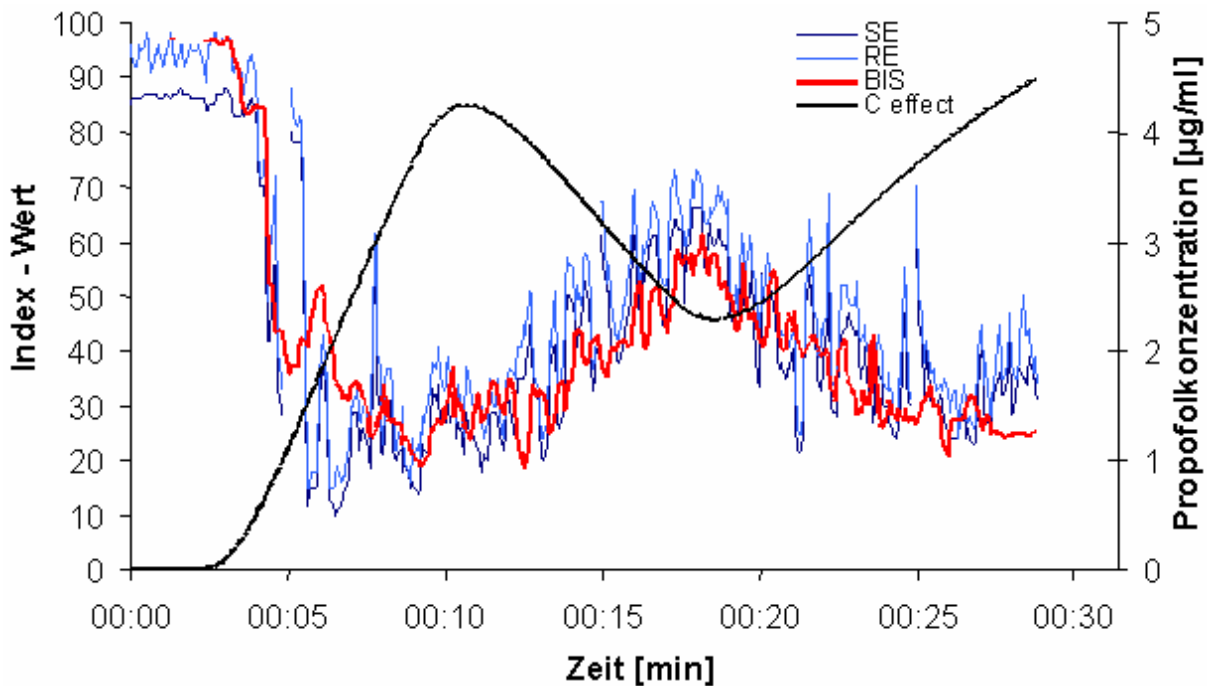
Bei 11 Patienten wurden Burst-Suppression-Ratios (BSR) von über 50% erreicht. In Abb. 18 ist der Verlauf der EEG-Parameter Bispektral Index, State Entropy und Response Entropy, sowie Propofolkonzentration und Burst-Suppression-Ratio für den Patienten # 1 dargestellt.



**Abb. 18: Verlauf der Indexwerte und der Propofolkonzentration für Patient #1**

SE: State Entropy; RE: Response Entropy; BIS: Bispectral Index; BS: Burst Suppression;  $C_{effect}$ : Effektkompartimentkonzentration.

Bei den übrigen 10 Patienten trat kein Burst-Suppression-Muster auf. In Abb. 19 ist der Verlauf der EEG-Parameter Bispektral Index, State Entropy und Response Entropy, sowie die Propofolkonzentration für den Patienten #2 dargestellt.



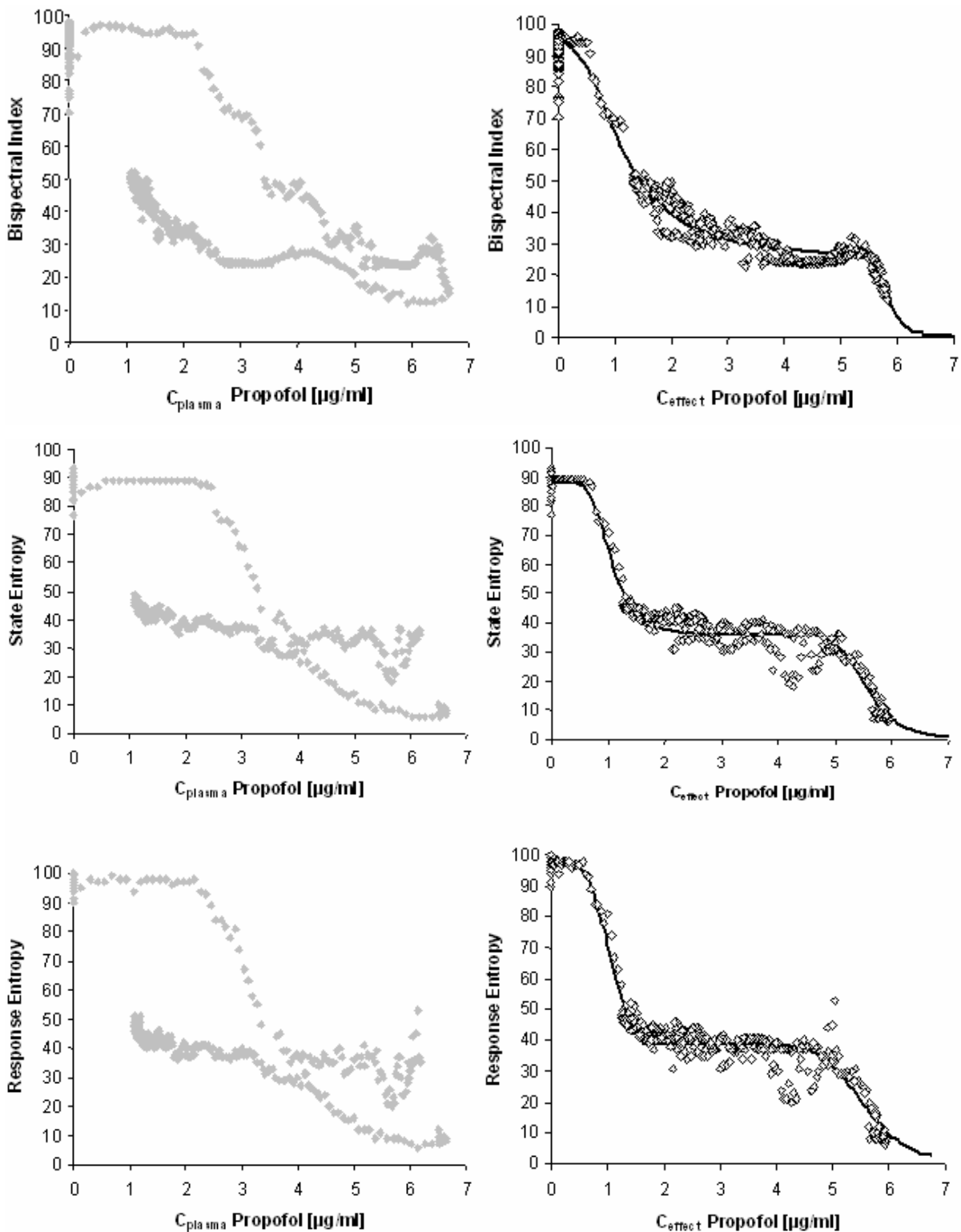
**Abb. 19: Verlauf der Indexwerte und der Propofolkonzentration für Patient #2**

SE: State Entropy; RE: Response Entropy; BIS: Bispectral Index;  $C_{\text{effect}}$ : Effektkompartmentskonzentration.

#### 4.4 Abhängigkeit der EEG-Parameter von der Propofolkonzentration

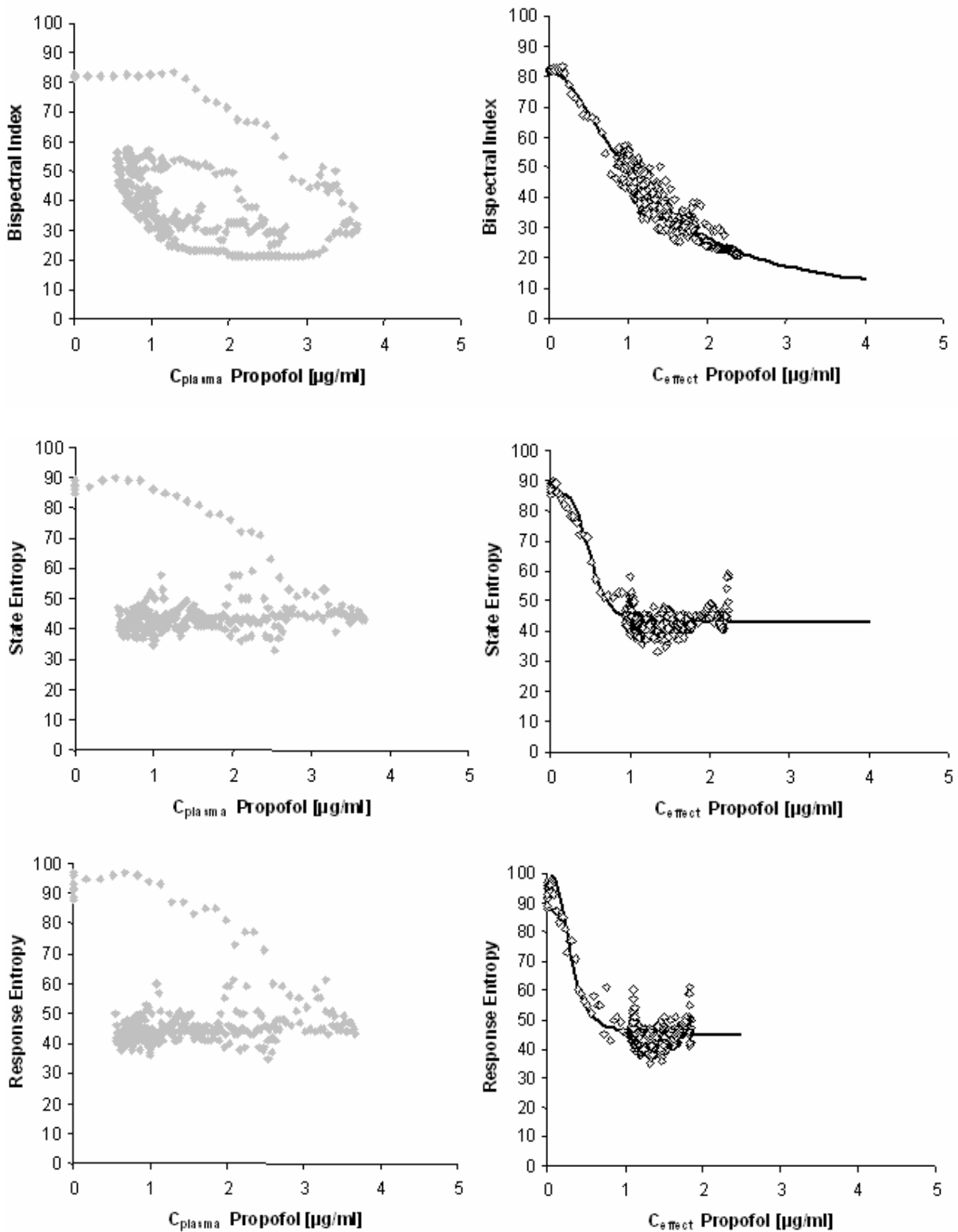
In den folgenden Abbildungen (Abb. 20, 21) sind Entropie und BIS in Abhängigkeit von der Propofolkonzentration dargestellt.

Da die Änderung der Propofolplasmakonzentration ( $C_{\text{plasma}}$ ) den in den respektiven Epochen beobachteten Änderungen der EEG-Parameter vorausgeht (Hysterese), ist es nicht möglich, einen direkten Zusammenhang zwischen diesen Größen herzustellen (Abb. 20 + 21, linke Spalte). Mittels pharmakokinetisch – pharmakodynamischer Berechnungen lässt sich die Hystereseschleife unter Annahme eines Massentransfers 1. Ordnung zwischen dem Plasmakompartiment und dem Wirkort kollabieren, so dass nun jeder „virtuellen“ Propofolkonzentration am Wirkort ( $C_{\text{effect}}$ ) ein eindeutiger Wert des in den respektiven Epochen errechneten EEG-Parameters zugeordnet werden kann (Abb. 20 + 21, rechte Spalte).



**Abb. 20: Verlauf von BIS und Entropie in Abhängigkeit von der Propofolkonzentration**

Patient #1 aus Abb. 18. Der bisigmoidale Fit ist als durchgehende Linie dargestellt.

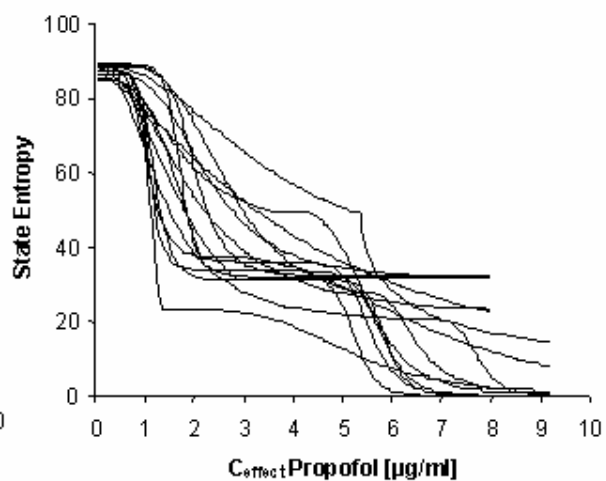
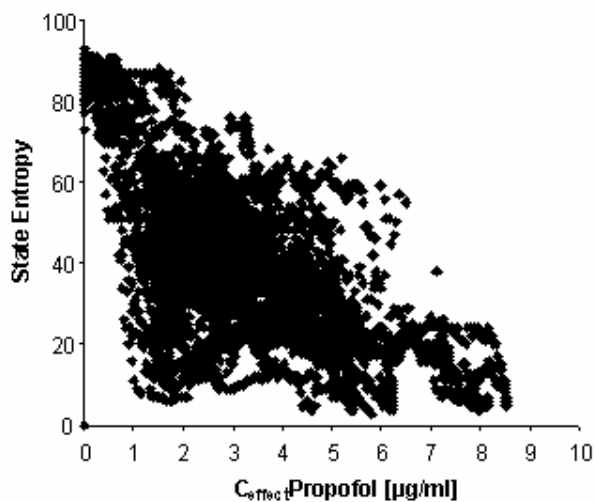
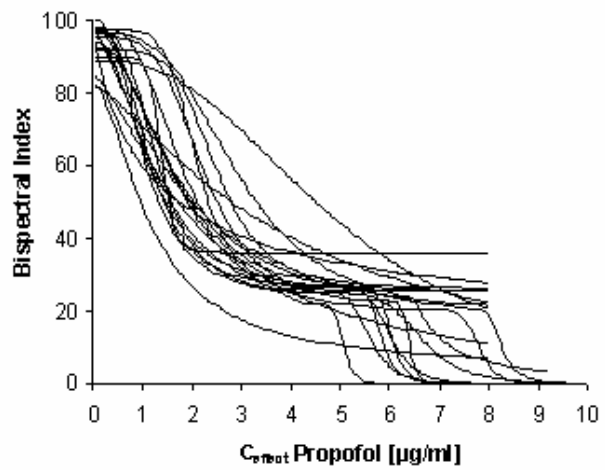
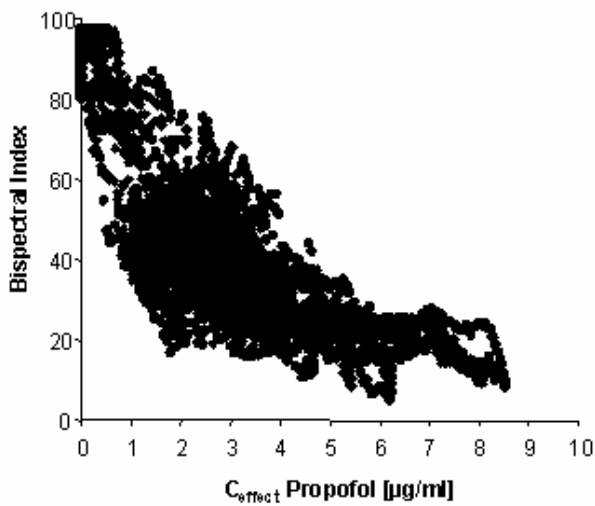


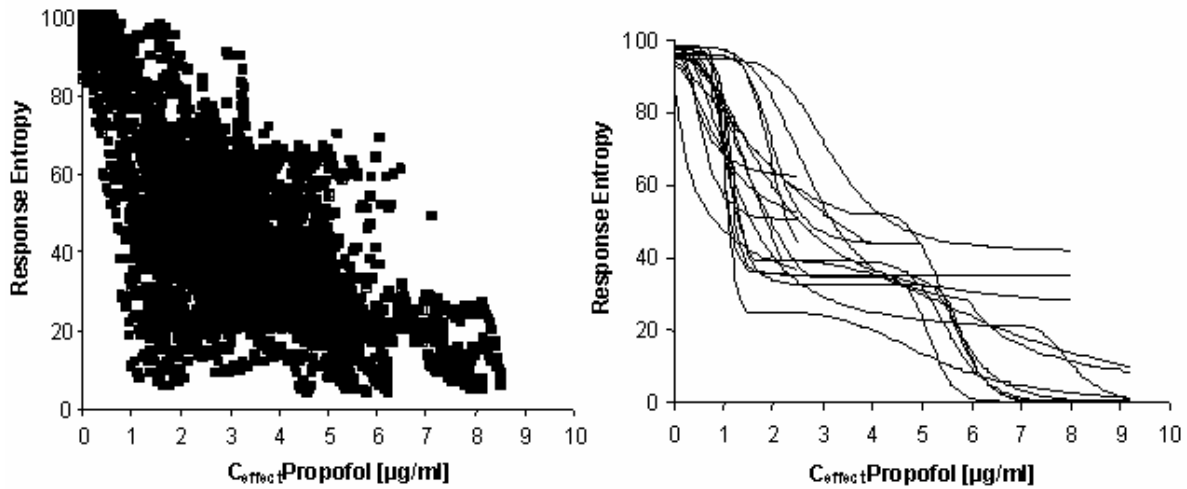
**Abb. 21: Verlauf von BIS und Entropie in Abhängigkeit von der Propofolkonzentration**

Patient #2 aus Abb. 19. Der einfach-sigmoidale Fit ist als durchgehende Linie dargestellt.

Die erreichten Propofolkonzentrationen lagen im Plasma zwischen 3,33 und 9,79  $\mu\text{g/ml}$  ( $6,37 \pm 1,96 \mu\text{g/ml}$ ) und im Effektkompartiment zwischen 2,01 und 8,54  $\mu\text{g/ml}$  ( $4,85 \pm 1,88 \mu\text{g/ml}$ ).

Unter Zugrundelegung eines geeigneten mathematischen Modells (bisigmoidales  $E_{\text{max}}$ -Modell: Abb. 20; einfach sigmoidales  $E_{\text{max}}$ -Modell: Abb. 21) zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen Wirkortkonzentration ( $C_{\text{effect}}$ ) und den jeweiligen EEG-Parameterwerten, lässt sich die Dosiswirkungskurve für jeden einzelnen Patienten adäquat beschreiben (Abb. 22).





**Abb. 22: Gesamt-Verlauf von BIS, SE und RE in Abhängigkeit von der Propofol-Effektcompartmentkonzentration**

Die linke Spalte gibt sämtliche Messpunkte für den jeweiligen Index wieder, in der rechten Spalte sind die individuell gefitteten Dosis-Wirkungsverläufe für jeden einzelnen Patienten dargestellt.

#### 4.5 Pharmakokinetische und -dynamische Parametersätze

Mit Hilfe des beschriebenen mathematischen Modells lassen sich pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter wie Äquilibriumskonstante zwischen Plasma- und Wirkortkonzentration ( $k_{e0}$ ), EEG-Ausgangswert ( $E_0$ ), EEG-Maximaleffekt ( $E_{max}$ ), Konzentration bei halbmaximalem Effekt ( $C_{50}$ ) und Steilheit der Dosiswirkungskurve berechnen (Tab.1). Dabei wurde in Patientengruppen mit (bisigmoidales Modell) und ohne (sigmoidales Modell) Burst-Suppression unterschieden.

Insgesamt stimmte die Abschätzung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter für die verschiedenen EEG-Parameter gut überein.

Es ergab sich jedoch ein signifikanter Unterschied bezüglich eines steileren Anstiegs  $\lambda_{noBS}$  für die Entropieparameter ( $p = 0,025$ ). Zudem erreichten State Entropy und Response Entropy bei signifikant niedrigeren Propofolkonzentrationen als der BIS das pharmakodynamische Plateau ( $p = 0,03$ ).



| Parameter                                     | BIS        | SE          | RE          | Ttest BIS – SE |
|---|------------|-------------|-------------|----------------|
| Bisigmoidales Modell (n=11), Gl. 2a/b         |            |             |             |                |
| $E_0$   | 96.06±2.17 | 87.73±1.47  | 97.31±1.09  |                |
| $E_{max}$                                     | 0.00       | 0.00        | 0.00        |                |
| $C_{50 \text{ no BS}}$ [µg/ml]                | 1.65±0.59  | 1.75±0.76   | 1.70±0.73   |                |
| $\lambda_{\text{no BS}}$                      | 2.68±0.84  | 4.65±2.42   | 5.17±3.00   | 0.025          |
| $E_{\text{plateau}}$                          | 19.11±5.50 | 23.96±15.17 | 25.04±12.78 |                |
| $C_{\text{plateau}}$ [µg/ml]                  | 5.18±1.26  | 3.72±1.52   | 3.45±1.66   | 0.03           |
| $C_{50 \text{ BS}}$ [µg/ml]                   | 6.47±1.00  | 6.04±0.78   | 6.16±0.94   |                |
| $\lambda_{\text{BS}}$                         | 7.09±3.28  | 5.86±3.46   | 6.33±3.56   |                |
| $k_{e0}$ [min <sup>-1</sup> ]                 | 0.32±0.07  | 0.38±0.14   | 0.34±0.11   |                |
| Klassisches sigmoidales Modell (n=10), Gl. 2a |            |             |             |                |
| $E_0$   | 91.30±7.06 | 86.89±1.51  | 95.60±1.70  |                |
| $E_{max}$                                     | 14.79±8.61 | 34.41±15.71 | 31.33±16.72 | <0.001         |
| $C_{50}$ [µg/ml]                              | 2.28±0.81  | 1.86±1.13   | 1.64±1.10   |                |
| $\lambda$                                     | 3.54±1.80  | 4.61±2.80   | 4.04±2.74   |                |
| $k_{e0}$ [min <sup>-1</sup> ]                 | 0.38±0.15  | 0.48±0.37   | 0.42±0.56   |                |

**Tab. 1: Parametersätze**

|                          |   |
|--------------------------|---|
| $E_0$                    | EEG-Wert (SE, RE, BIS) in Abwesenheit von Propofol  |
| $E_{max}$                | EEG-Wert bei maximalem Propofoleffekt   |
| $C_{50 \text{ no BS}}$   | Propofolkonzentration, die einen Abfall um 50% von $E_0$ auf $E_{\text{plateau}}$ bewirkt     |
| $\lambda_{\text{no BS}}$ | Steilheit der Dosis-Wirkungsbeziehung von $E_0$ nach $E_{\text{plateau}}$                     |
| $E_{\text{plateau}}$     | EEG-Wert, an dem der Übergang in die zweite Kurve auftritt                                    |
| $C_{\text{plateau}}$     | Propofolkonzentration bei $E_{\text{plateau}}$  |
| $C_{50 \text{ BS}}$      | Propofolkonzentration, die einen Abfall um 50% von $E_{\text{plateau}}$ auf $E_{max}$ bewirkt |
| $\lambda_{\text{BS}}$    | Steilheit der Dosis-Wirkungsbeziehung von $E_{\text{plateau}}$ nach $E_{max}$                 |
| $k_{e0}$                 | Konstante erster Ordnung, die den Abfluss aus dem Effektkompartiment angibt                   |
| $C_{50}$                 | Propofolkonzentration, die einen Abfall um 50% von $E_0$ auf $E_{max}$ bewirkt                |
| $\lambda$                | Steilheit der Dosis-Wirkungsbeziehung von $E_0$ nach $E_{max}$                                |

#### 4.6 Bestimmtheitsmaß $R^2$

Mit dem Bestimmtheitsmaß  $R^2$  lässt sich auf Grundlage des verwendeten Modells die Güte der Korrelation zwischen Propofoleffektkompartimentkonzentration ( $C_{\text{effect}}$ ) und EEG-Parameter berechnen.

Das Bestimmtheitsmaß ist leicht, aber nicht signifikant ( $p = 0,13$ ) höher für den BIS mit  $R^2 = 0,92 \pm 0,06$  als für SE mit  $0,88 \pm 0,08$  und für RE mit  $0,89 \pm 0,07$ .

Abb. 23 gibt die Verteilung der  $R^2$ -Werte für alle Patienten wieder.



**Abb. 23: Verteilung der  $R^2$ -Werte für alle Patienten**

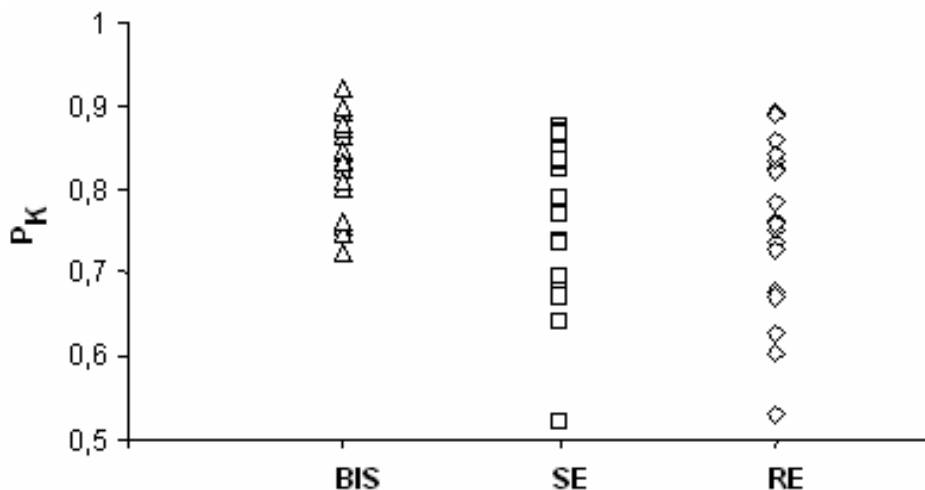
$R^2$ : Bestimmtheitsmaß; BIS: Bispectral Index; SE: State Entropy; RE: Response Entropy

#### 4.7 Vorhersagewahrscheinlichkeit $P_K$

Mit der Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  lässt sich modellunabhängig die Güte der Korrelation zwischen Propofoleffektcompartmentkonzentration ( $C_{\text{effect}}$ ) und EEG-Parameter berechnen.

Die  $P_K$ -Werte sind für die BIS-Werte mit  $0,84 \pm 0,06$  signifikant besser ( $p = 0,01$ ) als für SE ( $0,77 \pm 0,09$ ) und RE ( $0,76 \pm 0,10$ ).

Abb. 24 gibt die Verteilung der  $P_K$ -Werte für alle Patienten wieder.



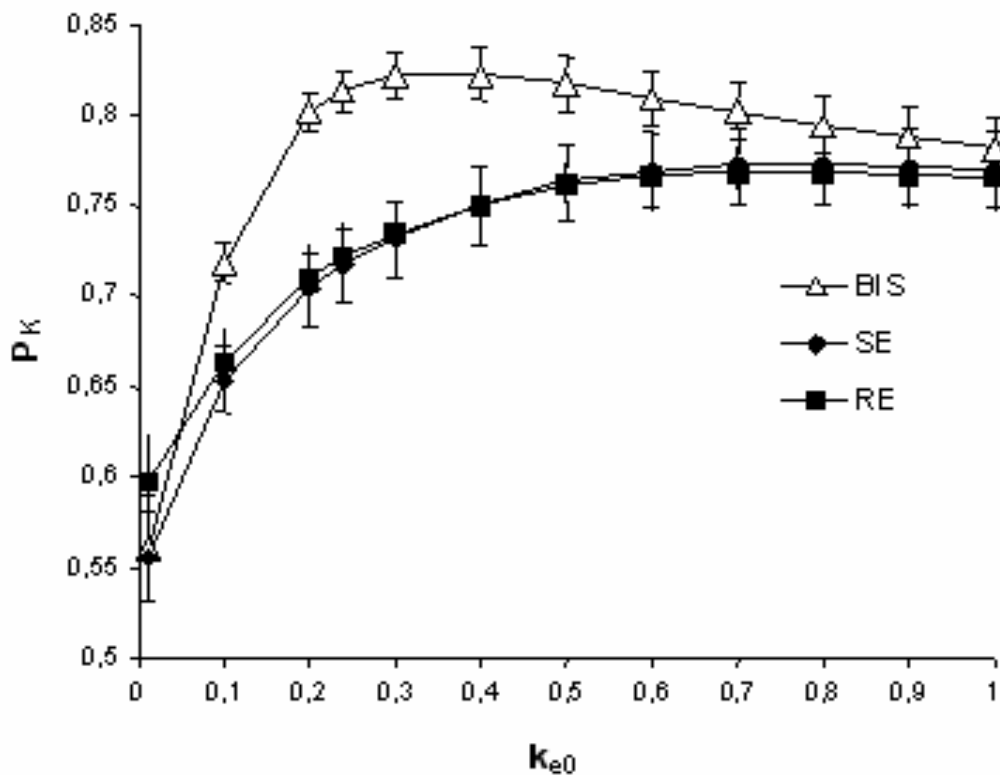
**Abb. 24: Verteilung der  $P_K$ -Werte für alle Patienten**

$P_K$ : Vorhersagewahrscheinlichkeit; BIS: Bispectral Index; SE: State Entropy; RE: Response Entropy

#### 4.8 Äquilibrationskonstante $k_{e0}$

Über die Optimierung der Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  ergibt sich die Möglichkeit, die Äquilibrationskonstante  $k_{e0}$  zwischen Propofolplasmakonzentration und Propofoleffekt compartmentkonzentration modellunabhängig abzuschätzen.

Der maximale  $P_K$ -Wert für den BIS-Monitor wird mit einem  $k_{e0}$  von  $0,39 \pm 0,23 \text{ min}^{-1}$  erreicht, der des Entropie-Moduls mit  $0,68 \pm 0,37 \text{ min}^{-1}$ .

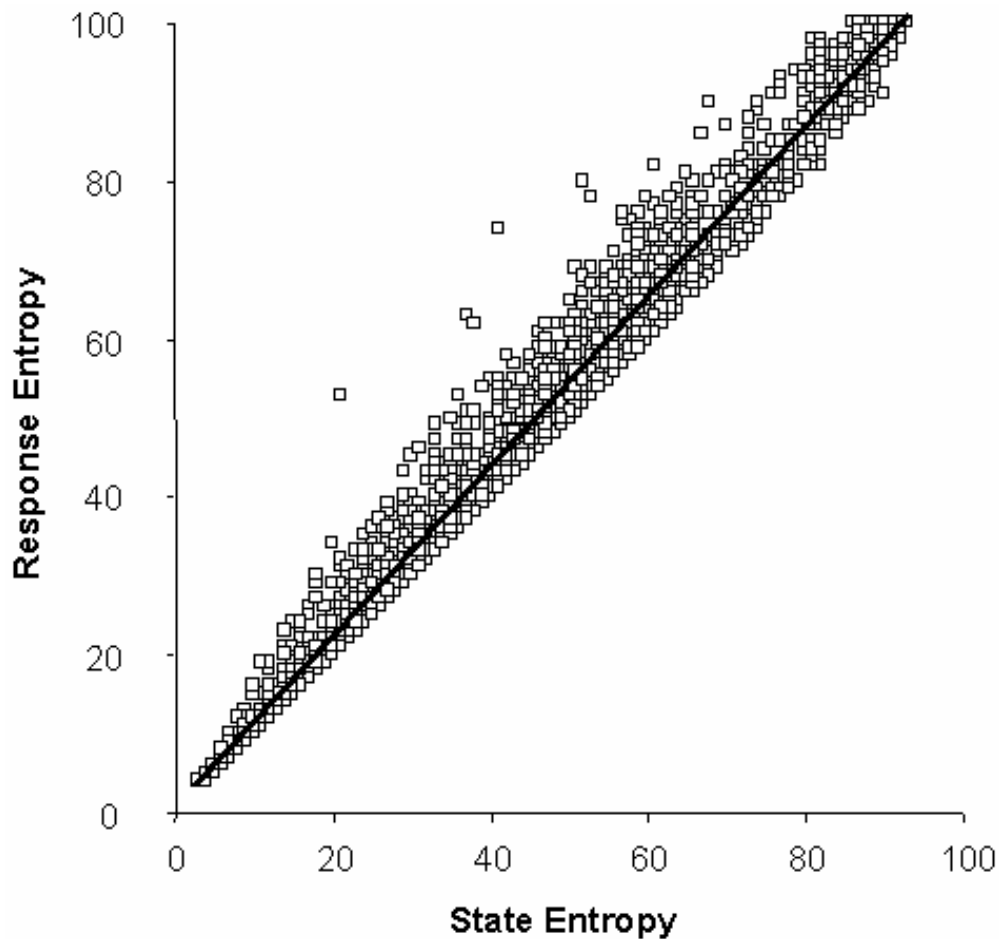


**Abb. 25: Einfluss von  $k_{e0}$  auf den  $P_K$ -Wert**

Durch Anpassung der Äquilibrationskonstante verändert sich die Vorhersagewahrscheinlichkeit entsprechend.  $P_K$ : Vorhersagewahrscheinlichkeit;  $k_{e0}$ : Äquilibrationskonstante; BIS: Bispectral Index; SE: State Entropy; RE: Response Entropy.

#### 4.9 Korrelation zwischen Entropie und Bispektral Index

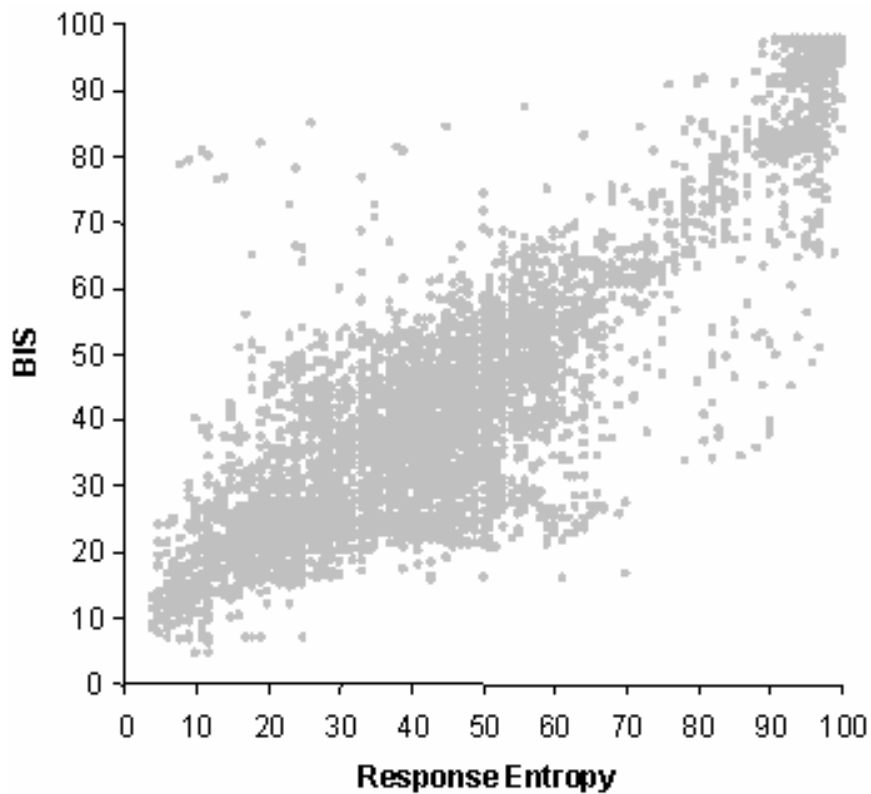
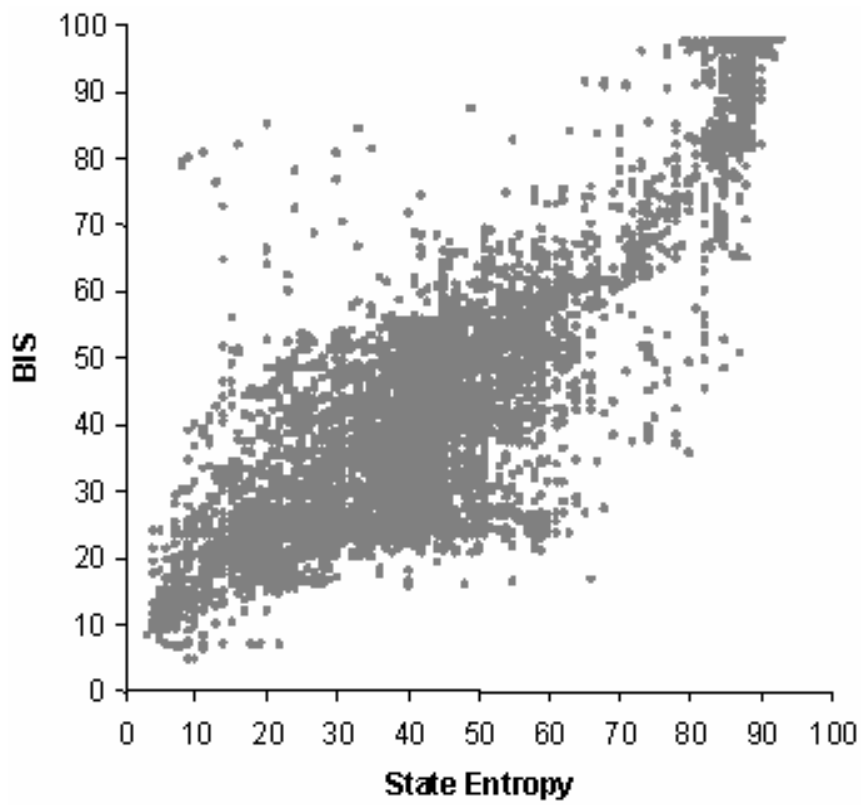
Die Entropieparameter weisen untereinander eine enge lineare Korrelation auf ( $RE = 1,08 \times SE$ ).



**Abb. 26: Korrelation zwischen SE und RE**

Beziehung zwischen SE und RE über den gesamten Indexbereich (dargestellt als Quadrate). Die schwarze Linie stellt die ermittelte Funktion zwischen SE und RE dar ( $RE=1,08 \cdot SE$ ).

Die Beziehung zwischen dem Bispektral Index und den Entropieparametern State Entropy und Response Entropy über das gesamte Spektrum der Indices stellt sich in den folgenden Abbildungen dar.



**Abb. 27: Korrelation zwischen BIS und SE bzw. RE**

Beziehung zwischen BIS und SE bzw. RE über den gesamten Indexbereich (5870 Datenpaare; graue Punkte).

## 5. DISKUSSION

Ziel dieser Studie war es herauszufinden, in wie weit sich ändernde Effektkompartimentkonzentrationen und damit unterschiedliche Narkosestadien incl. Burst-Suppression durch die neuen EEG-Indices der spektralen Entropie (State- und Response Entropy) korrekt wiedergegeben und dadurch Aussagen bezüglich der Narkosetiefe getroffen werden können. Dazu wurden Entropie und BIS simultan bei ansteigenden *und* abfallenden Propofoleffektkompartimentkonzentrationen gemessen, die Vorhersagewahrscheinlichkeiten bestimmt und die Indices mit einander korreliert.

### 5.1 Dosis – Wirkungsverhalten

Die Korrelation der Dosis bzw. Konzentration eines Arzneimittels im Serum oder Effektkompartiment mit der durch das Arzneimittel verursachten Wirkung wird als Dosis- bzw. Konzentrations-Wirkungs-Beziehung bezeichnet und durch ein so genanntes  $E_{\max}$ -Modell beschrieben.

$$E = \frac{E_{\max} * C}{C_{50} + C}$$

Dieses Modell berechnet den Effekt eines Arzneimittels in Abhängigkeit von seiner Konzentration. Da die Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung zwar monoton, jedoch nicht immer linear verläuft, wurde von Hill zur Verfeinerung ein Exponent ( $\lambda$  = *Slope*-Faktor) eingeführt, der die Steigung der Konzentrations-Wirkungskurve modifiziert (Grouven et al., 2004).

$$E = E_0 - \frac{E_{\max} * C^{\lambda}}{C_{50} + C^{\lambda}}$$

Nachdem Sheiner et al. (1979) dieses *sigmoidale*  $E_{\max}$ -Modell erstmals zur pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Modellierung von Arzneimittelkonzentration und klinischem Effekt (d-Tubocurarin-Konzentration vs. Muskelrelaxation) eingesetzt

hatten, fand das Modell auch Anwendung beim Fitten von Dosis-Wirkungsverläufen in Bezug auf EEG-Parameter.

So finden sich mittlerweile zahlreiche Arbeiten, die die Dosis-Wirkungsverläufe zwischen diversen Anästhetika (oder auch Opioiden) und EEG-Indices adäquat mit dem sigmoidale  $E_{\max}$ -Modell beschreiben (Billard et al., 1997; Bruhn et al., 2001, 2000a, 2000b; Egan et al., 1996; Olofsen et al., 1999; Schmidt et al., 2003).

Beim Einsatz hoher Anästhetikadosen bzw. beim Auftreten von Burst-Suppression stellten einige Autoren jedoch fest, dass das verwendete Modell die Kurvenverläufe nicht immer hinreichend beschreiben konnte.

Katoh et al. (1998) beschrieben, dass der BIS zwar eng mit sich ändernden Sevoflurankonzentrationen korreliert, bei hohen Anästhetikakonzentrationen ( $> 1,4$  Vol% bzw.  $BIS < 45$ ) jedoch nicht weiter abfällt. Stattdessen bildete der BIS ein Plateau aus, welches bei steigender Anästhetikakonzentration bis zum Stadium der Unterdrückung jeglicher klinischer Antwort reichte. Auch die mit untersuchten  $SEF_{95}$  und  $SEF_{50}$  zeigten ein biphasisches Antwortverhalten.

Auch Olofsen und Dahan (1999) beobachteten, dass der BIS bei Werten um 40 trotz steigender Sevofluran- bzw. Isofluran-Konzentrationen zwischenzeitlich ein Plateau ausbildet. Erst bei Konzentrationen über MAC 1.5 fiel der BIS mit Einsetzen von Burst-Suppression weiter ab und erzeugte dadurch erhebliche Abweichungen vom verwendeten sigmoidalen  $E_{\max}$ -Modell.

Ebenso stellten Ellerkmann et al. (2004) fest, dass beim Einsetzen von Burst-Suppression die Entropie trotz steigenden Sevoflurankonzentrationen zwischenzeitlich ein Plateau beschreibt.

Trotzdem kam das  $E_{\max}$ -Modell weiterhin zum Einsatz. Da es sehr flexibel war, konnte es auch im Plateaubereich entsprechend angepasst werden.

Erst Kreuer et al. (2004a) konnten durch eine Erweiterung des klassischen  $E_{\max}$ -Modells um eine zweite sigmoidale Kurve ein neues Modell etablieren, welches in der Lage war, den beobachteten bisigmoidalen Wirkungsverlauf für Isofluran beim BIS und Narcotrendindex adäquat zu fitten.

In weiteren Studien desselben Autors konnte auch für die volatilen Anästhetika Sevofluran (Kreuer et al., 2005b) und Desfluran (Kreuer et al., 2005a) und ein biphasisches Antwortverhalten beim Narcotrend beobachtet und mit dem neuen Modell adäquat gefittet werden.

Die Entropieparameter wurden bis dato noch nicht mit diesem neuen Ansatz gefittet. Vanluchene et al. (2004) beschrieben zwar einen diskontinuierlichen Abfall bei steigenden Propofolkonzentrationen und mutmaßte, dass die Anwendung eines bisigmoidalen Modells durchaus sinnvoll erscheine, nutzte aber zum Fitten noch den klassischen Ansatz.

In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb die Effektkompartmentskonzentrationen zunächst mit einem fixen  $k_{e0}$  von  $0,25 \text{ min}^{-1}$  berechnet und die resultierenden, modellfreien Dosis-Wirkungskurven visuell analysiert. Dabei zeigte sich bei Patienten, bei denen Burst-Suppression erreicht werden konnte, sowohl für die Entropie als auch für den Bispektral Index nach Kollaps der Hystereseschleife ein biphasisches Antwortverhalten (Abfall – Plateau – Abfall) als Funktion ansteigender Propofoleffektkompartmentskonzentration. Bei der übrigen Hälfte ohne Burst-Suppression stellte sich für beide Parameter ein einfach-sigmoidaler Verlauf dar. Zum Fitten der Dosis-Wirkungs-Kurven erwiesen sich somit für Daten mit Burst-Suppression das bisigmoidale  $E_{\max}$ -Modell und für Daten ohne Burst-Suppression das klassische  $E_{\max}$ -Modell als adäquat.

In Analogie zu den angeführten Studien, konnten wir somit auch für die State- und Response Entropy ein biphasisches Antwortverhalten bei beständig steigenden Propofolkonzentrationen darlegen.



Ursächlich für das zwischenzeitliche Plateau, da es generalisiert bei allen EEG-Parametern und bei unterschiedlichen Anästhetika auftritt, mag somit nicht eine fehlerhafte Interpretation des EEG durch einen Monitor (z.B. Übergang zu anderem Berechnungsalgorithmus beim BIS), sondern vielmehr ein physiologischer Prozess sein (nur minimale kortikale Veränderungen vor dem Einsetzen von Burst-Suppression).

## 5.2 Pharmakokinetische und -dynamische Parametersätze

Pharmakokinetische und -dynamische Modellierung unterteilt die Beziehung zwischen Dosis und Effekt in zwei physiologische Prozesse. Die *pharmakokinetische* Seite des Modells beschreibt, wie die Anästhetikakonzentration im Blutplasma im zeitlichen Verlauf variiert. Maßgeblich für eintretende Veränderungen ist hierbei nicht nur die aktive Zufuhr des Medikamentes, sondern auch dessen Umverteilung, vor allem in die peripheren Kompartimente. Dieser *wash-in-* bzw. *wash-out-*Prozess wurde in der vorliegenden Studie als Massentransfer 1.Ordnung postuliert (Gl.1). Die *pharmakodynamische* Seite des Modells beschreibt die Beziehung zwischen Konzentration im Effektkompartiment und gemessenem Effekt (EEG-Index). Diese Beziehung wurde in der vorliegenden Studie durch ein abgewandeltes  $E_{max}$ -Modell (Gl.2a+b) beschrieben.

Die in den Gleichungen verwendeten pharmakokinetischen und -dynamischen Parameter geben beispielsweise Aufschluss über den EEG-Wert in Ab- ( $E_0$ ) oder Anwesenheit und maximalem Wirkeffekt ( $E_{max}$ ) eines Hypnotikums. Zudem lassen sich aus der Hypnotikakonzentration, die benötigt wird, um einen halbmaximalen Wirkeffekt zu erzielen ( $C_{50}$ ), in Verbindung mit der Steilheit des Index-Abfalls ( $\lambda$ ) Rückschlüsse auf die Potenz des Agens ziehen.

In der Literatur sind bereits zahlreiche Parametersätze beschrieben. Sie sind jedoch nicht ohne weiteres direkt miteinander vergleichbar, da sie unter Verwendung unterschiedlicher Hypnotika, EEG-Indices und pharmakodynamischer Modelle ermittelt wurden.

Erste Referenzwerte für *Entropieparameter* konnten Bruhn et al. (2000a, 2000b) für die Approximate-Entropy bestimmen, sowohl ohne als auch mit Erreichen von Burst-Suppression.

Es zeigten sich erhebliche Unterschiede in Bezug auf den *Slope*-Faktor, welcher in der Versuchsanordnung mit Erreichen von Burst-Suppression deutlich steiler ausfiel. Auch der  $C_{50}$ -Wert war dementsprechend höher (s. Tab.2). Aussagen bezüglich der pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Parametersätze über die mit untersuchten Indices  $SEF_{95}$ ,  $SEF_{50}$  und BIS wurden nicht gemacht.

Vanluchene et al. (2004a) verglich in erstmals die pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Parametersätze der spektralen Entropieparameter State- und Response-Entropy für Propofol mit denen des BIS und AAI. Sie stellte dabei einen steileren Slope-Faktor  $\lambda$  für SE/RE fest, was in einem weniger abgestuften Antwortverhalten und somit in einer geringeren Diskriminationsfähigkeit dieser EEG-Indices resultierte.

Weitere Parametersätze für State- und Response Entropy unter Verwendung von Sevofluran beschrieben Ellerkmann et al. (2004) und McKay et al. (2006). Die ermittelten  $C_{50}$ -Werte der beiden Arbeiten sind vergleichbar, jedoch ergaben sich wiederum beim Neigungsfaktor Unterschiede: Der von McKay beobachtete Wert ist im Vergleich zu den von Ellerkmann ermittelten Werten etwa doppelt so hoch. Bei McKay wurden jedoch tiefere  $E_{max}$ -Werte erreicht.

---

**Klassisches  $E_{max}$  – Modell**


---

| Autor                     | Index | Agens      | $E_0$ | $E_{max}$ | $C_{50}$ | $\lambda$ |
|---------------------------|-------|------------|-------|-----------|----------|-----------|
| Bruhn et al. (2001)       | AE    | Desfluran  |       | no BS     | 5,99     | 0,75      |
| Bruhn et al. (2000a)      | AE    | Isofluran  | 100   | 0         | 1,51     | 18,53     |
| Ellerkmann et al. (2004)  | SE    | Sevofluran | 81,91 | 29,33     | 1,60     | 3,94      |
|                           | RE    | „          | 89,91 | 23,67     | 1,55     | 3,83      |
|                           | BIS   | „          | 86,65 | 32,62     | 1,45     | 3,64      |
| McKay et al. (2006)       | SE    | Sevofluran | 87,9  | 17,7      | 1,7      | 7,4       |
|                           | RE    | „          | 97,0  | 15,1      | 1,7      | 5,9       |
| Vanluchene et al. (2004a) | SE    | Propofol   | 89,3  |           | 4,68     | 4,59      |
|                           | RE    | „          | 97,6  |           | 4,55     | 5,33      |
|                           | BIS   | „          | 95,9  |           | 4,92     | 2,69      |

---

**Bisigmoidales Modell**


---

| Autor                 | Index | Agens     | $E_0 / E_{Max}$ | $E_{Plateau}$ | $C_{50 \text{ noBS}}$ | $C_{Plateau}$ | $C_{50 \text{ BS}}$ | $\lambda_{noBS}$ | $\lambda_{BS}$ |
|-----------------------|-------|-----------|-----------------|---------------|-----------------------|---------------|---------------------|------------------|----------------|
| Kreuer et al. (2004a) | BIS   | Isofluran | - / -           | 41,3          | 0,46                  | 0,96          | 1,55                | 10,5             | 5,73           |
|                       | NT    | „         | - / -           | 44,5          | 0,50                  | 0,99          | 1,41                | 10,6             | 6,25           |

---

**Tab. 2: Wichtige EEG-Parametersätze aus der Literatur**

Maßeinheiten der Konzentrationen für  $C_{50}$ : Gase in Vol%, Propofol in mg/ml.

AE: Approximate Entropy; SE: State Entropy; RE: Response Entropy; BIS: Bispectral Index

NT: Narcotrend.

Alle zuvor erwähnten Studien nutzen zur pharmakokinetischen und -dynamischen Modellierung das klassische  $E_{max}$ -Modell. Bei Verwendung eines bisigmoidalen  $E_{max}$ -Modells hat jedoch jede der beiden Kurven ihre eigenen Parameter. Parametersätze hierzu finden sich in der Literatur zur Zeit lediglich von Kreuer et al. (2004a) für den BIS und Narcotrendindex in Verbindung mit Isofluran (s. Tab.2).

Um eine optimale Korrelation zwischen Effektkompartmentskonzentration und EEG-Index zu erzielen, wurden die pharmakokinetischen und -dynamischen Parameter in der vorliegenden Studie individuell modelliert. Dabei ergab sich eine hohe Übereinstimmung zwischen Entropie und BIS. Wichtige Unterschiede traten nur auf in Bezug auf einen signifikant steileren Anstieg  $\lambda_{noBS}$  für die Entropieparameter beim bisigmoidalen Modell

(4,65 gegenüber 2,68 für BIS) sowie bezüglich eines steileren, aber nicht signifikanten Anstiegs  $\lambda$  für die Entropieparameter beim einfach-sigmoidalen Modell (4,61 gegenüber 3,54 für BIS).

Generell gilt es bei den Neigungsfaktoren zu beachten, dass es bereits allein aufgrund des Ermittlungsverfahrens schnell zu größeren Abweichungen kommen kann. Die Faktoren berechnen sich nämlich über die Tangente an den steilsten Abschnitt der  $E_{\max}$ -Kurve, d.h. je steiler diese wird (gegen  $90^\circ$ ), desto mehr geht der ermittelte Wert gegen unendlich, und somit haben bereits kleine Änderungen der Steigung großen Veränderungen des Faktors zur Folge.

Die von uns ermittelten Werte stehen jedoch in gutem Einklang mit den von Valuchene beobachteten Werten bezüglich eines steileren Neigungsfaktors für die Entropie (unter Verwendung eines *monosigmoidalen* Modells). Für das bisigmoidale Modell liegen z. Zt. noch keine vergleichbaren Daten vor (Kreuer verwendete NT und Isofluran).

### 5.3 Bestimmtheitsmaß und Vorhersagewahrscheinlichkeit

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

War der Korrelationskoeffizient  $R^2$  in der Literatur initial das gängige Maß zur Beurteilung der Güte eines Narkoseindex, finden sich mittlerweile immer mehr Arbeiten, welche die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  verwenden.  $P_K$ , als alternative, modellunabhängige Methode, wurde durch Bruhn et al. (2000a) erstmals verwendet. Dazu wurden in der entsprechenden Arbeit die ermittelten Desflurankonzentrationen mittels  $R^2$  und  $P_K$  mit der Approximate Entropy korreliert. Hierbei zeigte sich eine so gute

Übereinstimmung der beiden Parameter, dass auch die Vorhersagewahrscheinlichkeit allein als Gütekriterium für einen Narkoseindex etabliert werden konnte.

Mittlerweile wurden zahlreiche Vorhersagewahrscheinlichkeiten für den BIS gegen unterschiedliche Endpunkte (beispielsweise Effektkomartmentkonzentration oder verschieden Narkosestadien beurteilt anhand des *M-OAAS*) und unter Verwendung unterschiedlicher Narkotika ermittelt. Literatur mit Angaben zur Evaluation des BIS mittels des Korrelationskoeffizienten  $R^2$  hingegen findet sich kaum. Ebenso ist die Anzahl der Arbeiten, welche Vorhersagewahrscheinlichkeiten für die State- und Response Entropy beziffern, noch spärlich.

| Autor                          | Endpunkt             | Agens                   | R <sup>2</sup> - Wert          | P <sub>K</sub> - Wert          |
|--------------------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <b>Bispektral Index</b>        |                      |                         |                                |                                |
| Kreuer et al. (2004a)          | C <sub>effect</sub>  | Isofluran               | 0,82±0,12                      | 0,72±0,07                      |
| Bruhn et al. (2000a)           | C <sub>effect</sub>  | Desfluran               | -                              | 0,82±0,06                      |
| Ellerkmann et al. (2004)       | C <sub>effect</sub>  | Sevofluran              | 0,85±0,12                      | 0,80±0,06                      |
| Kreuer et al. (2001)           | M-OAAS <sup>1)</sup> | Propofol                | -                              | 0,85±0,04                      |
| Schmidt et al. (2004)          | M-OAAS <sup>2)</sup> | Propofol / Remifentanil | -                              | 0,87±0,01                      |
| Vakkuri et al. (2004)          | M-OAAS <sup>3)</sup> | Propofol                | -                              | 0,99±0,02                      |
| Vanluchene et al. (2004a)      | C <sub>effect</sub>  | Propofol                | -                              | 0,91                           |
| <b>State-/Response Entropy</b> |                      |                         |                                |                                |
| Ellerkmann et al. (2004)       | C <sub>effect</sub>  | Sevofluran              | SE: 0,87±0,09<br>RE: 0,86±0,10 | 0,84±0,05<br>0,82±0,06         |
| Schmidt et al. (2004)          | M-OAAS               | Propofol / Remifentanil | -                              | SE: 0,89±0,01<br>RE: 0,88±0,01 |
| Vakkuri et al. (2004)          | M-OAAS               | Propofol                | -                              | SE: 0,99±0,03<br>RE: 0,99±0,03 |
| Vanluchene et al. (2004a)      | C <sub>effect</sub>  | Propofol                | -                              | SE: 0,86<br>RE: 0,89           |
| <b>Approximate Entropy</b>     |                      |                         |                                |                                |
| Bruhn et al. (2001)            | C <sub>effect</sub>  | Desfluran               | 0,85±0,12                      | -                              |
| Bruhn et al. (2000a)           | C <sub>effect</sub>  | Desfluran               | Nicht angegeben                | 0,86±0,06                      |
| <b>Shannon Entropy</b>         |                      |                         |                                |                                |
| Bruhn et al. (2001)            | C <sub>effect</sub>  | Desfluran               | 0,84±0,08                      | -                              |
| <b>Narcotrend Index</b>        |                      |                         |                                |                                |
| Kreuer et al. (2001)           | M-OAAS               | Propofol                | -                              | 0,88±0,03                      |
| Kreuer et al. (2004a)          | C <sub>effect</sub>  | Isofluran               | 0,85±0,09                      | 0,72±0,10                      |

**Tab. 3: Ausgewählte R<sup>2</sup> und P<sub>K</sub> - Werte aus der Literatur**

C<sub>effect</sub>: Effektkompartmentkonzentration; M-OAAS: *Modified Observers Assessment of Alertness/(Sedation) Scale*; diesbezüglich beobachtet Endpunkte:

1) wach vs. bewusstlos

2) fünf verschiedene Sedationstiefen

3) *Loss vs. Regain of consciousness (LOC/ROC)*

Vanluchene et al. (2004a) untersuchten die Korrelation von Entropieparametern und BIS bei ansteigenden Propofoleffekt compartmentkonzentrationen. Dabei beobachteten sie höhere  $P_K$ -Werte und eine signifikant höhere (Spearman-Rank) Korrelation für den BIS; die niedrigsten Werte wurden für SE ermittelt.

Ellerkmann et al. (2004) hingegen konnten, bei enger Korrelation zwischen den Entropieparametern und sich ändernden Sevofluran-Effekt compartmentkonzentrationen, gleich hohe  $P_K$ -Werte für SE, RE und BIS feststellen.

Auch Schmidt et al. (2004) zeigten, dass SE zwar am besten mit verschiedenen Sedationstiefen korreliert, sich bezüglich der Vorhersagewahrscheinlichkeiten für SE, RE und BIS aber keine signifikanten Unterschiede ergaben.

Ebenso stellte Vakkuri (2004) annähernd gleiche  $P_K$ -Werte für Entropie und BIS fest. Zu beachten ist jedoch, dass bei den beiden letztgenannten Arbeiten die  $P_K$ -Werte zwischen Index und M-OAAS ermittelt wurden und nicht, wie bei Vanluchene und Ellerkmann, zwischen Index und Effekt compartmentkonzentration.

Zieht man bei der vorliegenden Studie als Vergleichsmaßstab für die Korrelation zwischen  $C_{\text{effect}}$  und dem beobachteten EEG-Parameterwert zunächst das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  heran, spiegelt sich ein leichter, aber nicht signifikanter Unterschied zwischen Bispektral Index und Entropieparametern wieder (0,92 gegenüber 0,88 (SE) bzw. 0,89 (RE)). Betrachtet man hingegen die  $P_K$ -Werte, so wird der Unterschied zwischen BIS (0,84) und SE/RE (0,77 bzw. 0,76) signifikant.

Der Erklärungsansatz für die von uns beobachtete Diskrepanz zwischen  $R^2$ - und  $P_K$ -Werten begründet sich wahrscheinlich auf der unterschiedlichen Berechnung der jeweiligen Parameter: Wenn steigende Propofolkonzentrationen zu einem steilen Abfall der EEG-Indexwerte, gefolgt von einem ausgeprägten Plateau, führen, können die Werte für  $R^2$  trotzdem hoch sein, da  $R^2$  nur die Übereinstimmung zwischen gemessenen und durch das Modell vorhergesagten Werten wiedergibt. Die errechnete *modellunabhängige* Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  hingegen wird niedriger sein, da

hier mitberücksichtigt wird, dass der Monitor steigende Propofolkonzentrationen nicht korrekt wiedergibt. Das bessere Abschneiden des BIS in Bezug auf die  $P_K$ -Werte lässt sich auch durch die modellunabhängige Berechnung erklären: Da die Entropie im Dosis-Wirkungs-Verlauf ein breiteres Plateau als der BIS beschreibt, werden für sie die  $P_K$ -Werte niedriger sein.

Die in der vorliegenden Studie festgestellten besseren  $P_K$ -Werte für den BIS lassen sich demnach durch das breitere Plateau im Dosis Wirkungsverlauf bei den Entropieparametern (niedrigere  $C_{\text{plateau}}$ -Werten für SE/RE in Tab.1) begründen.

Der hier ermittelte  $P_K$ -Wert für den BIS liegt im Mittel der Werte, welche bereits durch andere Autoren beschrieben waren. Die  $P_K$ -Werte für SE und RE fallen im Vergleich zu anderen Studien niedriger aus, die Relation zwischen BIS und Entropie bleibt jedoch erhalten. Insofern können also die Ergebnisse von Vanluchene et al. (2004a) bestätigt werden: Die Entropieparameter korrelieren gut mit der Effektkompartmentskonzentration, im Vergleich zum Bispektral Index geben sie die Narkosetiefe jedoch signifikant weniger genau wieder. Diese Feststellung konnte durch die vorliegende Arbeit zudem für fallende Propofoleffektkompartmentskonzentration bestätigt werden.

#### **5.4 Äquilibrationskonstante $k_{e0}$**

Die Konstante  $k_{e0}$  ist zur Berechnung von  $C_{\text{effect}}$  entscheidend, da sie die Äquilibration zwischen Plasma- und Effektkompartiment bestimmt und somit Einfluss auf den Zeitverlauf von Konzentration des verwendeten Anästhetikums und EEG-Effekt nimmt. Früher veröffentlichte  $k_{e0}$ -Werte für Propofol reichen von 0,2 bis 1,21  $\text{min}^{-1}$ .



| Autor  | $k_{e0}$ [ $\text{min}^{-1}$ ] | Endpunkt                |
|--|--------------------------------|-------------------------|
| Kreuer et al. (2001)                             | 0,16                           | BIS                     |
| Billard et al. (1997)                            | 0,2                            | BIS                     |
| Kreuer et al. (2001)                             | 0,2                            | Narcotrend-Index        |
| White et al. (1999)                              | 0,2                            | AEP                     |
| Billard et al. (1994),<br>Drummond et al. (1991) | 0,25                           |                         |
| Schüttler et al. (1986)                          | 0,239                          |                         |
| Schnider et al. (1998)                           | 0,456                          | CUP                     |
| Lim et al. (2003)                                | 0,8                            | LOC                     |
| Struys et al. (2000)                             | 1,21                           | <i>tPeak</i> Berechnung |

**Tab. 4:  $k_{e0}$  – Werte für Propofol aus der Literatur**

AEP: accustically evoked potentials; CUP: canonical univariate paramter;  
 LOC: loss of consciousness, *tPeak*: Zeitpunkt der höchsten Konzentration im  
 Effektkompartment (Geschwindigkeit des Wirkeintritts nach Bolusgabe)

Es zeigte sich, dass diese Werte unter anderem abhängig waren von benutztem EEG-Parameter (unterschiedliche Algorithmen zur Berechnung und Fehlererkennung), den pharmakokinetischen Parametern zur Berechnung der Plasmakonzentration und dem Modell zur Bestimmung der Effektkompartmentkonzentration.

Desweiteren konnte festgestellt werden, dass je kürzer die Zeitfenster zur Berechnung der Indices waren (2 s für den *canonical univariate parameter*, 15 s für den BIS, 20 s für den Narcotrend-Index und für die Entropie optimiert zwischen 1,92 und 60 s), desto höher fielen die zugehörigen  $k_{e0}$ -Werte aus (Schnider et al., 1998; Kreuer et al., 2001; Viertio-Oja et al., 2004).

Auch beschrieben ist, dass pharmakologische Wechselwirkungen den  $k_{e0}$ -Wert beeinflussen können. So berichteten Olofsen et al. (1999) beispielsweise, dass unter Hinzunahme von Remifentanil zu einer reinen Sevofluran-Narkose der  $k_{e0}$ -Wert für das Gas anstieg.

Neben der klassischen Ermittlung des  $k_{e0}$  durch pharmakokinetische und pharmakodynamische Modellierung wurde in der vorliegenden Studie auch die

modellunabhängige Schätzung über die Optimierung der Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  genutzt. Es ergaben sich im direkten Vergleich zwischen den Methoden für den BIS ähnliche Werte (vgl. Tab. 1). Die Werte für die Entropie fielen jedoch in der Schätzung deutlich höher aus (vgl. Tab.1). Die Ursache könnte hier eine gewisse Ungenauigkeit bei der graphischen Ermittlung des Wertes sein: Da der Graph schon ab  $k_{e0}$ -Werten um 0,4 deutlich abflacht, kann ein Maximum nicht mit letzter Sicherheit eruiert werden. Die durch beide Ansätze ermittelten höheren  $k_{e0}$ -Werte für die Entropieparameter im Vergleich zum BIS könnten durch die unterschiedlichen Zeitfenster zur Indexberechnung erklärt werden.

In der Zusammenschau der relevanten Literatur, worin sich stark variierende Angaben für  $k_{e0}$ -Werte finden, ordnen sich die hier erhobenen Werte insgesamt um den Median der durch die anderen Autoren beschriebenen Werte an.

Die neu eingeführte modellunabhängige Schätzung stellte sich als ein interessanter, alternativer Ansatz zur Ermittlung von  $k_{e0}$  dar, brachte jedoch keinen entscheidenden Benefit gegenüber der gängigen Berechnung. Vielmehr erscheint diese Methode durch die graphische Komponente als fehleranfälliger als das Modelling.

## 5.5 Korrelationen der Indexparameter

### 5.5.1 Korrelation von SE/RE mit BIS

Bei der Untersuchung der Beziehung zwischen Bispektral Index und Entropie kann eine hohe Korrelation vermutet werden, da beide Verfahren das Ziel verfolgen, die Narkosetiefe korrekt zu quantifizieren. Im Optimalfall stimmen die EEG-Parameter komplett überein oder es wäre möglich, von einem Index direkt auf den anderen zu schließen. Zudem sollten wiederholte Messungen das gleiche Ergebnis liefern.

Über den BIS gibt es seit über 10 Jahren zahlreiche Studien (10/2003 weit über 400 Stück), welche den Index u.a. für *Narkosetiefe*, *loss* bzw. *regain of consciousness* (LOC/ROC) oder *awareness* validieren und ihn damit zum bestetablierten EEG-Index,

wenn nicht sogar zum *Goldstandard* machen (s. Grundlagen 2.2.3). Dementsprechend dient der BIS in der Literatur auch als Vergleichsmaßstab für die nach ihm eingeführten neueren EEG-Indices wie etwa Approximate Entropy, A-Line Autoregressive Index (AAI) oder Narcotrend-Index (NT) (Bruhn et al., 2000a; Sleight et al., 1999; Anderson et al., 2002; Kreuer et al., 2001, 2003, 2004b, 2004c; Nishiyama et al., 2004; Schmidt et al., 2003, 2004).

Generell ergaben sich in den Studien meist gute Korrelationen zwischen BIS und dem jeweils untersuchten Index ( $r \geq 0,80$ ). Beschreibungen im Sinne einer Funktion zwischen BIS und dem zweiten Index finden sich nur für AAI und Narcotrend-Index:

Die Analyse der Beziehung zwischen BIS und AAI ergab für bestimmte vorgegebene Indexwerte eine mäßige Korrelation (Darstellung durch eine Regressionsgrade). Über den gesamten Indexbereich ergab sich mit einer sigmoidalen Funktion eine gute Korrelation (Kreuer et al., 2003).

Die Funktion zwischen BIS und NT konnte durch zwei aufeinander folgende sigmoidale Kurven beschrieben werden, wobei der BIS bei Werten um 50 ein Plateau ausbildete (Kreuer et al., 2004a).

Die Korrelation mit der Spektralen Entropie ist bis dato wie folgt beschrieben:

Schmidt et al. (2004) machten prozentuale Angaben zur Übereinstimmung der Indices in unterschiedlichen Narkosestadien: Im Wachzustand entsprach ein BIS von 100-85 in 88% der Fälle einer SE von 91-80 und während der Allgemeinanästhesie ein BIS von 65-40 in 84% der Fälle einer SE von 59-30.

Valuchene et al. (2004) beschrieben ebenfalls eine gute Korrelation zwischen Entropie und BIS, quantifizieren diese jedoch nicht weiter.

Um also die Beziehung zwischen Entropie und BIS näher zu untersuchen, wurden in der vorliegenden Studie alle Messpunkte der State- bzw. Response Entropy gegen den BIS aufgetragen. Dabei zeigte sich vor allem im Indexbereich zwischen 30 und 80 eine hohe Korrelation. Eine Funktionsgleichung zwischen den Parametern konnte jedoch nicht aufgestellt werden. Eine gemittelte *line of identity* zeigt einen annähernd sigmoidalen Verlauf.

Ursächlich für diese Beobachtung mag sein, dass State- und Response Entropy selbst schon durch eine Transformation mittels einer *Spline-Funktion* entstehen (Smith et al., 1996): Die ursprüngliche mathematische Skala der Entropie von 0 bis 1 wird nämlich zur leichteren Beurteilung in eine ganzzahlige Skala von 0 bis 100 transformiert. Die dazu verwendete Funktion ist monoton steigend, aber nicht linear (ebenfalls sigmoidaler Verlauf). Ihre größte Anstiegssteilheit ( $> 1$ ) liegt im Bereich zwischen 0,5 und 0,9 (entspricht einem Indexwert zwischen 30 und 90) zwecks verbesserter Auflösung der im anästhesiologischen Alltag wichtigen Bereiche von adäquater Narkosetiefe und Erwachen.

### **5.5.2 Korrelation zwischen SE und RE**

Auch die Korrelation der spektralen Entropieparameter untereinander sollte ein hohes Maß an Übereinstimmung bieten. Eine 100%ige Korrelation in Bezug auf die Indexwerte ist jedoch von vorneherein ausgeschlossen, da die RE zusätzlich zum normalen Frequenzspektrum die EMG - Aktivität im Frequenzbereich zwischen 32 und 47 Hz mitberücksichtigt (s. Grundlagen) und daher im Wachbereich mit einem Nominalwert von 100 angesetzt wird, die SE hingegen nur mit 91. Bei sehr tiefen Narkosestadien nähern sich die beiden Indices jedoch immer weiter an und sind schließlich identisch, wenn der EMG - Anteil des Frequenzspektrums Null erreicht hat.

Genau diese Feststellung konnten Vanluchene et al. (2004b) machen: Sie beobachteten, dass die Differenz zwischen SE und RE mit steigender Propofolkonzentration abnahm.

In der hier vorliegenden Studien ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen SE und RE, wobei sich die Parameter sich wie 1:1 mit Abweichung nach oben verhielten. Die Abweichungen wurden mit zunehmender Narkosetiefe geringer.

Vakkuri et al. (2004) hingegen konnten deutliche Unterschiede zwischen SE und RE feststellen: Sie beobachteten, dass RE Erwachen aus Narkose 11 Sekunden früher als SE und sogar 12,4 Sekunden früher als der BIS anzeigte.

Auch in einem Fallbericht von Soto et al. (2005) ist beschrieben, dass drohendes Erwachen aus der Narkose noch während der OP durch RE erheblich früher (ca. 4 Minuten) als durch SE oder BIS signalisiert wurde.

Als ursächliche Begründung wurde in beiden Fällen die Detektion verstärkter EMG - Aktivität, vor allem des M. Frontalis, in der Aufwachphase und kürzere Signalinterpretations-Zeitfenster bei der Response Entropy angeführt.

Dass diese Differenzen zwischen State- und Response Entropy, welche vom EMG-Anteil abhängig ist, in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet werden konnten, ist dadurch zu erklären, dass der in diesem Fall ausschlaggebende Stadienbereich, nämlich der Bereich um das Erwachen herum, nicht untersucht wurde.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wurde das Dosisantwortverhalten der EEG-Parameter State Entropy (SE) und Response Entropy (RE) im Vergleich zum Bispektral Index (BIS) bei wechselnden Propofolkonzentrationen an insgesamt 21 ASA I und II klassifizierten Patienten untersucht.

Dazu wurden Entropie- und BIS-Werte simultan in reiner Propofolnarkose ohne chirurgische Stimuli registriert. Die Narkosetiefe wurde nach Protokoll mehrfach variiert. Die resultierenden Dosis-Wirkungsverläufe (beobachteter EEG-Effekt in Abhängigkeit von der Propofolzufuhr) wurden adäquat mit einem bi- bzw. einfach sigmoidalen Modell gefittet. Um die Performance der Narkoseindices evaluieren zu können, wurden das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  und die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  berechnet. Zusätzlich wurde durch pharmakokinetische und -dynamische Modellierung ein individuelles  $k_{e0}$  berechnet, um den  $P_K$ -Wert zu maximieren.

Die Ergebnisse zeigten bei  $R^2$  vergleichbar hohe Werte für beide Indices, bei der Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  ergaben sich für den BIS signifikant höhere Werte als für SE und RE. Die  $k_{e0}$ -Werte für die einzelnen Monitore differierten stark und waren für das Entropie-Modul signifikant höher als für den BIS-Monitor.

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass sowohl die Entropieparameter als auch der Bispektral Index gut zur Beurteilung der Narkosetiefe geeignet sind. Gemessen am  $P_K$ -Wert jedoch gibt der BIS Änderungen der Propofol-Effektkompartmentkonzentration etwas genauer wieder.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aspect Medical Systems. A-2000™ BIS™ Monitorsystem – Operating Manual. Newton: Aspect Medical Systems Inc., 2000
2. Anderson RE, Barr G, Jakobsson JG. Correlation between AAI-index and the BIS-index during propofol hypnosis: a clinical study. *J Clin Monit Comput* 2002; 17: 325-329
3. 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
4. Billard V, Moulla F, Bourgain JL, Megnigbeto A, Stanski DR. Hemodynamic response to induction and intubation. Propofol/fentanyl interaction. *Anesthesiology* 1994; 81: 1384-1393
5. Bowerman B, O'Connell R. Simple coefficients of determination and correlation, *Linear Statistical Models (An Applied Approach)*. Boston PWS-KENT 1990; 174-183
6. Brigham EO. *The Fast Fourier Transform*. Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall, 1974
7. Bruhn J, Ropcke H, Hoefft A. Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 92: 715-726
8. Bruhn J, Ropcke H, Rehberg B, Bouillon TW, Hoefft A. Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect. *Anesthesiology* 2000; 93: 981-985.

9. Bruhn J, Lehmann LE, Ropcke H, Bouillon TW, Hoeft A. Shannon entropy applied to the measurement of the electroencephalographic effects of desflurane. *Anesthesiology* 2001; 95: 30-35
10. Bruhn J, Bouillon T, Hoeft A, Shafer SL. Artifact robustness, inter-/intraindividual baseline stability and rational EEG parameter selection. *Anesthesiology* 2002; 96: 54-59
11. Bruhn J, Bouillon T, Röpcke H, Hoeft A. A simple Excel spreadsheet approach to predict anesthetic drug concentrations [german]. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2002; 43: 708-710
12. Bruhn J. Entwicklung und klinische Anwendung des Bispektralindex (BIS). *DAK Sonderheft* 2002; 17-22
13. Bruhn J. Vergleich verschiedener EEG-Parameter: Spektrale Eckfrequenz 95, Approximale Entropie und Bispektral-Index. *Anästhesiol Intensivmed* 2003; 44: 17-21
14. Cooley JW, Tukey JW. An algorithm for machine calculation of complex Fourier series. *Math Computation* 1965; 19: 297-301
15. Datex-Ohmeda. Quick Guide Entropy™. Finland : Datex-Ohmeda Division Instrumentarium Corp., 2003
16. Dauderer M, Schwender D. Messung der Narkosetiefe, Awareness und EEG. *Anästhesist* 2001; 50: 231-241
17. Drummond JC, Brann CA, Perkins DE, Wolfe DE. A comparison of median frequency, spectral edge frequency, a frequency band power ratio, total power, and dominance shift in the determination of depth of anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 693-699



18. Dyck JB, Varvel J, Hung O, Shafer SL. The pharmacodynamics of propofol versus age [abstract]. *Can J Anaesth* 1991; 38: A-106
19. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanil versus alfentanil. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996; 84: 821-833
20. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 20-26
21. Ellerkmann RK, Liermann VM, Alves TM, Wenningmann I, Roepcke H, Kreuer S, Hoefft A, Bruhn J. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 2004; 101: 1275-1282
22. Evans JM. Clinical signs and autonomic responses. In: Rosen M, Lunn IN (eds) *Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia*. London: Butterworth, 1987: 18-34
23. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. *Anesthesiology* 1997; 86: 613-619
24. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997; 87: 808-815
25. Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-847

26. Gurman GM. Assessment of depth of general anesthesia. Observations on processed EEG and spectral edge frequency. *Int J Clin Monit Comput* 1994; 11: 185-189
27. Grouven U, Beger FA, Schultz B, Schultz A. Correlation of Narcotrend Index, entropy measures, and spectral parameters with calculated propofol effect-site concentrations during induction of propofol-remifentanyl anaesthesia. *J Clin Monit Comput* 2004;18: 231-240
28. Guedel AE. *Inhalation anesthesia: a fundamental guide*. New York: Macmillan, 1937: 61-62
29. Hill AV. The possible effect of aggregation of the molecules of hemoglobin on its dissociation curves. *J Physiol* 1910; 40: iv-vii
30. Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, Howell S, Gan TJ, Sigl J, Ginsberg B, Glass PS. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index. *Anesthesia and Analgesia* 1998; 87: 949-955
31. Johansen JW, Sebel PS, Sigl JC. Clinical impact of hypnotic-titration guidelines based on EEG bispectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care. *J Clin Anesth* 2000; 12: 433-443
32. Kalkman CJ, Drummond JC. Monitors of depth of anesthesia, quo vadis? *Anesthesiology* 2002; 96: 784-787
33. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998; 88: 642-650

34. Kearse LA, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of Information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 1998; 88: 25-34
35. Kelly SD. Monitoring Level Of Consciousness During Anesthesia & Sedation – A Clinician’s Guide to the Bispectral Index 2003: 14-24
36. 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
37. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Altmann S, Wilhelm W. The Narcotrend--a new EEG monitor designed to measure the depth of anaesthesia. A comparison with bispectral index monitoring during propofol-remifentanil-anaesthesia. *Anaesthesist* 2001; 50: 921-925
38. Kreuer S, Bialas P, Bruhn J, Larsen R, Wilhelm W. Application of Bispectral and Narcotrend Indices to the Measurement of the Electroencephalographic Effects of Desflurane with and without Burst Suppression. *Anesthesiology* 2005; 103: A820
39. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 99: 34-41
40. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Hoepstein M, Wilhelm W. Comparison of Alaris AEP index and bispectral index during propofol-remifentanil anaesthesia." *Br J Anaesth* 2003; 91: 336-340
41. 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

42. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Bialas P, Wilhelm W. Comparability of Narcotrend index and bispectral index during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2004; 93: 235-240
43. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Bauer C, Wilhelm W. Comparison of BIS and AAI as measures of anaesthetic drug effect during desflurane-remifentanyl anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1168-1173
44. 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
45. Kreuer S, Bruhn J, Buchinger, Larsen R, Wilhelm W. Dose-Response Relationship between Sevoflurane Concentrations and Narcotrend Index. *Anesthesiology* 2005; 103: A823
46. Kugler J. *Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis*, 3. Auflage. Stuttgart - New York: Thieme, 1981
47. Leslie K, Sessler DI, Schroeder M, Walters K. Propofol blood concentration and the Bispectral Index predict suppression of learning during propofol epidural anesthesia in volunteers. *Anesthesia and Analgesia* 1995; 81: 1269-1274
48. Lim TA. A novel method of deriving the effect compartment equilibrium rate constant for propofol. *Br J Anaesth* 2003; 91: 730-732
49. Luginbuhl M, Schnider TW. Detection of awareness with the bispectral index: two case reports. *Anesthesiology* 2002; 96: 241-243
50. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41-48

51. McKay ID, 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
52. Morioka N, Ozaki M, Matsukawa T, Sessler DI, Atarashi K, Suzuki H. Ketamine causes a paradoxical increase in the bispectral index. *Anesthesiology* 1997; 87: A-502
53. Munoz HR, Cortinez LI, Ibacache ME, Altermatt FR. Estimation of the plasma effect site equilibration rate constant ( $k_{e0}$ ) of propofol in children using the time to peak effect: comparison with adults. *Anesthesiology* 2004; 101: 1269-1274
54. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757-1763
55. Neundörfer B. EEG-Fibel, 4. Auflage. Stuttgart - New York: Fischer, 1995
56. Nishiyama T, Hanaoka K. The A-line ARX index may be a more sensitive detector of arousal than the bispectral index during propofol-fentanyl-nitrous oxide anesthesia: a preliminary investigation. *Can J Anaesth* 2004 ; 51: 539-544
57. 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
58. Rampil I, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998; 89: 671-677
59. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 98: 980-1002

60. Russell IF. Conscious awareness during general anaesthesia: relevance of autonomic signs and isolated arm movements as guides to depth of anaesthesia. Jones JG (ed) *Clinical anaesthesiology* (vol. 3/Nr.3). London: Bailliere Tindall, 1989: 511-532
61. Schäfer MK, Gurman GM, Moecke HP, Olthoff D, Osswald PM, Voigt E, Rugeles M. Neuromonitoring in der Praxis - Verbesserung der Narkoseführung durch EEG-Monitoring? *Anästh Intensivmed* 1995; 36: 57-61
62. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Issleib M, Voigt M, Schulte Am Esch J. ARX-derived auditory evoked potential index and bispectral index during the induction of anesthesia with propofol and remifentanyl. *Anesth Analg* 2003; 97: 139-144
63. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Lankenau G, Hilbert M, Schulte Esch J. Comparative evaluation of Narcotrend, Bispectral Index, and classical electroencephalographic variables during induction, maintenance, and emergence of a propofol/remifentanyl anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 98: 1346-1353
64. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Hellstern A, Teuber O, Schulte Esch J. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 101: 1283-1290
65. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 1170-1182
66. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90: 1502-1516

67. Schüttler J, Schwilden H, Stoeckel H. Pharmacokinetic-dynamic modeling of Diprivan [abstract]. *Anesthesiology* 1986; 65: A-549
68. Schwilden H, Stoeckel H. Untersuchungen über verschiedene EEG-Parameter als Indikatoren des Narkosezustands. *Anästh Intensivther Notfallmed* 1980; 15: 279-286
69. Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR. EEG quantitation of narcotic effect: The comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1985; 62: 234-241
70. Shannon C, Weaver W. *The Mathematical Theory of Communication*. Urbana, University of Illinois, 1964
71. Sheiner LB, Stanski DR, Vozech S, Miller RD, Ham J. Simultaneous modelling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin. Pharmacol Ther* 1979; 25: 358-371
72. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994; 10: 392-404
73. Sleight JW, Donovan J. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 666-671
74. Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996; 84: 38-51
75. Soto R, Nguyen TC, Smith RA. A comparison of bispectral index and entropy, or how to misinterpret both. *Anesth Analg* 2005; 100: 1059-1061
76. Stanski DR, Hudson RJ, Homer TD, Saidman LJ, Meathe E. Pharmacodynamical modeling of thiopental anesthesia. *J Pharmacokin Biopharm* 1984; 12: 223-240

77. Struys MM, De Smet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, Shafer SL, Rolly G. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment--controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 2000; 92: 399-406
78. 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
79. Tempe DK. In search of a reliable awareness monitor. *Anesth Analg* 2001; 92: 801-804
80. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso H, Sampson T, Viertio-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
81. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sandin R, Mustola S, Hoymork S, Nyblom S, Talja P, Sampson T, van Gils M, Viertio-Oja H. Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol-nitrous oxide-alfentanil anesthesia. *Anesthesiology* 2005; 103: 274-279
82. Vanluchene A, 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
83. Vanluchene AL, Struys MM, Heyse BE, Mortier EP. Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanil. A comparison with the bispectral index. *Br J Anaesth* 2004; 93: 645-654



84. Viertio-Oja H, Maya V, Yli-Hankala A, Merilainen P. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004; 48: 154-161
85. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, Burm AG, Bovill JG. Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87: 1549-1562
86. Wakeling HG, Zimmermann JB, Howell S, Glass PS. Targeting effect compartment or central compartment concentration of propofol: what predicts loss of consciousness? *Anesthesiology* 1999; 90: 92-97
87. White M, Schenkels MJ, Engbers FH, Vletter A, Burm AG, Bovill JG, Kenny GN. Effect-site modelling of propofol using auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1999; 82: 333-339
88. Wilhelm W, Kreuer S. Das interpretierte EEG als Überwachungsverfahren in der Anästhesiologie. *Anästhesiol Intensivmed* 2003; 44: 8-15
89. Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annala P, Korttila K. EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 143: 545-549