

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Anaesthesiologie

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Kochs)

**Vergleich von pharmakodynamischen Modellen und
prozessiertem EEG zur Vorhersage von Bewusstseinsverlust
und -wiedererlangen bei propofolinduzierter Bewusstlosigkeit**

Martin Bretschneider

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. G. E. Schneider
2. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 15.11.2012 bei der Technischen Universität Mün-
chen eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.04.2013 angenom-
men.

Meiner Familie gewidmet

Inhalt

Verzeichnis der Abkürzungen	1
1. Einleitung.....	4
2. Fragestellung.....	10
3. Das Elektroenzephalogramm (EEG) und seine Verarbeitung.....	11
3.1 Historisches zum EEG	11
3.2 Entstehung des EEG	11
3.3 Aufzeichnung des EEG.....	12
3.4 Artefakte.....	13
3.5 Parameter der EEG-Analyse	14
3.5.1 (Fast) Fourier Transformation	14
3.5.2 Frequenzparameter	15
3.5.3 BIS-Index	15
3.5.4 Entropie.....	16
4. Intravenöse Anästhesie	20
4.1 Propofol – Pharmakokinetik und -dynamik	20
4.2 Differentialindikation für intravenöse Anästhesie	21
4.2.1 Vorteile der intravenösen Anästhesie	21
4.2.2 Nachteile der intravenösen Anästhesie	21
4.3 Target controlled Infusion (TCI).....	22
4.3.1 Entwicklung des Konzeptes.....	22
4.3.2 Verschiedene Modelle zur Berechnung der Effektsite- oder Plasmakonzentration.....	23
5. AEP/LA Studie	25
5.1 Studienaufbau	25
5.2 Einschlusskriterien/Ausschlusskriterien.....	25
5.3 Untersuchungsablauf.....	26
5.4 Auswertungen	27
5.4.1 Analyse durch den BIS	28
5.4.2 Analyse mittels der Entropie (PeEn und STEn).....	28
5.4.3 Generierung des TSK (Takagi Sugeno Kang) Index	29

5.4.4	Statistische Auswertung.....	30
6.	Ergebnisse	31
6.1	Beschreibung des Probandenkollektivs.....	31
6.2	Effektsitekonzentrationen (C_{eff}).....	31
6.3	BIS.....	33
6.4	Permutationsentropie (PeEn).....	35
6.5	Symbolische Transferentropie (STEn).....	37
6.6	TSK-Index.....	42
6.7	Korrelation bei LOC und ROC.....	44
7.	Diskussion	45
7.1	Untersuchungsbedingungen und Probandenkollektiv	46
7.2	P_K -Analyse.....	48
7.3	Effektsitekonzentrationen.....	49
7.4	BIS.....	50
7.5	Entropie (PeEn, STEn)	51
7.5.1	PeEn.....	51
7.5.2	STEn.....	51
7.5.3	TSK-Index.....	52
8.	Zusammenfassung.....	53
	Literaturverzeichnis	54
	Anhang	1
	Abbildungsverzeichnis.....	1
	Tabellenverzeichnis	4
	Danksagung.....	5

Verzeichnis der Abkürzungen

ACE-Hemmer	Angiotensin converting enzyme Hemmer (Antihypertensiva)
AEP	Akustisch evoziertes Potenzial
ANFIS	Adaptive Neuro Fuzzy Inference System
ApEn	Approximate Entropy
ASA	American Society of Anesthesiologists
BET	Bolus, Elimination, Transfer
BIS	Bispectral Index Scale
C_{eff}	Effektsite Konzentration
CI	Confidence interval
$CMRO_2$	Cerebral rate of metabolic oxygen consumption
CSM	Cerebral State Monitor
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
(F)FT	(Fast) Fourier-Transformation
$f_{\text{gu}}/f_{\text{go}}$	Untere/obere Grenzfrequenz
Hz	Hertz (SI Einheit der Frequenz, Schwingungen pro Sekunde)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LOC	Loss of Consciousness (Bewusstseinsverlust)

Verzeichnis der Abkürzungen

μg	Mikrogramm
MAP	Mean arterial pressure (mittlerer arterieller Druck)
MF	Medianfrequenz
mg	Milligramm
MH	Maligne Hyperthermie
MLAEP	Mid-latency auditory evoked potentials (AEP mittlerer Latenz)
PeEn	Permutationsentropie
p_K	Vorhersagewahrscheinlichkeit
PONV	Postoperative nausea and vomiting (postoperative Übelkeit und Erbrechen)
PRST-Score	Pressure, heart rate, sweating, tear production Score zur klinischen Abschätzung der Narkosetiefe
PSI	Patient state index
$P_{\text{syst/diast}}$	Systolischer/diastolischer Blutdruck
RE	Response Entropy
ROC	Return of Consciousness (Bewusstseinswiederkehr)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SE	State Entropy
SEF	Spectral Edge Frequency
SQI	Signal quality index
STEn	Symbolische Transferentropie
TCI	Target Controlled Infusion
TIVA	Total intravenous anesthesia

Verzeichnis der Abkürzungen

TSK-Index	Takagi Sugeno Kang Index
TTPE	Time to peak effect
WSMF	Weighted Spectral Median Frequency

1. Einleitung

Eine der grundlegenden Aufgaben eines Anästhesisten ist die Überwachung der Komponenten einer Allgemeinanästhesie während eines chirurgischen Eingriffes. Diese sind

- Hypnose (und Amnesie),
- Analgesie und
- somatomotorische/vegetative Areflexie.

Während die Überwachung der letztgenannten Qualitäten im klinischen Alltag etabliert und das Monitoringverfahren per se anerkannt ist (Neuromuskuläres Monitoring, EKG und Blutdruckmessung), stellt den klinisch tätigen Anästhesisten die Überwachung der beiden erstgenannten Qualitäten auch heute noch vor (zum Teil ungelöste) Probleme.

Die „richtige Dosis“ an Hypnose für den einzelnen Patienten zu finden, ist eine große Herausforderung, da aus Patientensicht eine beträchtliche Angst vor unerwünschter intraoperativer Wachheit (also Unterdosierung der hypnotischen Komponente der Anästhesie) besteht (Chew S.T., 1998; Hume M.A., 1994; Keep P.J., 1978; Matthey P., 2001; Ramsay M.A., 1972; Shevde K., 1991; van Wijk M.G., 1990), andererseits eine Überdosierung von Anästhetika zu vermehrten Nebenwirkungen (kardiovaskuläre Depression, postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)) führen kann. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass zu tiefe Narkose mit einem verschlechterten Outcome und erhöhter Sterblichkeit assoziiert sein kann (Kertai M.D., 2010; Lindholm M.L., 2009; Monk T.G., 2005).

Eine Fokussierung der Untersuchungen auf das Gehirn, das primäre Zielorgan der Anästhetika, scheint in diesem Zusammenhang der methodisch vielversprechendste Ansatz zu sein, um eine adäquate Hypnose während einer Allgemeinanästhesie messen und damit gewährleisten zu können.

Die Wirkung der Anästhetika auf das vom Gehirn ausgehende elektrische Signal wurde schon durch den Erstbeschreiber des EEG am Menschen, Hans Berger, beobachtet (Berger H., 1929) und systematisch charakterisiert. Die Untersuchung der mechanistischen Wirkungen der Narkotika auf zellulärer und systemischer Ebene des Gehirns stellt einen modernen und vielversprechenden Zugang zur Erforschung von Bewusstsein und medikamentös induziertem Bewusstseinsverlust dar.

Parameter	Veränderung	Bewertung
Systolischer arterieller Blutdruck	Anstieg < 15mmHg	0 Punkte
	Anstieg 15-30mmHg	1 Punkt
	Anstieg >30mmHg	2 Punkte
Herzfrequenz	Anstieg < 15 Schläge/min	0 Punkte
	Anstieg 15-30 Schläge/min	1 Punkt
	Anstieg >30 Schläge/min	2 Punkte
Schweißsekretion	Haut trocken	0 Punkte
	Haut feucht	1 Punkt
	Schweißtropfen sichtbar	2 Punkte
Tränenfluss	Kein Tränenfluss	0 Punkte
	Tränenfluss geöffnetes Auge	1 Punkt
	Tränenfluss geschlossenes Auge	2 Punkte

Tab. 1: PRST – Score (Pressure, heart rate, sweating, tear production) modifiziert nach Evans in (Rosen M., 1987), liegt die Summe der Scorepunkte >2 muss eine zu flache Narkose in Erwägung gezogen werden

Es kann trotz genauester Patientenbeobachtung zu Fällen unerwünschter intraoperativer Wachheit kommen (Bogetz M.S., 1984; Liu W.H., 1991; Luginbuhl M., 2002; Lyons G., 1991; Moerman A., 1995; Myles P.S., 2000; Nordstrom O., 1997; Phillips A.A., 1993; Ranta S.O., 1996; Ranta S.O., 2002; Ranta S.O., 1998; Sandin R., 1993; Sandin R.H., 2000; Sebel P.S., 2004; Wennervirta J., 2002). Eingriffe, bei denen Blutdruck und Herzfrequenz großen Schwankungen ausgesetzt sind (Anästhesie bei Polytraumatisierten, Eingriffe mit erheblichen Blutverlusten, Anästhesie für kardiochirurgische Eingriffe) und geburtshilfliche Eingriffe gelten als besonders risikobehaftet für das Auftreten unerwünschter intraoperativer Wachheit. Desweiteren gelten Eingriffe bei Patienten, welche aufgrund der Einnahme von Medikamenten (exemplarisch genannt: ACE-Hemmer, β -Blocker, regionalanästhesiologische Verfahren) oder bestehenden Vorerkrankungen (zum Beispiel Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus, diabetische Polyneuropathie, Schilddrüsenfunktionsstörungen und andere hormonelle Erkrankungen) nicht oder nicht wie üblich mit einer Änderung von Herzfrequenz und Blutdruck auf eine zu flache oder zu tiefe Narkose reagieren können (Wilhelm W., 2006), als riskant für das Auftreten von unerwünschter

intraoperativer Wachheit (Awareness). Die Inzidenz für das Auftreten von Awareness liegt heutzutage bei etwa 0,1 - 0,2 % (Sebel P.S., 2004).

Da vor allem bei Risikopatienten die Interpretation von Vitalparametern (Blutdruck, Herzfrequenz) zur Bestimmung der „Narkosetiefe“ zu unsicher ist, ist die Beurteilung des EEG zur Bestimmung der „Tiefe“ einer Allgemeinanästhesie der naheliegende Lösungsansatz für dieses Problem. Leider machen es die Komplexität des Signals und die vielfältigen Störmöglichkeiten dem Anwender nahezu unmöglich, das unprozessierte EEG während einer Narkose durchgehend zu beurteilen. Die Lösung scheint in Algorithmen zu liegen, welche das EEG-Signal zu einem Indexwert verarbeiten, der zusätzlich zum EEG-Rohsignal einen Anhalt geben soll, wie tief die hypnotische Komponente der Allgemeinanästhesie zu jedem Zeitpunkt der Narkose ist (Wilhelm W., 2006).

In den letzten zwanzig Jahren hat es bei der Narkosetiefenmessung mit Hilfe des prozessierten EEGs einige Fortschritte gegeben. Moderne Informationstechnologie erlaubt es, komplizierte Berechnungen in Sekundenschnelle durchzuführen. Die Geräte sind miniaturisiert und zum Teil in das Standardmonitoringsystem integriert.

Das erste breit kommerziell erfolgreiche System war der 1992 eingeführte BIS-Monitor der Firma Aspect Medical Systems. Zum BIS-Monitor gibt es bis jetzt die größte Anzahl an Studien und er muss als das am besten validierte System angesehen werden. Die Grundlagen des BIS-Monitors sind die Analysen des Powerspektrums und des Phasenspektrums. Nach Rampil (Rampil I.J., 1998) und Glass (Glass P.S., 1997) setzt sich der BIS aus unterschiedlichen Subparametern zusammen. Über die Subparameter im Einzelnen gibt es widersprüchliche Aussagen in der Literatur. Konsens besteht darüber, dass sowohl das Bispektrum (welches sowohl von der Amplitude, als auch von der Phasenkopplung abhängig ist (Wilhelm W., 2006)), als auch das Powerspektrum und die Burst Supression Ratio verarbeitet werden. Der Algorithmus, insbesondere die Gewichtung der Parameter, ist nicht veröffentlicht.

Weitere Systeme zur Messung der Narkosetiefe sind:

- Narcotrend-Monitor
(eingeführt 2000 von der Firma MonitorTechnik, Bad Bramstedt).
Die Grundlagen dieses Monitors sind die (modifizierten) Schlafstadien nach Kugler (Kugler J., 1981). Das EEG-Signal wird mit Hilfe von „Mustererkennungsalgorithmen“ analysiert (Wilhelm W., 2006). In Version 4.0 wurde noch zusätzlich zu den Narcotrendstadien (A-F) ein Narcotrendindex eingeführt (analog den anderen Monitoren eine dimensionslose Zahl 0-100).

- AEP-Monitor/2
(das erste auf der Analyse von akustisch evozierten Potenzialen (AEP) basierende Gerät wurde eingeführt von Danmeter, 2001)
Da dieser Monitor auf der Analyse der akustisch evozierten Potenziale beruht (genauer: MLAEP, also Signalen mittlerer Latenz), wird auch Information von subcorticaler Ebene verarbeitet.
- SEDLine (ehemals PSA 4000) Monitor
(Patient State Analyzer, Physiometrix, 2001)
Im Gegensatz zu den anderen Geräten werden mit diesem Monitor vier EEG-Kanäle analysiert (2x frontal, 1x zentral, 1x occipital). Der Patient-State-Index beruht auf dem Verhältnis frontaler zu occipitaler EEG Leistung (Wilhelm W., 2006).
- IoC Monitor
(Index of Consciousness, Morpheus Medical Company)
Mit diesem Monitor werden Frequenzspektren, Burst-Suppression-Ratios und sogenannte Symbolische Dynamik verarbeitet (Information auf der Homepage des Herstellers).
- CSM
(Cerebral State Monitor, Danmeter 2004)
Der Index berechnet sich aus 3 frequenzabhängigen Parametern (α -Ratio, β -Ratio, β - α -Ratio) und der Burst-Suppression Ratio. Diese Subparameter werden in einem ANFIS (Fuzzy Logic) trainierten System zu einem Indexwert verrechnet.
- Entropie Modul
(Datex-Ohmeda, 2003)
Das M-Entropy-Modul beruht auf der spektralen Entropie (also der Shannon-entropie, angewendet auf das Powerspektrum). Es gibt zwei Werte aus: Die State Entropie bezieht sich auf das Spektrum von 0,8-32Hz und kann Werte zwischen 0 und 91 annehmen. Die Responseentropie bezieht sich auf das Spektrum von 0-47 Hz und kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Anhand der unterschiedlichen Frequenzspektren wird klar, dass die Responseentropie Signale verarbeitet, die vom EMG generiert werden, während die Stateentropie hauptsächlich kortikale Signale verarbeitet.

Weiterhin existiert ein Monitor auf Grundlage des AEP (AEPex), sowie mehrere EEG-basierte Geräte (NeuroWave, SNAP, etc.). Jedes dieser Geräte bedient sich eines eigenen Algorithmus, die Prinzipien sind zum Teil jedoch ähnlich.

Es gibt aber noch immer grundsätzlichen Diskussionsbedarf über den Einsatz dieser „Narkosetiefenmonitore“:

- Die Algorithmen an sich und deren öffentliche Einsehbarkeit (problematisch zum Beispiel beim BIS-Monitor, dessen Algorithmus bis heute ein Firmengeheimnis ist).
- Welche Ansprüche stellt der Algorithmus an das Signal (Länge des Signals, Signalqualität)?
- Zu welchen Anteilen basiert die Analyse auf linearen Charakteristika im Frequenzspektrum des EEG und nichtlinearen, der neuronalen Dynamik zugeordnete Eigenschaften des EEG (Jordan D., 2008)?
- Welchen Anteil am Frequenzspektrum benutzt der Algorithmus (Frequenzen grösser 30 Hz sind hauptsächlich myogenen Ursprungs) (Bonhomme V., 2007)?
- Mit welcher Zeitverzögerung wird der Indexwert bei sich verändernden Bewusstseinszuständen ausgegeben (Pilge S., 2006; Zanner R., 2009)?
- Wie ist die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Monitore untereinander (Kreuer S., 2004; Pilge S., 2012)?
- Ist der Monitor bzw. ein apparatives Hypnosetiefenmonitoring an sich in der Lage, den Bewusstseinszustand des Patienten zu jedem Zeitpunkt korrekt abzubilden, insbesondere um zuverlässig unerwünschte intraoperative Wachheit zu vermeiden (Avidan M.S., 2011; Avidan M.S., 2008; Myles P.S., 2004)?

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen, sowohl unter Laborbedingungen (Schrouff J., 2011) durch funktionelle Bildgebung als auch im klinischen Bereich durch EEG Messung gewonnene Daten (Ku S.W., 2011), zeigen, dass der anästhetikainduzierte Bewusstseinsverlust (zum Teil) auf dem Verlust der Fähigkeit zur Integration von Information beruht. Hierbei ist insbesondere die Verschaltung frontoparietaler Netzwerke zu nennen, welche beim Übergang von Wachheit zu Bewusstlosigkeit eine bedeutende Rolle spielen. Bislang wurden diese Erkenntnisse bei der Messung der Narkosetiefe noch nicht zur Anwendung gebracht.

2. Fragestellung

In dieser Arbeit soll das Verhalten von Propofolkonzentrationen und quantitativen Maßen des EEG am Übergang zwischen Wachheit und propofolinduzierter Bewusstlosigkeit untersucht werden.

Insbesondere soll geprüft werden, ob sich durch die Analyse frontoparietaler Ableitungen des EEG eine zeitnahe Voraussage des Bewusstseinszustandes am dynamischen Übergang zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit erreichen lässt. Diese Hypothese stützt sich auf einen möglichen kausalen Zusammenhang von propofolinduzierter Bewusstlosigkeit als Ablösung der Konnektivität frontoparietaler Netzwerke (Boveroux P., 2010; Mhuirheartaigh R.N., 2010; Schrouff J., 2011; Stamatakis E.A., 2010). Das heißt, es wird angenommen, dass ein Wechsel im Bewusstseinszustand eine Folge funktioneller Änderungen neuronaler Prozesse darstellt und deshalb veränderte interkortikale Kommunikation im EEG einer Bewusstseinsänderung vorangeht.

Es soll ferner untersucht werden, ob sich die Informationen aus den Propofolkonzentrationen und der EEG-Analyse zu einem multivariaten Indikator des Bewusstseins integrieren lassen, der die dynamischen Übergänge des Bewusstseinsverlustes oder der -wiederkehr besser reflektiert als die Einzelmodalitäten.

3. Das Elektroenzephalogramm (EEG) und seine Verarbeitung

3.1 Historisches zum EEG

Der Engländer Richard Caton konnte bereits 1875 an Kaninchenhirnen elektrische Potenzialdifferenzen nachweisen und erklärte ihren Ursprung mit biologischen Prozessen. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde durch Hans Berger das erste Elektroenzephalogramm (EEG) beim Menschen aufgezeichnet (Berger H., 1929).

Bereits kurz danach wurde die Wirkung von Anästhetika auf die Hirnstromkurven untersucht (Berger H., 1929; Gibbs F.A., 1937).

Die Domäne des EEG ist nach wie vor die Diagnose und Verlaufskontrolle der Epilepsie. Desweiteren ist es Bestandteil des Protokolls zur Feststellung des Hirntodes und ein wichtiges Werkzeug in der Schlafmedizin.

Zur Kontrolle und Steuerung der Narkose konnte das EEG und dessen prozessierte Analyse erst Ende des 20. Jahrhunderts mit Aufkommen leistungsstarker und kleiner Computer zum Einsatz kommen.

Mittlerweile existiert eine Vielzahl kommerziell erhältlicher Monitore zur Überwachung der Narkosetiefe, welche das prozessierte EEG oder akustisch evozierte Potenziale (AEP) benutzen.

3.2 Entstehung des EEG

Das EEG stellt Summenpotenziale kortikalen Ursprungs dar. Diese entstehen durch Änderungen des Membranpotenzials an den Synapsen und konsekutiven postsynaptischen Potenzialen bei Aktivierung durch lokale Transmitterwirkung.

Dabei wirken die senkrecht zur Kortexoberfläche angeordneten großen Pyramidenzellen als Dipole (siehe dazu Abb. 2). Die Summe dieser elektrischen Dipole ist als kortikales Feldpotenzial an der Kopfoberfläche als EEG ableitbar. Die Entstehung dieser Feldpotenziale wird durch tieferliegende Strukturen moduliert.

Eine direkte Ableitung aus basalen Hirnstrukturen ist nur durch Mittelung „synchronisierter“ Signale möglich, wie z. B. bei den evozierten Potenzialen.

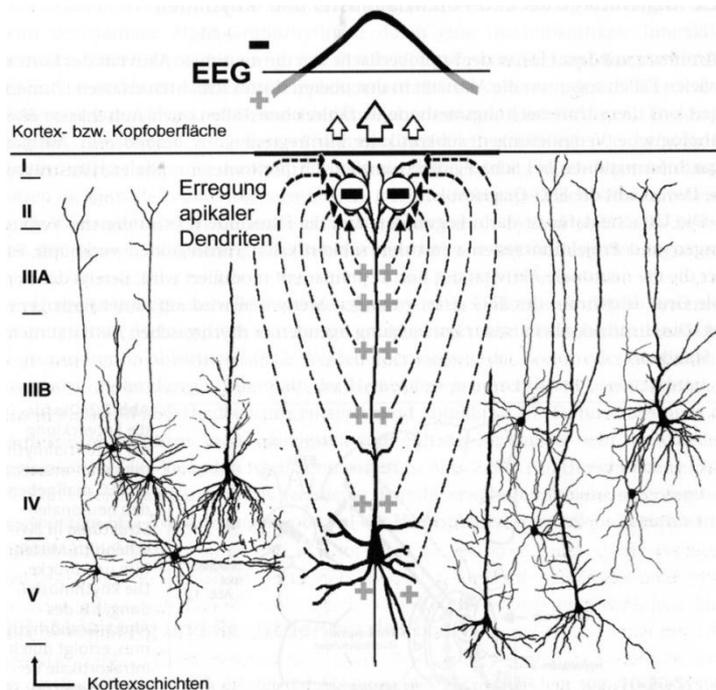


Abb. 2: Abbildung aus (Wilhelm W., 2006), Entstehung des EEG als Summenpotenzial der elektrischen Dipole der kortikalen Pyramidenzellen

3.3 Aufzeichnung des EEG

Die Aufzeichnung des EEG geschieht üblicherweise durch die Montage von Elektroden im 10-20 System an 19 Punkten der Kopfoberfläche. Anhand bestimmter anatomischer Landmarken werden die Elektrodenpositionen in relativen Abständen von 10 bzw. 20 Prozent befestigt (siehe dazu Abb. 3).

Für die Anwendung zum Narkosetiefenmonitoring erfolgt bei kommerziell erhältlichen Monitoren meist eine einfachere Ableitung über drei Elektroden von der Stirn des Patienten, wobei die zentrale Elektrode als Referenzelektrode für die beiden lateralen dient. (Eine Ausnahme ist, unter anderem, der BIS Quattro, der mittels vier Elektroden eine bihemisphärische Ableitung ermöglicht.)

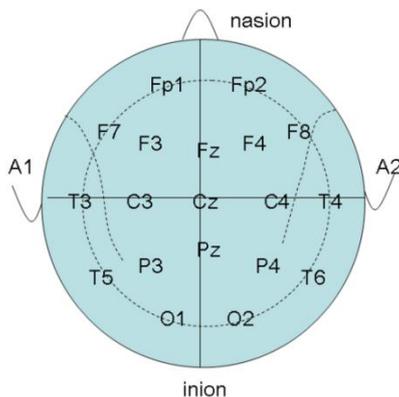


Abb. 3: Elektrodenpositionen im 10-20 System
(Abbildung aus <http://de.wikipedia.org/wiki/10-20-System>)

Das EEG ist ein Signal geringer Stärke, mit Amplituden im Bereich von 5-300 μV , wobei bei etwa 7-9% der Menschen ein sogenanntes „Niederspannungs-EEG“ vorliegt mit Amplituden um die 10 μV (Wilhelm W., 2006).

Dies bedingt, dass zur Aufzeichnung des EEG Verstärker (Differenzverstärker) und Filter (Hoch, Tiefpassfilter, Notchfilter) eingesetzt werden müssen.

Bis heute erhalten hat sich die (willkürliche) Aufteilung des EEG-Signals in Komponenten unterschiedlicher Frequenzbänder (Schmidt G.N., 2008):

- δ (Delta) – Band: 0.5 Hz bis 4 Hz
- θ (Theta) – Band: 4 Hz bis 8 Hz
- α (Alpha) – Band: 8 Hz bis 12 Hz
- β (Beta) – Band: 12 Hz bis 30 Hz
- γ (Gamma) – Band: über 30 Hz

Das EEG als bioelektrisches Signal weist viele Merkmale eines nicht-linearen Verhaltens auf. Folglich erscheint es gerechtfertigt, das EEG nicht als Summation unterschiedlicher Sinusschwingungen anzusehen, sondern als chaotisches Muster (Elbert T., 1994; Pritchard W.S., 1992).

3.4 Artefakte

Artefakte sind in diesem Kontext Signale, deren Ursprungsort nicht das Gehirn ist (Zschocke S., 2002). Es kann, je nach Ursprung der Störung, zwischen patientenbezogenen und technischen Artefakten unterschieden werden. Zu erstgenannten zählen zum Beispiel Augenbewegungen, Pulsschläge (bei Elektroden-

applikation direkt über einem Blutgefäß), EKG, Muskelaktivität (EMG, Shivering), zu den letztgenannten zählen Wechselstromartefakte und, besonders in der operativen Medizin, Artefakte durch Elektrokauter.

3.5 Parameter der EEG-Analyse

Für eine automatisierte Auswertung des EEG zum Zwecke der Messung der hypnotischen Komponente der Anästhesie werden die im Folgenden kurz dargestellten Algorithmen verwendet. Sie haben zum Ziel, die hochkomplexen EEG-Signale auf einen Indexwert zu reduzieren, der mit dem Bewusstseinszustand des Patienten korreliert (Jordan D., 2008).

Der Vollständigkeit halber wird kurz die Fourier Transformation besprochen, da spektrale Parameter Gegenstand der klassischen EEG-Analyse sind und in den meisten Anwendungsbereichen, insbesondere im EEG-Monitoring, integriert sind. Auf die Entropie wird genauer eingegangen, da sie die Grundlage der in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen ist.

3.5.1 (Fast) Fourier Transformation

Die **Fourier Transformation (FT)** ist die Grundlage der spektralen, das heißt frequenzbezogenen Analyse des EEG.

Hierbei wird davon ausgegangen, dass das Signal aus mehreren sich überlagernden Sinus- und Kosinusschwingungen unterschiedlicher Frequenzen und Amplituden besteht, in die es zerlegt werden kann (Priestley M.B., 1981). Ergebnis der FT ist das sogenannte Leistungsspektrum, auch Powerspektrum genannt. Vereinfacht gesagt zeigt es den Anteil der unterschiedlichen Frequenzbänder am EEG-Signal.

Es gibt schnelle Algorithmen, wie die Fast FT (FFT), die es ermöglichen, unter bestimmten Voraussetzungen an das EEG-Signal das Powerspektrum mit einem wesentlich geringeren Rechenaufwand zu generieren, als dies mit der ursprünglichen mathematischen Definition der FT möglich ist.

Die FFT wird beispielsweise genutzt, um Einzelparameter des BIS oder des Entropy Modules zu berechnen (siehe Abschnitte 3.5.2 bis 3.5.4).

3.5.2 Frequenzparameter

1980 wurde von Schwilden die **Medianfrequenz (MF oder SEF50)** eingeführt (Schwilden H., 1980). Das ist diejenige Frequenz (in Hz) des Powerspektrums, oberhalb und unterhalb derer 50% der elektrischen Aktivität liegen (Wilhelm W., 2006). Die MF sinkt mit steigender Anästhetikawirkung, was durch die Zunahme niedrigfrequenter Signalanteile mit hoher Amplitude erklärt wird.

Die Limitationen der MF sind zum einen ihr sogenanntes biphasisches Muster, d.h. dass bei Narkoseinduktion, zum Beispiel mit Propofol, zunächst ein Anstieg der MF beobachtet wird (Kuizenga K., 2001), zum anderen lassen sich substanzspezifische Effekte nicht ausschließen. So zeigen zum Beispiel Opiate eine Verschiebung des Spektrums in den δ -Bereich, ohne dass sie substantielle hypnotische Effekte haben (Jordan D., 2007).

Eine Verbesserung der MF und der SEF95 (die Frequenz, unterhalb derer 95% der Gesamtaktivität liegen) stellt die Weighted Median Spectral Frequency (WSMF) dar, die durch eine Dämpfung hoher spektraler Amplituden und einem Ausschluss tiefer EEG-Frequenzen unterhalb 8 Hz zu einem robusteren Verhalten gegenüber Amplitudenverzerrungen und tieffrequenten Bewegungsartefakten führen soll (Jordan D., 2007). Zudem führt der Ausschluss von Frequenzen oberhalb 30 Hz zu einer Verminderung des EMG-Einflusses in der Analyse.

3.5.3 BIS-Index

Wie eingangs erwähnt, stellt der BIS-Monitor sowohl das erste kommerziell verfügbare als auch das am besten evaluierte System zur Messung der hypnotischen Komponente der Allgemeinanästhesie dar.

Anders als die bisher erwähnten Monoparameter bedient sich der BIS verschiedener Subparameter, welche in einem proprietärem Algorithmus verarbeitet werden und den Indexwert generieren.

Diese Parameter sind frequenzbasierte Komponenten aus dem Powerspektrum, wie die SEF95, aber auch Spektralparameter höherer Ordnung (Bispektrum, welches Phasen- und Amplitudenbeziehungen zwischen Frequenzpaaren berücksichtigt) sowie die Detektion von Burst-Suppression Mustern. Die Gewichtung der einzelnen Subparameter, welche letztlich den Index generieren, ist unbekannt (Rampil I.J., 1998). Durch das Bispektrum sollen Charakteristika der kortikalen Dynamik in die Indexwerte und somit in die Beurteilung des Bewusstseinszustandes einfließen, indem angenommen wird, dass Bewusstlosigkeit im Vergleich zu Wachheit zu einem „synchroneren“ EEG führt.

3.5.4 Entropie

Der Begriff Entropie stammt aus der Thermodynamik und wurde 1865 durch den Physiker Clausius eingeführt. Er beschreibt den Verteilungszustand der Moleküle in einem System (nach Boltzmann). Der Entropiebegriff in der Informationstheorie geht auf Shannon zurück. Hier beschreibt er die Häufigkeitsverteilung binärer Informationspakete einer Nachricht und reflektiert damit die Größe des „Nachrichtengehaltes“ (Shannon C.E., 1948; Wilhelm W., 2006). Der Vorteil der Entropie gegenüber einer Vielzahl weiterer nichtlinearer Methoden der Signalanalyse ist, dass sie wenig Forderungen an die zugrundeliegende erzeugende Dynamik des Systems voraussetzt.

Entropie ist als **State Entropy (SE)** und **Response Entropy (RE)** im kommerziell erhältlichen Entropy Modul der Firma Datex Ohmeda (jetzt GE Healthcare) implementiert. Hier wird die klassische Shannonentropie auf das Frequenzspektrum angewendet und reflektiert die Häufigkeitsverteilung der spektralen Leistung. Dabei ist der Indikator hoch, wenn alle Frequenzen gleichmäßig vertreten sind bzw. niedrig, wenn sich das Spektrum auf eine geringe Bandweite konzentriert (minimal im Falle einer einzelnen Frequenz). Der Monitor gibt die beiden Entropien als getrennte Werte aus. Die State Entropy berechnet sich aus dem Frequenzspektrum von 0,8-32 Hz, was weitgehend myogene Aktivität für die Indexgenerierung ausschließt. Die Response Entropy nimmt als Grundlage der Berechnung Frequenzen von 0,8-47 Hz und ist somit beeinflusst von EMG.

Die von Pincus 1991 vorgestellte **Approximate Entropie (ApEn)** (Bruhn J., 2000; Bruhn J., 2000; Pincus S.M., 1991) und die **Permutationsentropie (PeEn)** (Jordan D., 2008) werden ohne Umweg über das Frequenzspektrum direkt aus dem EEG als Zeitreihe von Spannungswerten berechnet. Anhand klinischer EEG-Daten konnte gezeigt werden, dass ApEn und PeEn Anästhetikawirkungen abbilden, wobei die ApEn eher ein monotones Verhalten in tieferen Narkosestadien aufweist, PeEn hingegen eine zuverlässige Unterscheidung der Zustände „Wachheit“ und „Bewusstlosigkeit“ ermöglicht. Im Vergleich zu den im Abschnitt 3.5.2 aufgeführten frequenzbasierten EEG-Parametern zeichnet sich die PeEn durch einen sehr geringen biphasischen Verlauf aus. Ein weiterer Vorteil der PeEn ist, dass sie relativ wenige Ansprüche an die Signalqualität stellt. So können auch kurze und „verrauschte“ EEG-Abschnitte bearbeitet werden.

Im Kontext dieser Arbeit, d.h. zur Unterscheidung von Wachheit und Bewusstlosigkeit am dynamischen Übergang zwischen beiden Zuständen, wird zunächst PeEn verwendet, die hier methodisch kurz eingeführt werden soll.

Die PeEn wurde im Jahr 2002 von Bandt und Pompe eingeführt (Bandt C., 2002) und ist ein Maß für die Komplexität eines Signals. Im Gegensatz zu anderen

Komplexitätsmaßen muss dabei das Signal nicht von einem niedrigdimensionalen System erzeugt worden sein. Für die Anwendung auf hochdimensionale EEG-Signale ist dies ein wichtiger Vorteil. In vielen Fällen werden zudem EEG-Signale durch Artefakte unterschiedlicher Herkunft überlagert, wodurch der Bedarf nach „robusten“ EEG-Parametern für das Narkosemonitoring entsteht.

Ausgangspunkt der Berechnung der Permutationsentropie ist eine Ordnungsrelation auf der Menge der reellwertigen Vektoren der Länge m , die auf natürliche Weise eine Permutationsgruppe definiert. Für alle in einem EEG-Signalabschnitt vorhandenen Teilvektoren der Länge m (Dimension) werden die Rangordnungen ihrer Komponenten bestimmt. Die Permutationsentropie berechnet die Entropie der Häufigkeitsverteilung der dadurch entstandenen Permutationen und quantifiziert auf diese Weise das Monotonieverhalten benachbarter Signalamplituden.

Für die Ordnung der Permutationen wurde hier $m=3$ gesetzt, wobei der Parameter innerhalb bestimmter Grenzen keine große Abhängigkeit von der Wahl der Dimension zeigt.

Abb. 4 zeigt ein Beispiel für die Berechnung der Permutationsentropie:

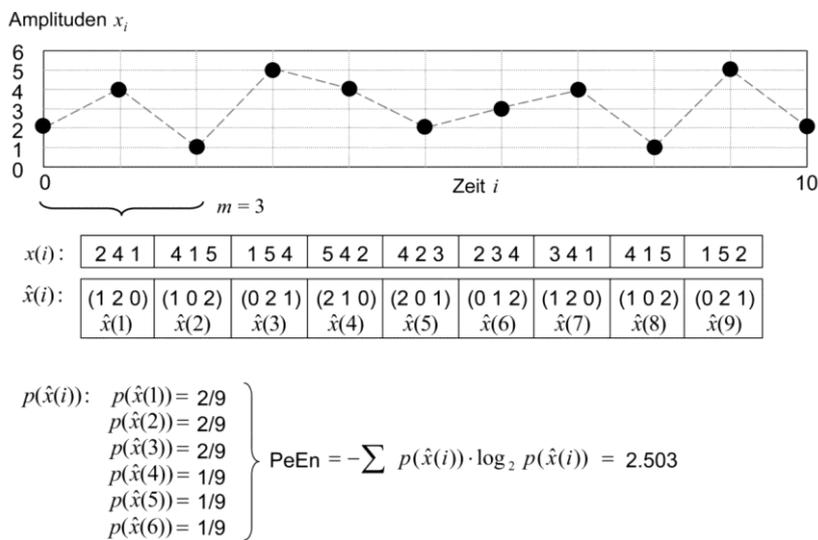


Abb. 4: Beispiel für die Berechnung der Permutationsentropie an einem exemplarischen EEG-Signal

Im exemplarischen EEG-Signal wird die Berechnung der PeEn mit einer Dimension $m=3$ beispielhaft erläutert. Es werden die diskreten Amplitudenwerte für den Teilvektor der Länge $m=3$ nach ihrer Größe bezeichnet (der kleinste Wert erhält 0, der zweitgrößte 1 und der größte 2). So erhält man die erste Permutation $\hat{x}(1)=(1 2 0)$. Dann wird das Fenster um den Versatz $\tau=1$ verschoben und die Berechnung erneut durchgeführt, was zur zweiten Permutation $\hat{x}(2) = (1 0 2)$ führt und so fort. Anschließend wird die Häufigkeitsverteilung

der Permutationen bestimmt, z.B. kommt $\hat{x}(1)=(1\ 2\ 0)$ insgesamt zweimal vor. Schließlich erhält man die Permutationsentropie als Shannonentropie der Häufigkeitsverteilung der Permutationen.

Die verwendeten EEG-Signale werden bei 30 Hz tiefpassgefiltert, wodurch das überlagerte, hochfrequente EMG von der Signalanalyse weitgehend ausgeschlossen wird. Die Permutationsentropie soll auf diese Weise möglichst nur die Eigenschaften des EEG nutzen und nicht Wachheit mit Muskelaktivität assoziieren können. Dies ist für einen EEG-Parameter, der intraoperative Wachheit erkennen soll, eine wichtige, aber einschränkende Voraussetzung, die in den meisten kommerziell erhältlichen EEG-Narkosemonitoren vernachlässigt wird (Ausnahme ist hier das M-Entropy-Modul, welches zwei verschiedene Frequenzbereiche zur Berechnung heranzieht und getrennte Indizes ausgibt, wobei die SE im Frequenzbereich von 0,8 bis 32 Hz arbeitet und die RE im Bereich von 0,8 bis 47 Hz).

Die in der Fragestellung (siehe Abschnitt 2) aufgeführte Vermutung, dass ein medikamentös induzierter Wechsel des Bewusstseinszustandes durch Veränderungen frontoparietaler Netzwerkkommunikation hervorgerufen wird, soll mit Hilfe eines Ansatzes für die EEG-Analyse untersucht werden, bei welchem kausale Interaktionen zwischen zwei EEG-Ableitungen quantifiziert werden. Dazu wurde die **Symbolische Transferentropie (STEn)** verwendet.

Die STEn wurde im Jahr 2008 von Staniek und Lehnertz eingeführt (Staniek M., 2008) und ist ein Maß des gerichteten Informationstransfers zwischen zwei Zeitreihen x und y , die von den dynamischen Systemen X und Y generiert werden. Auf der Basis einer allgemeinen Markov-Eigenschaft (also der Tatsache, dass durch die Kenntnis einer begrenzten Vorgeschichte des Prozesses eine ebenso gute Vorhersage getroffen werden kann wie durch die Kenntnis des gesamten Prozesses) wird beurteilt, ob sich eine aktuelle Sequenz der einen Zeitreihe x aus der Vergangenheit festgelegter Tiefe der anderen Zeitreihe y erklären lässt. Die Berücksichtigung einer symbolischen Sprache (Amplitudenordnungen der Zeitreihen) ermöglicht es, wie bei der PeEn, eine robuste Analyse zu erreichen und zudem Zeitreihen mit einer geringen Anzahl von Datenpunkten zu analysieren.

Beispielhaft wird dies in Abb. 5 dargestellt:

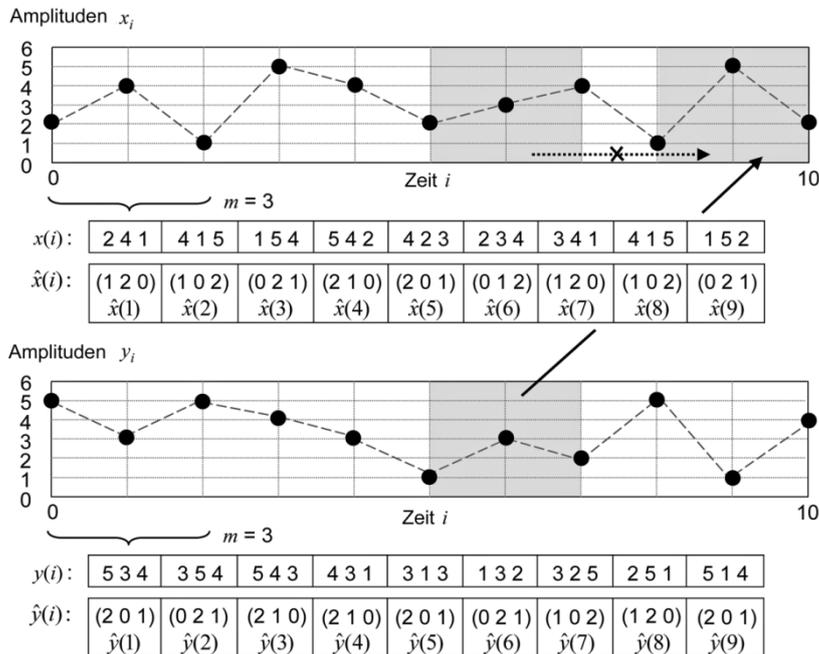


Abb. 5: Beispielhafte Berechnung der Symbolischen Transferentropie

An diesen exemplarischen EEG-Signalen soll die Berechnung der symbolischen Transferentropie veranschaulicht werden. Wichtig ist zunächst, dass hier nicht ein Signal, sondern zwei zeitgleich aus unterschiedlichen Ableitungen gewonnene Signale analysiert werden, von denen das eine wiederum vom anderen in gewissem Maße abhängt.

Zunächst werden, ähnlich wie bei der Permutationsentropie, Permutationen mit Rangordnungen gebildet (\hat{x}_i und \hat{y}_i). Dann wird die Wahrscheinlichkeit berechnet, mit der die aktuelle Sequenz, einen zeitlichen Versatz von δ (im Beispiel $\delta=3$) berücksichtigend, mit Hilfe vorangehender Sequenzen (hier bei $t=9$: $\hat{y} = (9 - \delta) = \hat{y}(6)$ prädiziert, ohne Information von $\hat{x}(6)$). Um bei diesem Zahlenbeispiel zu bleiben, kann die Permutation $\hat{y}(6)$ (0 2 1) die Permutation $\hat{x}(9)$ (0 2 1) voraussagen, ohne dass dies aus $\hat{x}(6)$ (0 1 2) hervorgeht.

4. Intravenöse Anästhesie

Die Verabreichung von Anästhetika war nach der Durchführung der ersten Ethernarkose am 16.10.1846 durch William Thomas Green Morton lange Zeit nur inhalativ möglich. Dies änderte sich erst in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts, als durch Hellmut Weese Hexobarbital (Evipan) eingeführt wurde. Die intravenöse Induktion der Narkose revolutionierte die Anästhesie.

Ein weiterer wichtiger Schritt für die intravenöse Anästhesie war die Einführung des Etomidat (1972 in Europa, 1983 in den USA) sowie des Propofol (1988 in Deutschland, 1989 in den USA).

Im Folgenden werden kurz die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Aspekte des Propofol sowie die Indikationen und Kontraindikationen für seine Anwendung angerissen.

4.1 Propofol – Pharmakokinetik und -dynamik

Propofol (2,6-Diisopropylphenol) ist eine farblose bis sehr hellgelbe, klare, in Wasser nicht lösliche Flüssigkeit. Es muss daher in einer 1- oder 2%igen Ö/W Emulsion vorliegen.

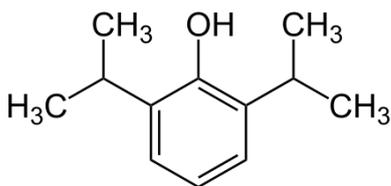


Abb. 6: Strukturformel von Propofol

Wirkungen und Nebenwirkungen (Striebel H.W., 2003)

Durch seine negativ inotrope Wirkung und die Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes senkt Propofol dosisabhängig den arteriellen Blutdruck und das vermindert das Herzminutenvolumen. Dies ist besonders ausgeprägt bei geriatrischen Patienten, bei kardiovaskulär Erkrankten und bei Vorliegen einer Hypovolämie.

Propofol wirkt deutlich atemdepressiv und bereits die Einleitungs-dosis von 2mg/kg KG führt normalerweise zu einer Apnoe. Es dämpft die Atemwegsreflexe und kann eine neuronal vermittelte Bronchokonstriktion durchbrechen. Es hat allerdings kaum direkte Effekte auf die Bronchialmuskulatur.

Die Injektion einer Induktionsdosis Propofol (1,5-2,5 mg/kg KG) führt meist innerhalb von 30 bis 40 Sekunden zu einer etwa 5-8 Minuten andauernden Bewusstlosigkeit. Propofol senkt den zerebralen Sauerstoffverbrauch (CMRO₂) und die zerebrale Durchblutung. Zerebrale Krampfanfälle können mit Propofol durchbrochen werden. Es gibt allerdings auch Fallberichte über Krampfanfälle nach Propofolgabe (Inzidenz 1:50000).

Propofolanästhesien zeichnen sich durch ein angenehmes Aufwachen mit sehr geringer Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) aus. Propofol selbst besitzt antiemetische Eigenschaften.

4.2 Differentialindikation für intravenöse Anästhesie

4.2.1 Vorteile der intravenösen Anästhesie

Die total intravenöse Anästhesie (TIVA) hat deutliche Vorteile, wenn kein geeignetes Narkosegasabsaugsystem zur Verfügung steht, ein einfacher Respirator verwendet wird (offenes System), patientenspezifische Risikofaktoren vorliegen (PONV, hepatische Porphyrie, Disposition zur Malignen Hyperthermie (MH), hier zwingende Indikation zur intravenösen Anästhesie, da die inhalativen Anästhetika Triggersubstanzen der MH darstellen), bei Eingriffen an der Lunge (minimale Beeinflussung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion) oder den oberen Atemwegen (Tracheoskopie, Jet-Ventilation) und in der Neurochirurgie (geringere Beeinflussung des elektrophysiologischen Monitorings, keine Hirndrucksteigerung) (Smith I., 1994).

4.2.2 Nachteile der intravenösen Anästhesie

Die Nachteile der TIVA sind die verfahrensimmanente potenziell erhöhte Inzidenz für Awareness (da keine direkte Messung der Anästhetikakonzentration erfolgt), die höheren Kosten und die Möglichkeit der allergischen Reaktion bei vorbestehender Sensibilisierung (Sojaallergie).

4.3 Target controlled Infusion (TCI)

Ein Hindernis für den Einsatz von intravenösen Anästhetika ist die Schwierigkeit, eine Zielkonzentration mittels manueller Dosierung zu erreichen, da es (zur Zeit) noch unmöglich ist, die Plasmakonzentration des intravenös verabreichten Pharmakons einfach und zeitnah zu messen.

Im Gegensatz dazu ist bei den inhalativen Anästhetika die endexpiratorische Konzentration als ein Maß für die Konzentration im arteriellen Blut messbar.

Bei einer „Target controlled Infusion“ gibt der Benutzer einen Zielwert für die Konzentration in einem Körperkompartiment vor, und die Spritzenpumpe errechnet die zu jedem Zeitpunkt benötigte Laufrate anhand von bestimmten hinterlegten pharmakokinetischen Modellen.

Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die klinisch gebräuchlichen pharmakokinetischen Modelle für Propofol bei Erwachsenen gegeben.

4.3.1 Entwicklung des Konzeptes

Krüger-Thiemer beschrieb 1968 Möglichkeiten zum Erreichen und Aufrechterhalten eines Gleichgewichts von intravenös verabreichten Substanzen in einem Zwei-Kompartiment-Modell (Krüger-Thiemer E., 1968). Hierbei werden stabile Plasmakonzentrationen dadurch erreicht, dass zunächst ein Bolus zur Sättigung des initialen Verteilungsvolumens verabreicht wird. Dann startet eine Infusion, welche die Clearance (also die Entfernung der Substanz aus dem Körper) ausgleicht und eine zweite Infusion, welche die Verluste durch Umverteilung kompensiert. Schwilden entwickelte dieses Konzept weiter und stellte das erste klinisch anwendbare TCI-System her (CATIA, Computer-assisted total intravenous anaesthesia system) (Schwilden H., 1981).

Das zugrunde liegende Konzept wurde BET (Bolus, Elimination, Transfer) genannt und besagt, dass zur Aufrechterhaltung einer bestimmten Plasmakonzentration in einem Zweikompartimentenmodell neben einer initialen Bolusgabe zwei Infusionen unterschiedlicher Laufraten nötig sind, eine zum Ausgleich der (konstanten) Eliminationsrate und eine zweite, sich exponentiell verlangsamende, zum Ausgleich der Umverteilung.

Viele Arbeitsgruppen stellten unterschiedliche Systeme zur computergesteuerten intravenösen Applikation von Anästhetika vor. Der Begriff der Target controlled Infusion (TCI) wurde 1992 von Kenny (Kenny G.N., 1992) zuerst verwendet und als Konsens für die Bezeichnung computerassistierter Applikationssysteme vorgeschlagen (Glass P.S., 1997). Die Notwendigkeit, dem klinisch tätigen

Anästhesisten ein Werkzeug zur Verfügung zu stellen, um die Zielkonzentration eines intravenösen Anästhetikums beim Patienten zu erreichen und zu halten, ergibt sich aufgrund der praktisch nahezu unmöglichen manuellen Titration. Bei einer „TCI-Narkose“ führt ein Computer die eingangs erläuterten pharmakokinetischen Berechnungen durch und erlaubt so nach Eingabe einiger Patientendaten die Medikamentenkonzentration im Plasma (oder am Wirkort) direkt anzusteuern.

Das erste kommerziell erhältliche System war der Diprifusor®, der von 1996 an von verschiedenen Herstellern vertrieben wurde (Glen J.B., 1998).

4.3.2 Verschiedene Modelle zur Berechnung der Effektsite- oder Plasmakonzentration

Für die intravenösen Anästhetika existieren unterschiedliche pharmakokinetische Modelle. Im Folgenden werden die klinisch gebräuchlichen Modelle für Propofol dargestellt.

4.3.2.1 Marsh-Modell

Das Marsh-Modell (Marsh B., 1991) stellt eine Modifikation des 1987 von Gepts (Gepts E., 1987) publizierten Modells dar. Das zentrale Kompartiment V_1 und die peripheren Kompartimente V_2 und V_3 sind eine lineare Funktion des Patientengewichts. Die Größe des zentralen Kompartimentes ist ohne Angabe von Gründen im Vergleich zum Gepts-Modell auf 0,228 l/kg reduziert. Das Alter geht nicht in die Berechnung ein. Es wurde zunächst mit einer k_{e0} von $0,26 \text{ min}^{-1}$ für das pharmakodynamische Modell gearbeitet. Die Grundlage für diese k_{e0} wurde nicht publiziert. Struys et al. veröffentlichten eine k_{e0} von $1,2 \text{ min}^{-1}$, welche den klinischen Verlauf exakter beschrieb (Struys M.M., 2000). Die Kombination aus dem Marsh-Modell und der k_{e0} von Struys wird auch als modifiziertes Marsh-Modell bezeichnet (Absalom A.R., 2009) und ist die Grundlage für das Base Primea TCI System. Die resultierende Time to peak effect (TTPE) im modifizierten Marsh-Modell ist 1,6 min und 4,5 min für das Marsh Modell.

Die Eliminationskonstanten sind unabhängig von Gewicht, Alter und Geschlecht des Patienten. Dies impliziert, dass nach der Applikation einer Bolusdosis von Propofol die prädiktierte Plasma- und Effektsitekonzentration umgekehrt proportional zum Gewicht des Patienten ist, die Elimination erfolgt unabhängig davon.

4.3.2.2 Schnider-Modell

Im Schnider-Modell (Schnider T.W., 1998) sind die Größen von V_1 und V_3 festgelegt. Das Alter geht in die Berechnung von V_2 , K_{12} und k_{21} ein. Gewicht, Größe und LBM (lean body mass) gehen als Variablen bei der Berechnung von K_{10} ein. Eine Bolusgabe resultiert im Schnider-Modell in einer Plasma- und Effektsitekonzentration unabhängig von Patientenfaktoren. Die Elimination wiederum wird durch Alter, Größe und Gewicht des Patienten beeinflusst. Die resultierende TTPE ist 1,69 min bei einer k_{e0} von $0,456 \text{ min}^{-1}$.

5. AEP/LA Studie

5.1 Studienaufbau

Die Studie ist als unverblindete Probandenstudie aufgebaut. Die Messungen wurden nach Zustimmung der Ethikkommission der TU München und Vorliegen einer schriftlichen Einwilligung nach ausführlicher Aufklärung an 15 Probanden durchgeführt. Nach Messung einer „Baseline“ wurde Propofol mittels einer TCI-Pumpe nach dem modifizierten Marsh-Modell appliziert, bis es zu einem Verlust der Reaktion auf Ansprache kam. Dieser Grad der Narkose entspricht einer leichten Sedierung, wie sie in etwa bei diagnostischen oder minimal invasiven und schmerzhaften therapeutischen Prozeduren benutzt wird (Endoskopien, Röntgenuntersuchungen). Die Effektsitekonzentration zur Zeit des Bewusstseinsverlustes wurde über 15 Minuten erhalten, bis die Propofolinfusion gestoppt wurde, das heißt die Targetkonzentration auf 0 µg/ml eingestellt wurde. Nach Wiedererlangen der Reaktion auf Ansprache wurde noch für weitere 5 Minuten EEG gemessen.

5.2 Einschlusskriterien/Ausschlusskriterien

Um einen für die Probanden maximal sicheren Ablauf der Studie zu gewährleisten und nicht untersuchte Effekte auf das EEG möglichst auszuschließen, wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien gewählt:

Einschlusskriterien

- Alter 18-35 Jahre
- ASA I
- schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie liegt vor
- männliches Geschlecht

Ausschlusskriterien

- Unverträglichkeiten/Kontraindikation gegen die verwendeten Medikamente
- Einnahme zentralnervös wirksamer Substanzen
- allergische Diathese
- Schwerhörigkeit
- neurologische oder psychiatrische Grunderkrankung

5.3 Untersuchungsablauf

Die Messungen erfolgten unter Laborbedingungen an einem vollständig ausgerüsteten Anästhesie-Arbeitsplatz in einem abgedunkelten Raum, um Störungen und Artefakte durch Lärm und hochfrequente Signale auf ein Minimum zu reduzieren (z.B. 50-Hz-Signale, ausgehend von technischen Geräten, wie sie im OP Bereich zu finden sind).

Zu Beginn des Versuches wurde den Probanden eine Venenverweilkanüle in den rechten Unterarm gelegt. Darüber wurden eine Ringerlactatlösung sowie die Propofolinfusion (Propofol 10 mg/ml) angeschlossen. Den Probanden wurde Sauerstoff über eine Nasensonde verabreicht (3 l/min). Anschließend wurde das nichtinvasive Monitoring mit einem Datex AS/3 Monitor (Datex-Ohmeda Division Instrumentarium Corp., Helsinki, Finnland) etabliert und die EEG-Haube aufgesetzt. Es wurden folgende Vitalparameter gemessen: Nichtinvasive Blutdruckmessung (P_{sys} , P_{diast} , MAP), Herzfrequenz (EKG, Pulsoxymetrie), Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes (Pulsoxymetrie).

Dann legten sich die Probanden auf eine Liege und wurden aufgefordert, sich bei geschlossenen Augen zu entspannen, um zunächst 15 Minuten „Baseline“-EEG aufzuzeichnen.

Anschließend startete eine TCI-Propofol-Infusion (open TCI, Space Infusion Pump, BBraun Medical, Melsungen, Deutschland) mit einer Effectsitekonzentration von 1,2 $\mu\text{g/ml}$ (nach dem modifizierten Marsh-Modell). Die Target-Effectsitekonzentration wurde sukzessive erhöht (+ 0,4 $\mu\text{g/ml}$). Die Probanden wurden alle 15 sec aufgefordert, die Hand des Untersuchers zu drücken.

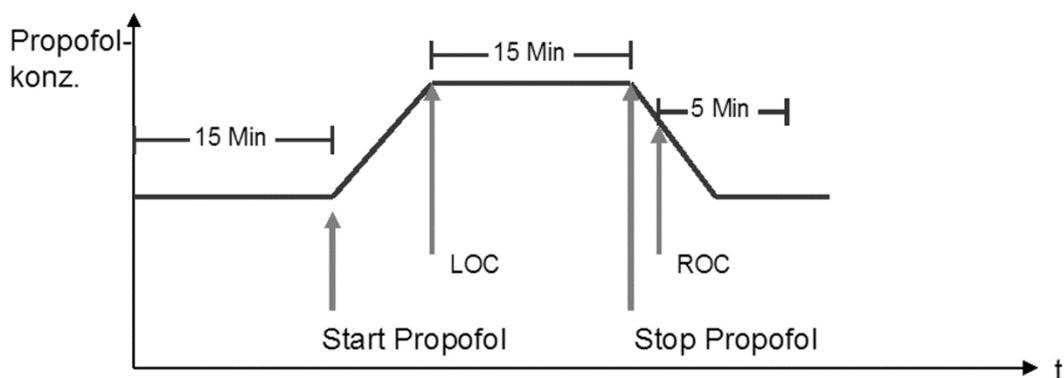


Abb. 7: Studienprotokoll

Der Bewusstseinsverlust (LOC) wird definiert als der Zeitpunkt, an dem der Proband der wiederholten Aufforderung des Untersuchers, die Hand zu drücken, nicht nachkommt. Die Propofolinfusion wurde für 15 Minuten auf dieser Effectsitekonzentration gehalten und anschließend beendet.

Als Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC) wird der Zeitpunkt definiert, an dem der Proband dem Untersucher auf Aufforderung die Hand drückt. Nach dem Zeitpunkt ROC wurde noch für weitere 5 Minuten das EEG aufgezeichnet.

Die Aufzeichnung des EEG erfolgte mittels 32-Kanal-EEG Haube (29 EEG Kanäle, 2 EOG Kanäle, 1 EKG Kanal, EASY-CAP, Brain Products, München, Deutschland) nach dem 10-20 System. Elektrodengel (GE Medical Systems, Information Technologies, Freiburg, Deutschland) wurde benutzt, um die Eingangsimpedanzen unter 5 k Ω zu halten.

Zur Vorverstärkung und Digitalisierung der EEG-Signale dienten ein Brain Amp EEG-Verstärker, sowie die Software Brain Vision Recorder (beides Brain Products GmbH, München, Deutschland). Die Abtastrate war $f_s=5$ kHz.

Die Daten (EEG Daten, Pumpendaten) wurden alle mit synchronisierter Zeitleiste zur weiteren Bearbeitung mittels des Programms NeuMonD (Stockmanns G., 2007) auf einem PC gespeichert.

5.4 Auswertungen

Die Auswertung der Daten erfolgte auf einem PC (Windows XP Professional) unter Zuhilfenahme der Programme LabView 6i (National Instrument, Austin, Texas, USA), dem Brain Vision Analyzer 2 (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) und Excel 2003 (Microsoft, Redmond, Washington, USA).

Ein Datensatz musste aufgrund fehlerhafter Aufzeichnung von der Analyse ausgeschlossen werden. Somit verblieben für die Analyse 14 Datensätze. In einem ersten Schritt wurden die klinischen Eckpunkte „Bewusstseinsverlust“ (LOC) und „Wiedererlangung des Bewusstseins“ (ROC) im Roh-EEG vermerkt.

Die Vorverarbeitung der EEG-Signale erfolgte mittels der Software Brain Vision Analyzer 2 und bestand aus dem Ausschluss von Artefakten (Amplituden >150 μ V und Signale konstanter Amplitude) sowie Independent Component Analyse (visuelle Kontrolle) zum Ausschluss von Bewegungsartefakten und EOG.

Artefaktfreie EEG-Abschnitte bis 300 Sekunden vor und nach ROC bzw. LOC wurden zur weiteren Analyse extrahiert.

5.4.1 Analyse durch den BIS

Das extrahierte EEG wurde mittels EEG-Player (Kreuzer M., 2007) dem BIS Monitor (BIS XP) vorgespielt. Um ein reibungsloses Funktionieren des Monitors zu gewährleisten und ein „Einschwingen“ auf das Signal zu ermöglichen, wurden die EEG-Abschnitte mit zwei Minuten Vorlauf abgespielt. Die vom BIS-Monitor generierten BIS-Werte wurden bis 60 Sekunden vor und nach LOC bzw. ROC zur weiteren Analyse auf einem PC gespeichert. Zur Analyse wurden nur BIS-Werte zugelassen, bei denen der SQI (Signal Qualitäts Index) über 70 war. Es mussten keine Daten aufgrund ungenügender Signalqualität von der Analyse ausgeschlossen werden.

5.4.2 Analyse mittels der Entropie (PeEn und STEn)

Für die Analyse mittels der Entropie wurden die Signale auf 200 Hz umgetastet. Für die gewählte Filterung mit einer oberen Grenzfrequenz von 30 Hz ist dies ausreichend (Nyquist-Shannon-Abtasttheorem: Die Abtastrate muss mindestens 2-mal so groß sein wie die höchste im Signal vorkommende Frequenz). Daraus resultiert ein deutlich „schlankeres“ Signal, das sich online mit geringer Rechenleistung verarbeiten lässt.

Die untere Grenzfrequenz betrug $f_{\text{gu}}=0,5$ Hz, die obere $f_{\text{go}}=30$ Hz. So wurde weitgehend ausgeschlossen, dass Signale myogenen Ursprungs Grundlage der Analyse werden. Die Berechnungen wurden an Signalabschnitten von 10 Sekunden Länge durchgeführt.

Die untersuchten Ableitungen waren für die PeEn Fp1/Fp2 und für die STEn die frontoparietalen Ableitungen (Fp1/Fp2, CP5/CP6, CP1/CP2, P7/P8, P3/P4).

Die Parameter für die Entropieberechnung waren:

- Länge des Subvektors $m=5$
- Versatz beim Verschieben der Subvektoren $\tau=1$
- Zeitlicher Versatz bei Berechnung der STEn $\delta=10$ (entspricht 50 ms)

5.4.3 Generierung des TSK (Takagi Sugeno Kang) Index

Folgende Parameter wurden in den Index integriert:

- EEG-Parameter: STEn, PeEn
- Medikamente: Effektsitekonzentration C_{eff} (Propofol)

Die Modellgenerierung des Index erfolgte auf der Basis eines *Adaptive Neuro Fuzzy Inference System* (ANFIS) (Hensel T., Stockmanns G., Jordan D., MCS-Gruppe*, 2006; Lughofer E. K.S., 2009; Takagi T., Sugeno, M., 1985), das die Eingangsmatrix zu einem Indikator mit dem Wertebereich zwischen 0 und 100 abbildet.

ANFIS beruht auf einem iterativen Optimierungsverfahren mittels Backpropagation. Logische Regeln und Gewichtungen der Eingangsdaten werden immer weiter an einem Datensatz trainiert, um dann an einem anderen Datensatz den Indikator (Unterscheidung Wachheit/Bewusstlosigkeit) optimiert zu berechnen. In Abb. 8 ist dieser Prozess schematisch dargestellt:

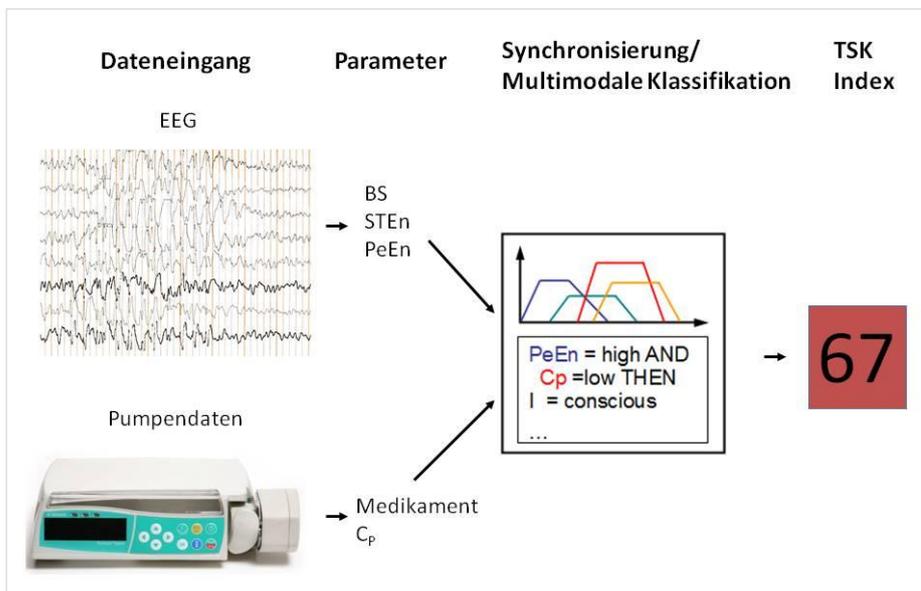


Abb. 8: Schema für die Entwicklung des TSK-Index

Es wurden 999 10-Sekunden-Abschnitte analysiert. Von diesen 999 Abschnitten wurden jeweils 2/3 für das Training und 1/3 für die Testung verwendet. Um eine Überanpassung an die Daten zu vermeiden, basieren die Ergebnisse der Trennung auf einer dreifachen Kreuzvalidierung. Dem Zustand vor LOC wurde ein Indexwert von 80 zugeordnet, dem Zeitpunkt nach LOC ein Indexwert von 60.

5.4.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte zum einen durch P_K -Analyse (PK Tool 2.0, MathLab, Beschreibung der Methode in 7.2), was bei Unterscheidung von zwei Zuständen einem Mann-Whitney-U-Test entspricht. Signifikanzen wurden durch Bootstrap-Analyse auf einem 5%-Niveau bestimmt und in den Graphiken und Tabellen mit Hilfe von Konfidenzintervallen angegeben (*: $p < 0.05$). Mittels der P_K -Analyse kann beurteilt werden, ob ein Parameter oder Index in der Lage ist, zwei Zustände zu trennen (z.B. gerade noch wach und bewusstlos), also ob er den Wechsel des Bewusstseinszustandes vor LOC bzw. ROC erkennt. Der P_K -Wert gibt an, wie gut dem Parameter die Trennung gelingt.

Es wurde insbesondere der höchste P_K -Wert mit einer Zeitdifferenz von 1 Minute um LOC bzw. ROC zwischen den einfließenden Parameterwerten betrachtet.

Des Weiteren wurden partielle Korrelationen (Bland J.M., 1995) der Parameter (Ceff, BIS, PeEn, STEn, TSK-Index) während des Verlaufs von einer Minute vor und nach LOC/ROC berechnet. Dabei wurden Korrelationskoeffizienten „R“ angegeben, die das Monotonieverhalten (nach Spearman) reflektieren, ohne subjektspezifische Effekte (ANOVA) einzubeziehen (Signifikanzniveau $p < 0,05$; R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich).

Die STEn Topographien bis eine Minute vor und nach LOC/ROC wurden mit einem Permutations-Test für multivariate Daten mittels T^2 Statistik berechnet (Karniski W., 1994) (Signifikanzniveau $p < 0,05$; R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich).

Die Korrelation zum Zeitpunkt LOC/ROC der einzelnen Parameter (Ceff, BIS, PeEn, STEn) wurde mittels eines gepaarten Wilcoxon Testes (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) berechnet (Signifikanzniveau $p < 0,05$).

6. Ergebnisse

6.1 Beschreibung des Probandenkollektivs

Es nahmen 15 männliche Probanden an der Studie teil. In Tab. 2 sind die biometrischen Daten der Probanden aufgeführt

	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Grösse (cm)	BMI (kg/m ²)
Mittelwert ± SD	25,7 (±3,1)	79,3 (±7,5)	183 (±9)	23,8 (±2,0)

Tab. 2: Biometrische Daten der Probanden, dargestellt als Mittelwerte und Standardabweichung

Aufgrund einer fehlerhaften Aufzeichnung musste ein Datensatz von der Analyse ausgeschlossen werden. Somit verblieben 14 Datensätze für die Analyse.

6.2 Effektsitekonzentrationen (C_{eff})

Die Effektsitekonzentrationen (C_{eff}) bei Bewusstseinsverlust (LOC) (siehe Abb. 9) und Wiedererlangung des Bewusstseins (ROC) (siehe Abb. 10) werden als Einzelwerte und Median dargestellt. Der P_K -Wert bezieht sich auf den Intervall unter der eckigen Klammer. Signifikante P_K -Werte ($p < 0,05$) werden durch Sternchen gekennzeichnet.

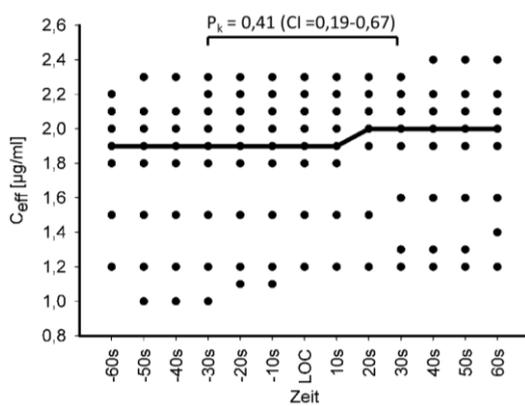


Abb. 9: Effektsitekonzentration bei LOC, der P_K von 0,41 bezieht sich auf den Zeitabschnitt ±30 Sekunden um LOC

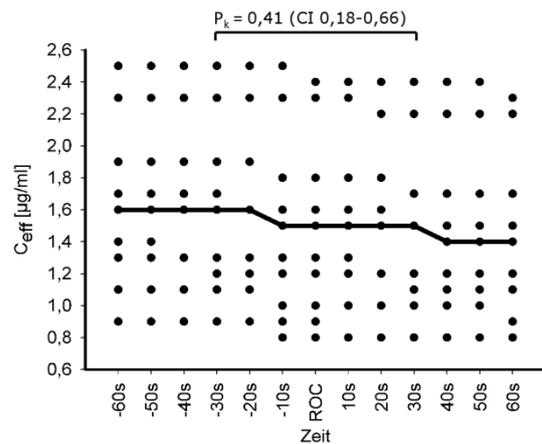


Abb. 10: Effektsitekonzentration bei ROC, der P_K von 0,41 bezieht sich auf den Zeitabschnitt ±30 Sekunden um ROC

Ergebnisse

Der P_K -Wert von 0,41 (CI = 0,19-0,67) für die Effektsitekonzentration von Propofol bei LOC und von 0,41 (CI=0,18-0,66) bei ROC, jeweils 30 s vor und 30 s nach Übergang, zeigen, dass keine signifikante Diskriminierung zwischen „Wach“ und „Bewusstlos“ bei der Transition dieser beiden Zustände auf Grundlage der Propofolkonzentration möglich ist.

In Abb. 11 und Abb. 12 sind die Verläufe bei LOC und ROC für die einzelnen Probanden dargestellt. Fehlende Graphen bedeuten, dass für diese Probanden die Pumpendaten nicht vollständig vorlagen.

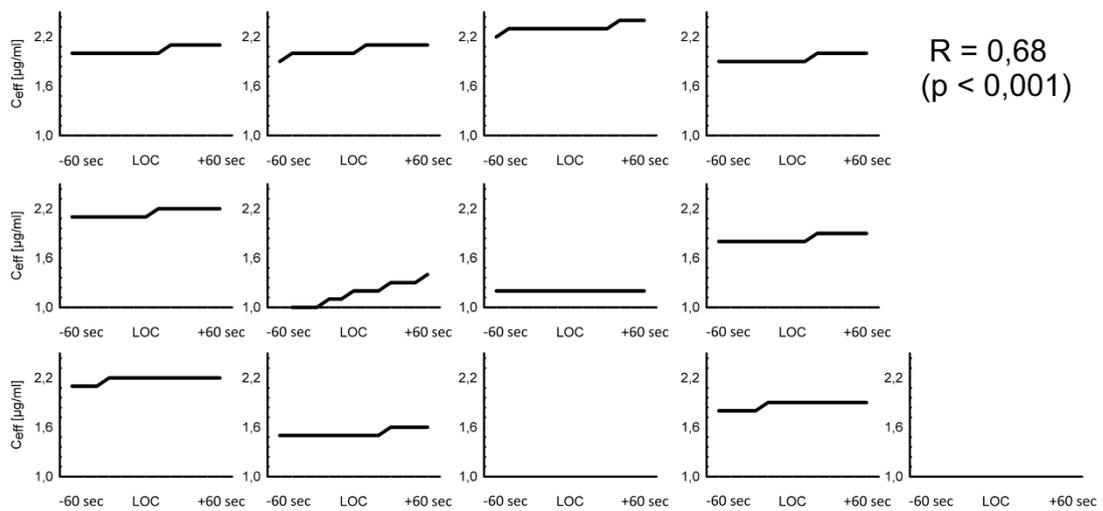


Abb. 11: Effektsitekonzentrationen bei LOC, getrennt für die einzelnen Probanden, auf der Zeitachse jeweils 60 Sekunden vor und nach LOC, fehlende Graphen bedeuten unvollständige Messungen (hier Proband #11 und #13)

Ergebnisse

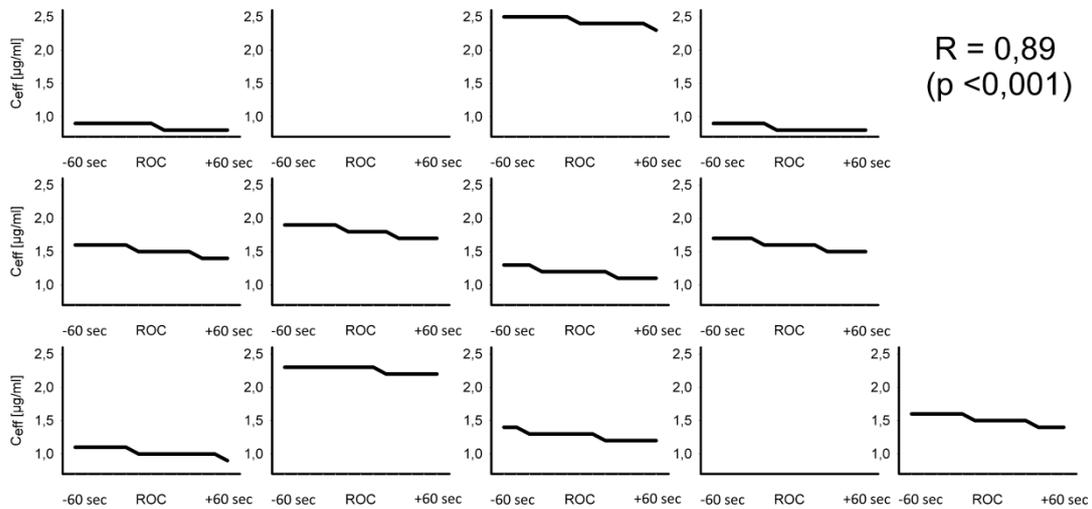


Abb. 12: Effektsitekonzentrationen bei ROC, getrennt für die einzelnen Probanden, auf der Zeitachse jeweils 60 Sekunden vor und nach ROC, fehlende Graphen bedeuten unvollständige Messungen (hier Proband #2 und #12)

Der Korrelationskoeffizient von $R=0,68$ für LOC und $R=0,89$ für ROC zeigt jeweils eine signifikante ($p<0,001$) Korrelation.

6.3 BIS

Der BIS-Index erreicht bei den Zeiten ± 30 Sekunden um LOC einen P_K von 0,61 und kann die beiden Bewusstseinszustände nicht unterscheiden ($CI= 0,36-0,79$) (siehe Abb. 13).

Bei Wiederkehr des Bewusstseins ist der maximale P_K -Wert für den BIS-Index im Zeitraum 40 Sekunden vor ROC und 20 Sekunden nach ROC signifikant mit 0,76 ($CI=0,59-0,94$) (siehe Abb. 14).

Ergebnisse

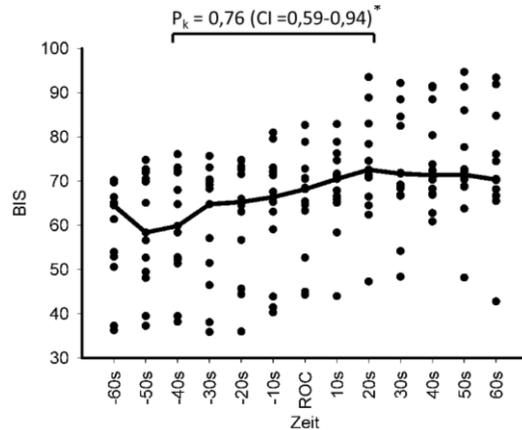
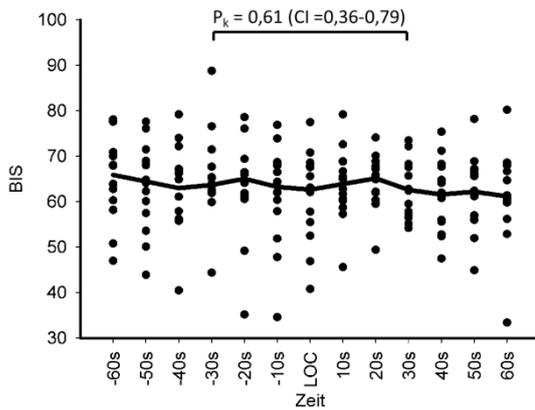


Abb. 13: BIS bei LOC, der P_k von 0,61 bezieht sich auf den Zeitabschnitt ± 30 Sekunden um LOC

Abb. 14: BIS bei ROC, der P_k von 0,76 bezieht sich auf den Zeitabschnitt 40 Sekunden vor und 20 Sekunden nach ROC

Die Verläufe für die einzelnen Probanden führen zu einem Korrelationskoeffizienten $R = -0,18$ bei LOC (siehe Abb. 15) und $R = 0,58$ bei ROC (siehe Abb. 16), welche beide eine signifikante individuelle Korrelation anzeigen.

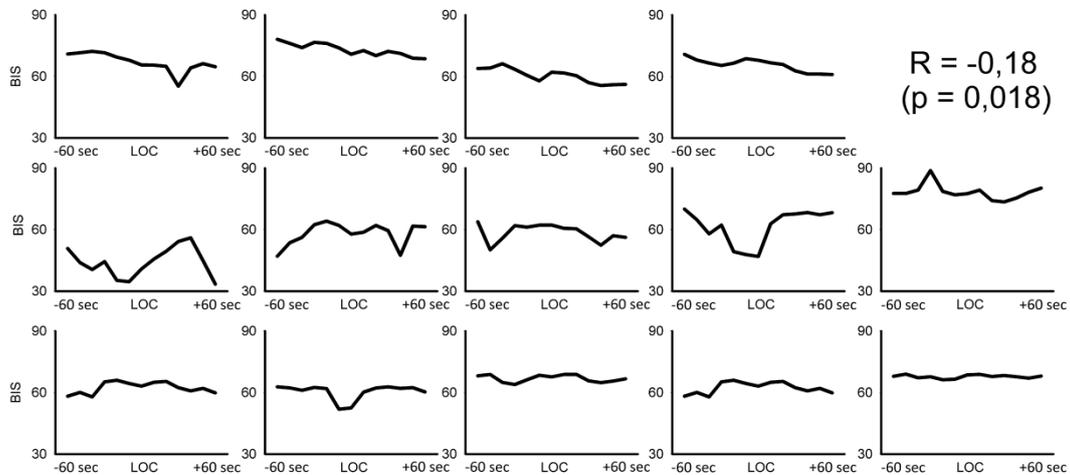


Abb. 15: BIS bei LOC, getrennt für die einzelnen Probanden, auf der Zeitachse jeweils 60 Sekunden vor und nach LOC

Ergebnisse

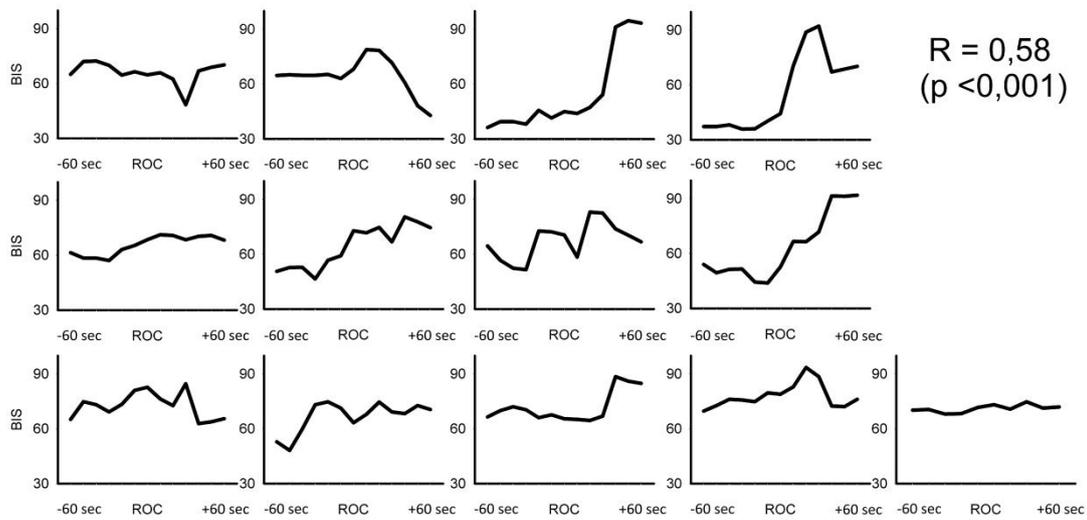


Abb. 16: BIS bei ROC, getrennt für die einzelnen Probanden, auf der Zeitachse jeweils 60 Sekunden vor und nach ROC

6.4 Permutationsentropie (PeEn)

Die PeEn zeigt bei LOC einen signifikanten P_K -Wert von 0,71 (CI=0,54-0,92) (siehe Abb. 17) im Zeitfenster von ± 30 Sekunden um LOC. Bei ROC zeigt sie ebenfalls mit einem signifikanten P_K von 0,90 (CI=0,73-0,99) die Transition von Bewusstlosigkeit zu Wachheit im Zeitfenster von 40 Sekunden vor ROC und 20 Sekunden nach ROC (siehe Abb. 18).

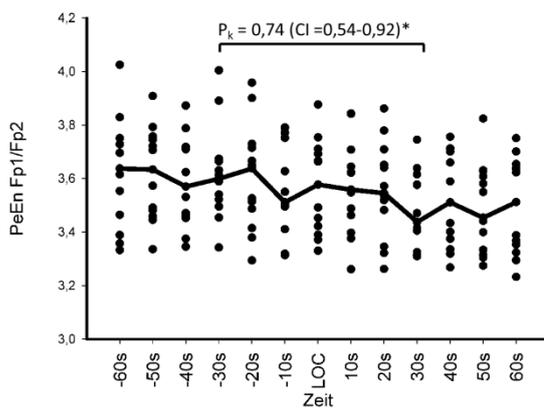


Abb. 17: Permutationsentropie, berechnet in den Kanälen Fp1/Fp2 bei LOC; der P_K von 0,74 bezieht sich auf den Zeitabschnitt ± 30 Sekunden um LOC

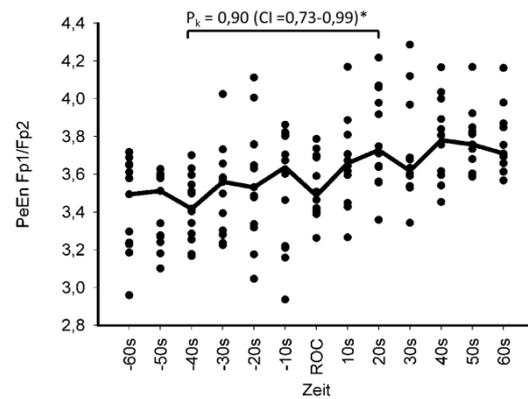


Abb. 18: PeEn, berechnet in den Kanälen Fp1/Fp2 bei ROC; der P_K von 0,90 bezieht sich auf den Zeitabschnitt 40 Sekunden vor und 20 Sekunden nach ROC

Ergebnisse

Die partiellen Korrelation ist mit $R=0,50$ ($p<0,001$) bei LOC und $R=0,59$ ($p<0,001$) bei ROC ebenfalls signifikant (siehe Abb. 19 und Abb. 20).

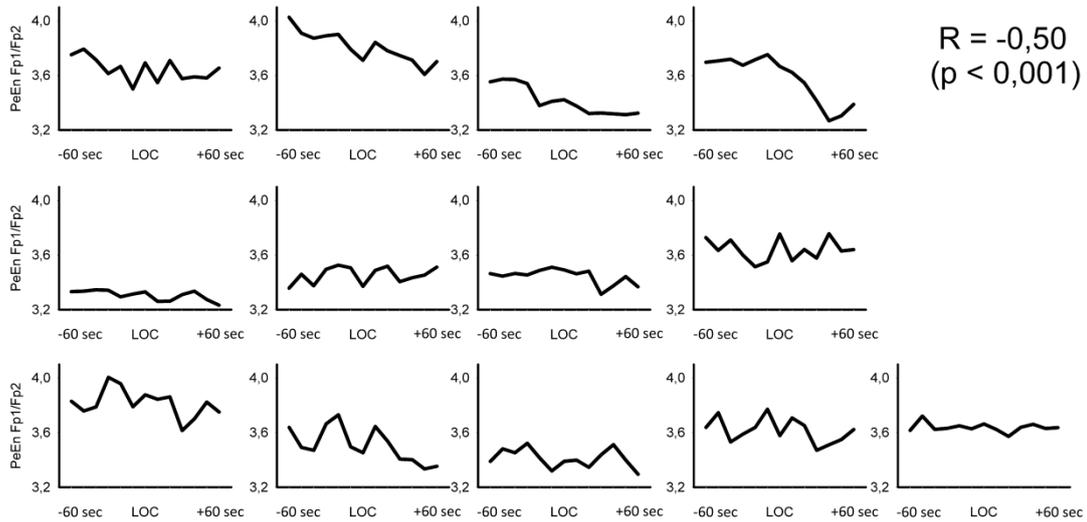


Abb. 19: PeEn, berechnet in den Kanälen Fp1/Fp2 bei LOC, getrennt für die einzelnen Probanden, auf der Zeitachse jeweils 60 Sekunden vor und nach LOC

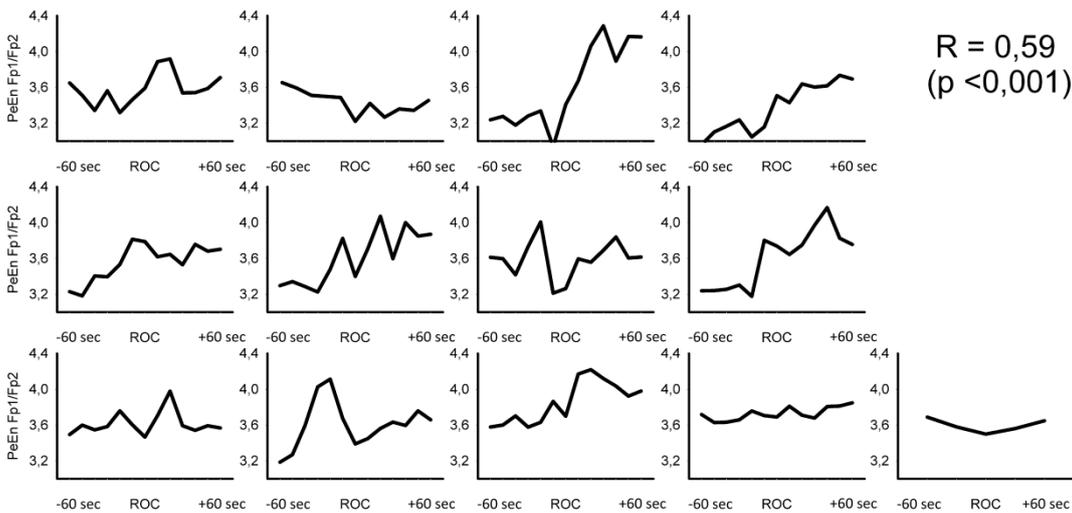


Abb. 20: PeEn, berechnet in den Kanälen Fp1/Fp2 bei ROC, getrennt für die einzelnen Probanden, auf der Zeitachse jeweils 60 Sekunden vor und nach ROC

6.5 Symbolische Transferentropie (STEn)

Die symbolische Transferentropie (STEn) hat mit einem P_K -Wert von 0,71 (CI=0,49-0,90) bei ± 30 Sekunden um LOC knapp das Signifikanzniveau verfehlt (siehe Abb. 21). Der P_K -Wert im Zeitraum von 50 Sekunden vor und 10 Sekunden nach ROC war mit 0,89 (CI=0,77-0,99) signifikant.

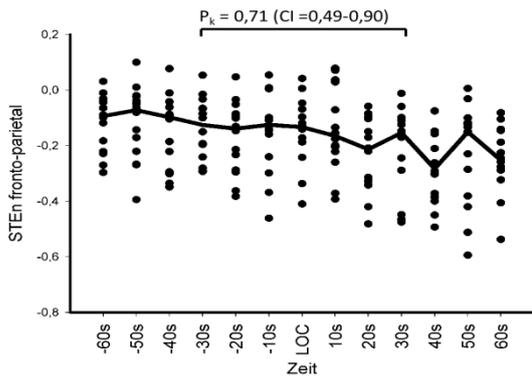


Abb. 21: STEn bei LOC, berechnet in den frontoparietalen Ableitungen, der PK von 0,71 bezieht sich auf den Zeitabschnitt ± 30 Sekunden um LOC

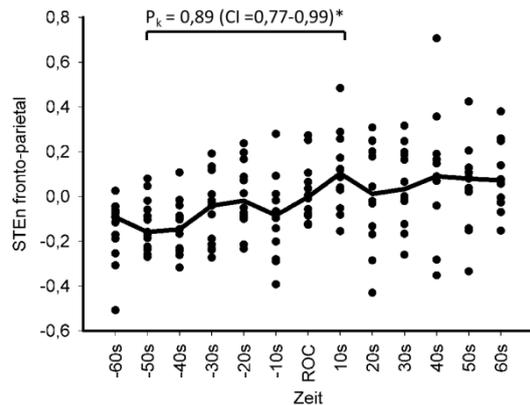


Abb. 22: STEn bei LOC, berechnet in den frontoparietalen Ableitungen, der PK von 0,71 bezieht sich auf den Zeitabschnitt ± 30 Sekunden um LOC

Die partielle Korrelation war um LOC mit $R = -0,40$ ($p < 0,001$) und um ROC mit $R = 0,49$ ($p < 0,001$) jeweils signifikant.

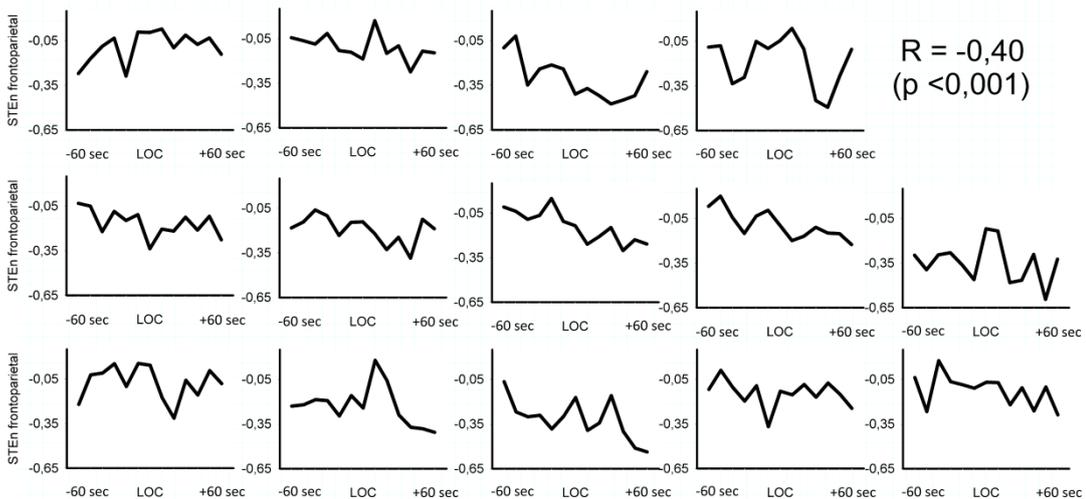


Abb. 23: STEn bei LOC, probandengetrennt, berechnet in den frontoparietalen Ableitungen, auf der Zeitachse jeweils 60 Sekunden vor und nach LOC

Ergebnisse

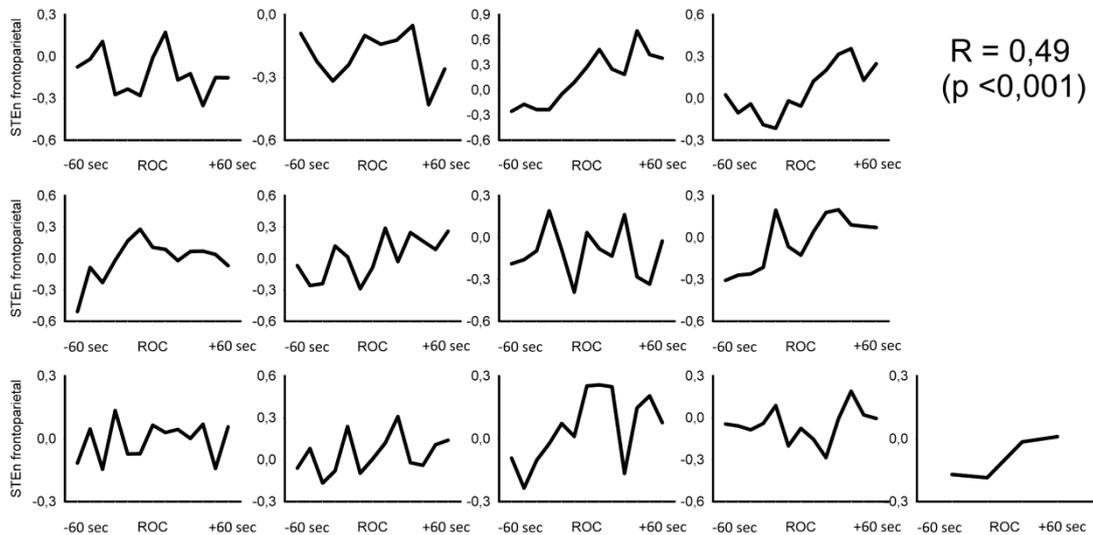


Abb. 24: STEn bei ROC, probandengetrennt, berechnet in den frontoparietalen Ableitungen, auf der Zeitachse jeweils 60 Sekunden vor und nach ROC

Im Folgenden werden die Topographien dargestellt, die sich aus der Berechnung der symbolischen Transferentropie (STEn) aus allen Paaren von EEG-Kanälen ergeben. Die STEn berechnet den Informationsaustausch zwischen den verschiedenen lokalisierten EEG-Elektroden. Auf horizontaler und vertikaler Achse sind Elektrodenpositionen in dieser Reihenfolge dargestellt: frontale, zentrale, temporale, parietale und occipitale. Die überwiegende Richtung des Signalflusses wird farbcodiert dargestellt:

Rot unterhalb der Hauptdiagonale

STEn > 0

EEG-Signale der horizontalen Achse werden von EEG-Signalen der vertikalen Achse bestimmt (Feedback).

Blau unterhalb der Hauptdiagonalen

STEn < 0

Die Feedforward-Informationsflüsse überwiegen.

Ergebnisse

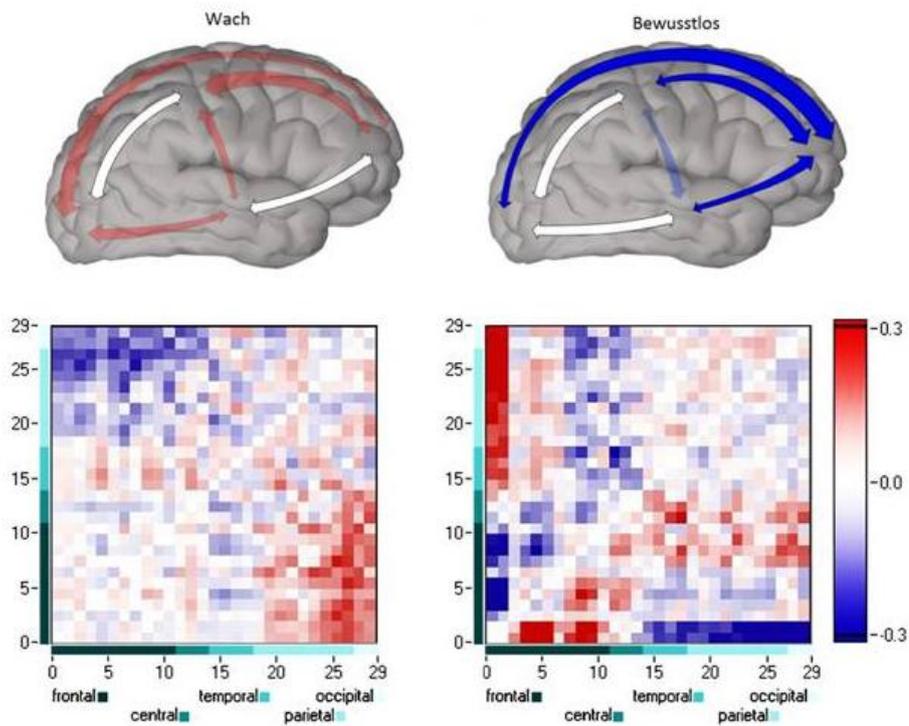


Abb. 25: Exemplarische Darstellung der STEn; im Beispiel ist gezeigt, wie bei Wachheit ein „ausgeglichener“ Informationsfluss vorliegt (Feedback \approx Feedforward), bei Bewusstlosigkeit und STEn <0 überwiegen die Feedforward-Informationenflüsse (blaue Farbe)

Nachfolgend ist in Abb. 26 der Verlauf der STEn 70 Sekunden vor und nach LOC dargestellt. Man erkennt in diesem kurzen Abschnitt um LOC eine Zunahme der negativen Werte (blau) im Bereich der parietooccipitalen Elektroden.

Ergebnisse

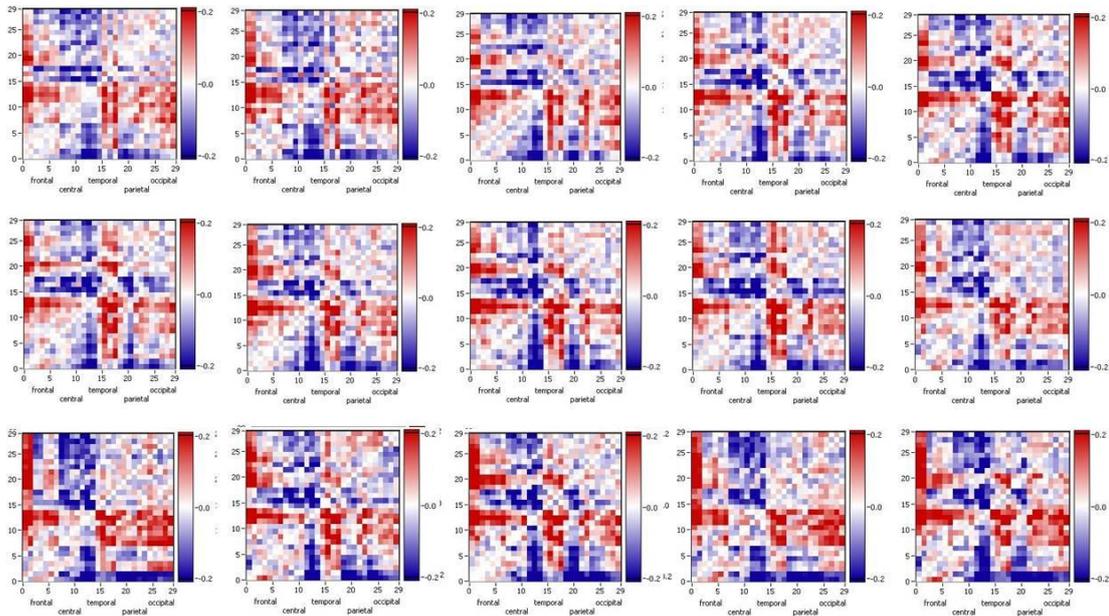


Abb. 26: Topographie symbolische Transferentropie bei LOC; dargestellt sind in 10 Sekunden Abstand jeweils 70 Sekunden vor und nach LOC

In den folgenden Abbildungen (Abb. 27, Abb. 28 und Abb. 29) ist die STEn drei Minuten vor LOC, bei LOC und drei Minuten nach LOC dargestellt. Hier ist das Überwiegen von Feedforward-Informationsfluss in den parietooccipitalen Ableitungen mit Bewusstseinsverlust zu sehen. (Überwiegen der blauen Farbe).

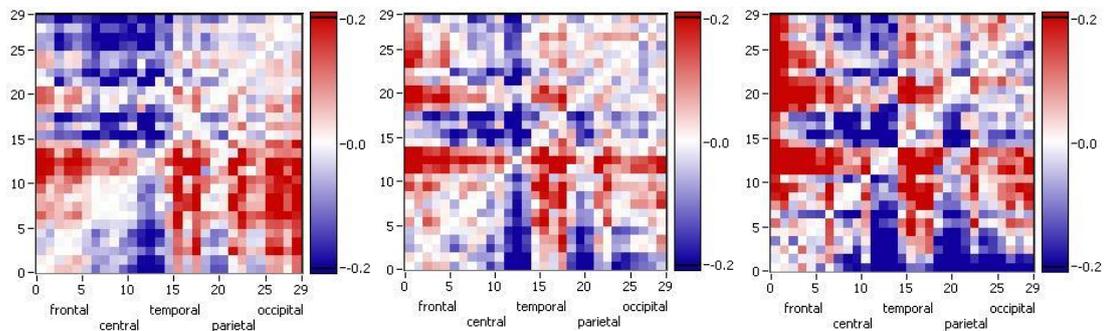


Abb. 27: LOC-3min: in den parietooccipitalen Elektroden dominiert Rot; Überwiegen von Feedback Informationsfluss

Abb. 28: LOC: zunehmend mehr Feedforward Informationsfluss, dargestellt durch zunehmende Blaue Färbung

Abb. 29: LOC +3min: nun deutliche blaue Färbung, kennzeichnet den Feedforward Informationsfluss in den Parietooccipitalen Elektroden

Nachfolgend ist in Abb. 30 die STEn 70 Sekunden vor und nach ROC in 10 Sekunden Abständen zu sehen.

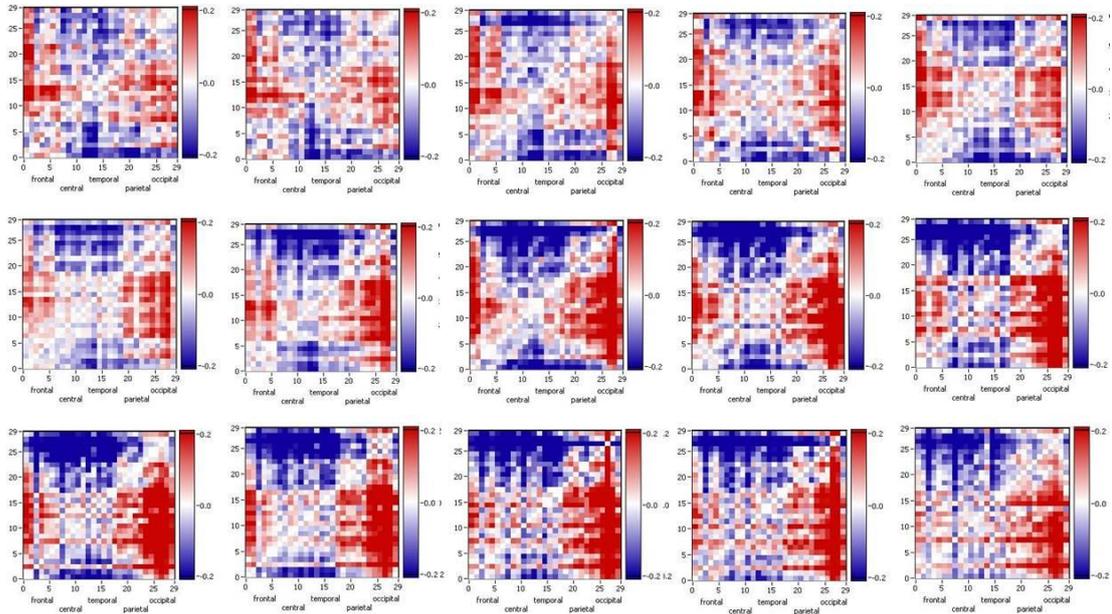


Abb. 30: Topographie symbolische Transferentropie bei ROC; dargestellt sind in 10 Sekunden Abstand jeweils 70 Sekunden vor und nach ROC

In den folgenden Abbildungen (Abb. 31, Abb. 32 und Abb. 33) ist die STEn drei Minuten vor ROC, bei ROC und drei Minuten nach ROC dargestellt. Man erkennt hier, dass bei Wiederkehr des Bewusstseins die Feedback-Informationsflüsse überwiegen.

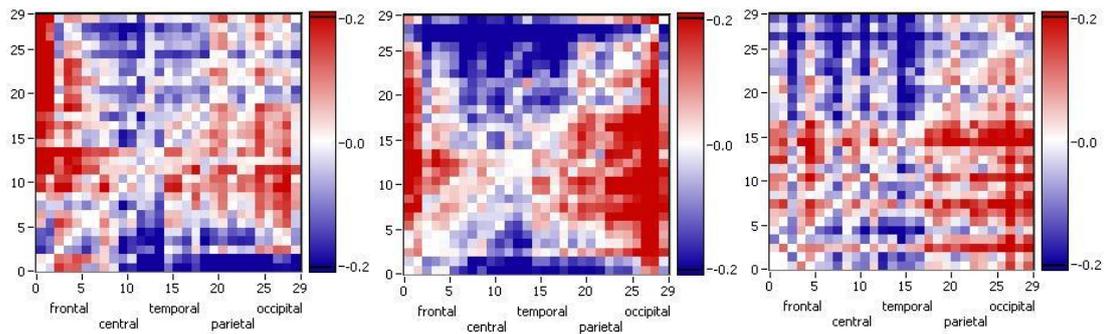


Abb. 31: ROC -3Min: in den parietooccipitalen Ableitungen dominiert Blau; Überwiegen von Feedforward-Informationsflüssen

Abb. 32: ROC: man erkennt zunehmend weniger blaue Farbe in den parietooccipitalen Ableitungen

Abb. 33: STEn bei ROC +3Min

6.6 TSK-Index

Der TSK-Index wird als Punktwolke und Median dargestellt. Der P_K -Wert bezieht sich auf den Zeitraum unter der eckigen Klammer, das Konfidenzintervall ist in Klammern aufgeführt.

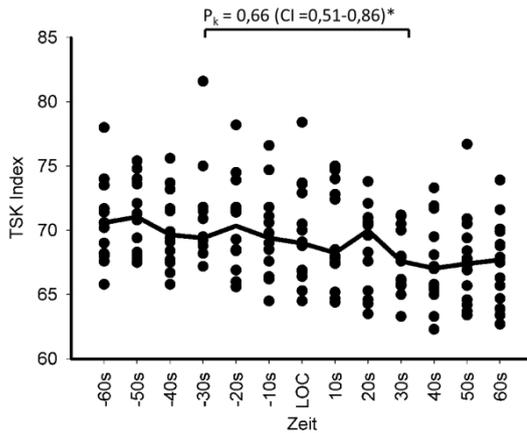


Abb. 34: TSK-Index bei LOC; der P_K von 0,66 bezieht sich auf den Abschnitt ± 30 Sekunden um LOC

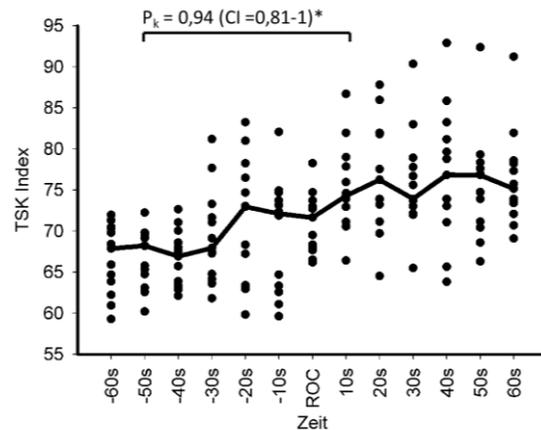


Abb. 35: TSK-Index bei ROC; der P_K von 0,94 bezieht sich auf den Abschnitt 50 Sekunden vor und 10 Sekunden nach ROC

Der TSK-Index hat bei Bewusstseinsverlust im Zeitraum ± 30 Sekunden um LOC einen P_K -Wert von 0,66 (CI=0,51-0,86). Damit ist er neben der Permutationsentropie der einzige Parameter, der um LOC einen signifikanten P_K -Wert aufweisen kann.

Der TSK-Index hat bei Wiederkehr des Bewusstseins einen P_K -Wert von 0,94 (CI=0,81-1). Dieser Wert bezieht sich auf den Zeitraum 50 Sekunden vor bis 10 Sekunden nach ROC.

Nachfolgend sind die Verläufe des TSK-Index für die einzelnen Probanden dargestellt bei LOC und ROC.

Ergebnisse

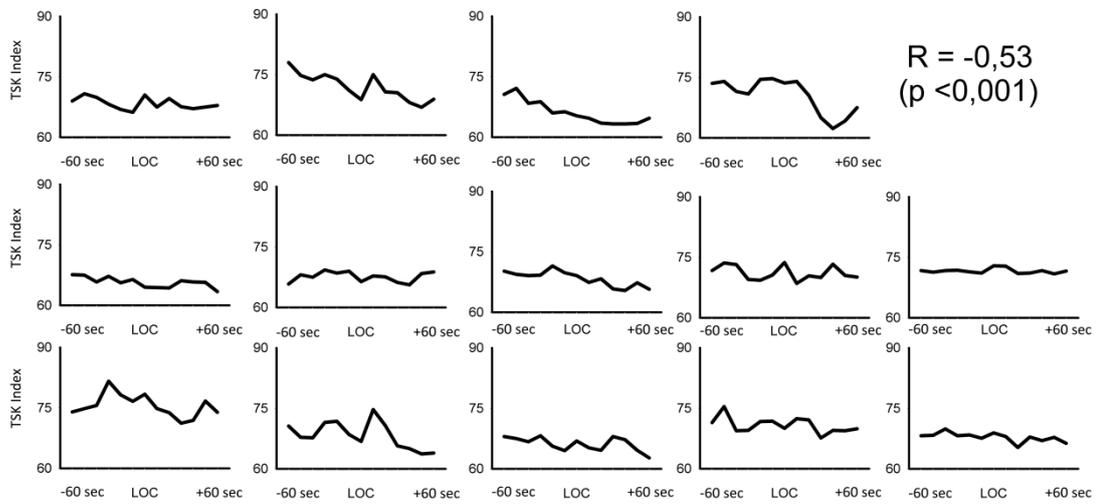


Abb. 36: TSK-Index bei LOC, getrennt für die einzelnen Probanden

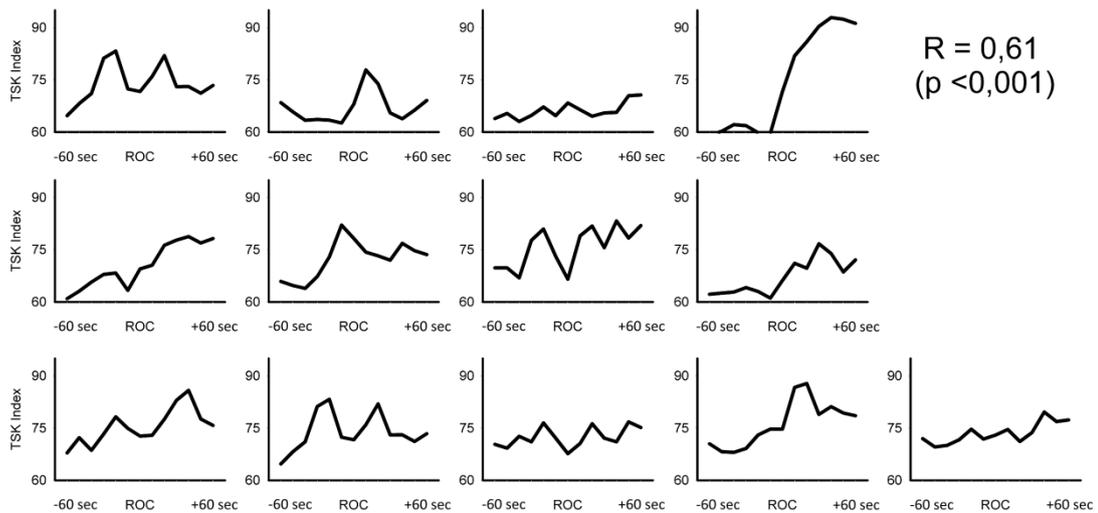


Abb. 37: TSK bei ROC, getrennt für die einzelnen Probanden

6.7 Korrelation bei LOC und ROC

Um festzustellen, ob es statistisch signifikante Unterschiede zu den Zeitpunkten LOC und ROC bei den Einzelparametern gab, wurden die Werte bei ROC und LOC mittels eines gepaarten Wilcoxon Testes untersucht (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich). In Tab. 3 sind die Mediane zum Zeitpunkt LOC/ROC für die einzelnen Parameter sowie die Signifikanzniveaus dargestellt.

Parameter	Median LOC	Median ROC	Signifikanz
C _{eff}	1,9 µg/ml	1,5 µg/ml	P=0,115 (n.s.)
BIS	62,7	68,2	p=0,2345 (n.s.)
PeEn	3,58	2,49	p=0,7648 (n.s.)
STEn frontoparietal	-0,13	-0,002	p=0,00366*

Tab. 3: Mediane der Parameter bei LOC und ROC sowie die Signifikanz ihrer Korrelation

Nur für die STEn gab es einen statistisch signifikanten Unterschied der Werte bei LOC und bei ROC.

7. Diskussion

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die nichtlinearen EEG-Parameter PeEn und STEn eine signifikante Unterscheidung zwischen Bewusstlosigkeit und Wachheit vor allem beim Erwachen aus propofolinduzierter Narkose gewährleisten können. Dies erreichen sie unter herausfordernden Untersuchungsbedingungen:

- Die Narkose ist auch bei Bewusstseinsverlust sehr flach und am ehesten mit dem Niveau einer Sedierung (für einen nicht schmerzhaften Eingriff oder eine diagnostische Intervention) zu vergleichen. Somit ist der Kontrast zwischen „Bewusstlos“ und „Wach“ sehr gering. Dies ist auch in den sehr niedrigen Effektsitekonzentrationen bei LOC zu erkennen, welche in anderen publizierten Studien weitaus höher liegen (siehe dazu Tab. 4).
- Der untersuchte Zeitabschnitt ist mit einer Minute um den LOC/ROC sehr eng gefasst, spiegelt aber gerade den im klinischen Alltag wichtigen Zeitraum genau um den Bewusstseinsverlust oder die Wiedererlangung des Bewusstseins wieder.
- Es wurde durch die Beschränkung auf Frequenzen unter 30 Hz weitestgehend auf Signale myogenen Ursprungs verzichtet, was eine größere Sicherheit im klinischen Kontext bedeutet (bei etwaiger Muskelrelaxierung könnte der wache, relaxierte Patient fälschlicherweise als bewusstlos angezeigt werden).

Die verwendeten nichtlinearen EEG-Parameter haben einige verfahrensimmernde Vorteile gegenüber frequenzabhängigen Parametern:

- Die Analyse kann an sehr kurzen EEG-Abschnitten durchgeführt werden, was zu einer schnelleren Indexermittlung führt, da keine langwierige Mittelung erfolgen muss.
- Die Parameter sind sehr robust gegenüber artefaktbehafteten EEG-Signalen.
- Besonders der Parameter STEn kann durch die Analyse des kortiko-kortikalem Informationsaustausches den Übergang Wachheit/Bewusstlosigkeit/Wachheit an einem seiner (in der Literatur diskutierten) Mechanismen abbilden.

7.1 Untersuchungsbedingungen und Probandenkollektiv

Um die Studie für die Probanden so sicher wie möglich zu gestalten, wurden einige Einschluss- und Ausschlusskriterien formuliert. Die Auswahl gesunder, männlicher und junger Probanden schränkt die Aussagekraft und Generalisierung der Ergebnisse auf alle Patienten derzeit noch ein.

Es ist bekannt, dass sich die Pharmakodynamik von Propofol mit zunehmendem Alter deutlich ändert. So benötigen geriatrische Patienten deutlich geringere Induktionsdosen von Propofol und reagieren auch mit stärkerer Kreislaufdepression auf die Propofolgabe (Schuttler J., 2000). Auch geschlechtsabhängige Unterschiede in der Pharmakodynamik von Propofol sind bekannt (Haensch K., 2009).

Die Ergebnisse sind also unter Alters- und Genderaspekten nur mit Vorsicht zu verallgemeinern.

Auffällig ist die mit $1,78 \pm 0,44 \mu\text{g/ml}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) niedrige Effektsitekonzentration bei LOC. In der Literatur und auch in anderen Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe wurden deutlich höhere Werte für die mit Bewusstseinsverlust korrelierte Effektsitekonzentration von Propofol gefunden.

Studie	Modell	Ceff LOC (Propofol)	Besonderheit
Irwin et al 2002 (Irwin M.G., 2002)	Marsh (Diprifusor®)	2,66 $\mu\text{g/ml}$	LOC: "Loss of Response to verbal command + Loss of eyelash reflex + Inability to hold 20ml Syringe", 60 chinesische Patienten, vor chirurgischem Eingriff
Milne et al 2003 (Milne S.E., 2003)	Marsh (Diprifusor®)	2,8 $\mu\text{g/ml}$	LOC: "Loss of eyelash reflex + Loss of response to verbal command", 40 kaukasische Patienten (m:w 19:21), vor chirurgischem Eingriff
Wakeling et al 1999 (Wakeling H.G., 1999)	Gepts (Gepts E., 1987)	4,7 $\mu\text{g/ml}$	LOC: Loss of verbal responsiveness, 20 präoperative Patienten
Ianuzzi et al 2005 (Ianuzzi M., 2005)	Schnider (Schnider T.W., 1998; Schnider T.W., 1999) (Base Primea)	4,14 $\mu\text{g/ml}$ (LOC) 2,2 $\mu\text{g/ml}$ (LVC)	Unterscheidung in LOC und LVC, klinische Untersuchung wird nicht genannt, 20 präoperative Patienten

Studie	Modell	C _{eff} LOC (Propofol)	Besonderheit
Coppens et al 2010 (Coppens M., 2010)	Marsh (Marsh B., 1991) Schnider (Schnider T.W., 1999) mit unterschiedlichen k _{e0}	1,96 µg/ml (Marsh) 5,54 µg/ml (Schnider k _{e0} = 0,456 min ⁻¹) 5,08 µg/ml (Schnider TTPE generierte k _{e0}) (Minto C.F., 2003)	60 ASA I Patienten vor ambulante chirurgischem Eingriff, LOC: "Loss of response to name calling"
Îwakiri et al 2005 (Iwakiri H., 2005)	Marsh (Diprifusor®)	2,0 µg/ml	20 Probanden, LOC: keine Antwort auf Namen nennen
Vuyk et al 1992 (Vuyk J., 1992)	Gepts (Gepts E., 1987)	2,07 µg/ml Loss of eyelash reflex 3,4 µg/ml LOC	18 weibliche ASA I Patienten, präoperativ

Tab. 4: Übersicht einer Auswahl publizierter C_{eff} Propofol bei LOC

Die Unterschiede zwischen den in Tab. 4 aufgeführten Effektsitekonzentrationen bei LOC und den durch uns erhobenen Daten lassen sich unterschiedlich interpretieren.

Ein Grund kann in der Erhebung des Zustandes „Bewusstlos“ und LOC liegen. In unserer Untersuchung war der Bewusstseinsverlust definiert als „Nichtreagieren auf die Aufforderung zum Händedrücker“. In anderen Untersuchungen war der Verlust des Lidreflexes, Verlust der Reaktion auf Ansprache oder andere klinische Testergebnisse das Korrelat des Bewusstseinsverlustes.

Ein weiterer bedeutender Unterschied kann in den unterschiedlichen Umgebungsbedingungen liegen. Alle hier aufgeführten Studien (bis auf die Studie von Iwakiri et al) sind an präoperativen Patienten durchgeführt worden. Dies könnte ein höheres Maß an „Aufgeregtheit“ oder „aktivierenden Einflüssen“ bedeuten, der sich in einer höheren C_{eff} LOC niederschlägt.

7.2 P_K-Analyse

Die Sensitivität und Spezifität eines Tests kann in einer Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurve (AUC) dargestellt werden (Smith W.D., 1996).

Werden zwei Zustände unterschieden (z.B. wach und bewusstlos), ist der P_K-Wert gleich der Fläche unter der ROC-Kurve. P_K-Werte können einen Wert zwischen 0 und 1 annehmen:

P_K-Wert = 0

Jeder als wach klassifizierte Patient ist bewusstlos ist und vice versa.

P_K-Wert = 1

Jeder bewusstlose Patient wird korrekt klassifiziert als bewusstlos und vice versa.

P_K-Wert = 0,5

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit einer korrekten Klassifizierung beträgt 50%, also der statistischen Zufallswahrscheinlichkeit z.B. eines Münzwurfs (Laplace Versuch).

Die P_K-Werte wurden mit Hilfe eines Computerprogrammes (P_K Tool) berechnet (Jordan D., 2010).

Vorteile der P_K-Analyse:

- Sie stellt keine Voraussetzung an die Verteilung der Indexwerte.
- Sie ermöglicht die Berechnung bei „nicht dichotomen“ Klassifikatoren (also zusätzlich zu wach und bewusstlos noch andere Stufen), im Gegensatz zur AUC (Fläche unter der ROC).
- Die Schwellenwerte des Index sind unabhängig (im Gegensatz zu Sensitivität und Spezifität).
- Durch Bootstrap (Vergleich mittels „Ziehen und zurücklegen“) basierte Konfidenzintervalle (CI) der P_K lässt sich die Hypothese einer zufälligen Unterscheidung der betrachteten Zustände durch den Indikator prüfen (CI schließt den P_K-Wert 0,5 aus). Zudem lassen sich durch Bootstrap CI zwei Indizes paarweise miteinander vergleichen (CI schließt den Wert Null aus). CI für P_K-Werte ermöglichen dadurch eine vergleichende Statistik, die im Falle dichotomer Klassen zu einem Mann-Whitney U-Test zum Vergleich zweier Mediane äquivalent ist. Anstelle der p-Werte werden in vorliegender Auswertung nur CI angegeben. (Jordan D., 2010).

In dieser Analyse wurde die P_K zur Untersuchung der Bewusstseinszustände „Wach“ und „Bewusstlos“ an den Übergängen verwendet. Es wurden keine Aussagen über unterschiedliche Narkosestufen gemacht.

Um die Vorhersagewahrscheinlichkeiten einordnen zu können, sei hier noch einmal auf in der Literatur veröffentlichte P_K -Werte für unterschiedliche Monitore verwiesen. So konnte zum Beispiel die Arbeitsgruppe um Söhle (Soehle M., 2010), welche den Zusammenhang von Effektsitekonzentrationen und den Indexwerten des BIS-Monitors und des Patient State Index (PSI) untersuchte, P_K -Werte für den BIS-Monitor von 0,86 ($p < 0,05$) zeigen (Korrelation BIS-Index und Effektsitekonzentration). Die Arbeitsgruppe um Schneider zeigte mit einer anderen Fragestellung (Detektion einer beabsichtigten Aufwachreaktion) einen P_K -Wert von 0,68 ($p = 0,03$) (Schneider G., 2003). Es ist also immer zu beachten, auf welcher Grundlage diese Werte berechnet wurden. Vereinfacht gesagt kann man feststellen, dass zu stationären Phasen (Wachheit, Bewusstlosigkeit) erhobene Vorhersagewahrscheinlichkeiten meist höher sind als die in dynamischen Phasen an den Übergängen erhobene (Wachheit-Bewusstlosigkeit, Bewusstlosigkeit-Wachheit), wie in dieser Untersuchung.

7.3 Effektsitekonzentrationen

Wie eingangs erwähnt, ist die durchschnittliche C_{eff} bei LOC deutlich niedriger als in vergleichbaren Studien unter Propofolmononarkose. Eine Ursache könnte in den „ruhigeren“ Untersuchungsbedingungen liegen. Weder gab es eine bevorstehende Operation, noch waren die Probanden durch andere äußeren Einflüsse abgelenkt oder aufgeregt (z.B. MRT Untersuchung).

Es konnten keine signifikanten P_K -Werte für die C_{eff} sowohl bei LOC ($P_K = 0,41$) als auch bei ROC ($P_K = 0,41$) gefunden werden. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die Kenntnis einer Effektsitekonzentration keine Schlussfolgerungen über den Bewusstseinszustand zulässt. Dies ist natürlich nur unter der Einschränkung des kleinen Probandenkollektives und der artifiziellen Untersuchungsbedingungen zulässig. Ebenso ist zu beachten, dass dies nur für die hier vorliegenden niedrigen C_{eff} gilt. Bei den in der Literatur beschriebenen höheren Konzentrationen ist jedoch davon auszugehen, dass das Vorliegen einer bestimmten Effektsitekonzentration (CP50, analog dem MAC volatiler Anästhetika) einen prädiktiven Wert auf den Bewusstseinszustand hat. So konnten zum Beispiel Struys und Kollegen (Struys M.M., 2002) einen signifikanten P_K für die Effektsitekonzentration einer nach dem Schnider-Modell angesteuerten Propofolnarkose zeigen. In dieser Untersuchung waren allerdings auch die Zeit-

abstände der klinischen Untersuchung auf Bewusstseinsverlust deutlich grösser (4 Minuten) als in der hier gezeigten Untersuchung.

Es zeigten sich gute Korrelationen der C_{eff} sowohl bei LOC ($R=0,68$) als auch bei ROC ($R=0,89$), was auch nach dem Untersuchungsablauf (steigende Konzentration bis LOC, dann Pumpenstopp und somit fallende Konzentrationen bis nach ROC) nicht anders zu erwarten war. Die Ergebnisse der partiellen Korrelation (Koeffizient R) zeigen eine ausgeprägte individuelle Monotonie der C_{eff} bei beiden Übergängen an. Das bedeutet, dass die niedrige Vorhersagewahrscheinlichkeit auf individuell unterschiedliche Konzentrationen zurückzuführen ist.

Auch in dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Konzentration, welche zum Bewusstseinsverlust führt (C_{eff} LOC $1,78 \pm 0,44 \mu\text{g/ml}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung), $1,9 \mu\text{g/ml}$ (Median)) höher ist als die bei Erwachsenen aus Narkose vorliegende (C_{eff} ROC $1,51 \pm 0,47 \mu\text{g/ml}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung), $1,5 \mu\text{g/ml}$ (Median)). Dies ist jedoch nicht signifikant ($p=0,115$). Eine höhere Effektsitekonzentration bei LOC gegenüber ROC ist im Einklang mit publizierten Ergebnissen aus anderen Untersuchungen und wird in neueren Untersuchungen als Ausdruck einer „Neural Inertia“, also der Trägheit des neuronalen Systems gegenüber einer Zustandsänderung beschrieben (Friedman E.B., 2010). Dass diese Untersuchung keine statistische Signifikanz in dieser Aussage zeigen konnte, liegt höchstwahrscheinlich an der geringen Fallzahl, welche für den Test auf gepaarte Korrelation (gepaarter Wilcoxon Test) aufgrund von teilweise fehlenden korrespondierenden Daten bei LOC oder ROC vorlag (erkennbar in den fehlenden Graphen bei der Untersuchung der Korrelation in 6.2).

7.4 BIS

Der BIS-Index erreichte keinen signifikanten P_K -Wert bei LOC ($P_K=0,61$; $CI=0,36-0,79$) im Zeitraum von 30 Sekunden vor bis 30 Sekunden nach Bewusstseinsverlust, jedoch einen mit $0,76$ ($CI= 0,59-0,94$) signifikanten P_K -Wert bei ROC (40 Sekunden vor bis 20 Sekunden nach ROC). Für die Analyse wurden ausschließlich Indexwerte verwendet, bei denen ein SQI (Signalqualitätsindex) von ≥ 70 vorlag.

Für den Verlauf bei ROC ($R=0,58$; $p<0,001$) und LOC ($R=-0,18$; $p=0,018$) konnten signifikante Korrelationen gezeigt werden. Die BIS-Indizes zum Zeitpunkt LOC und ROC (Mediane $62,7$ und $68,2$) unterschieden sich nicht signifikant ($p=0,2345$).

Die statistisch nicht signifikante Trennung des BIS-Index bei LOC kann die Ursache im sehr geringen Sedierungsgrad und der langsamen Ansteuerung desselben haben. Hier gelingt es nur der Permutationsentropie und dem TSK-Index, statistisch signifikant zu unterscheiden.

7.5 Entropie (PeEn, STEn)

Unter den Einzelparametern waren die nichtlinearen Analysen durch die Permutationsentropie und die symbolische Transferentropie am besten geeignet, Wachheit und Bewusstlosigkeit zu unterscheiden.

7.5.1 PeEn

Der P_K war bei LOC (± 30 Sekunden) mit 0,74 (CI=0,54-0,92) und bei ROC (-40 Sekunden + 20 Sekunden) mit 0,90 (CI=0,73-0,99) signifikant. Die Korrelation war bei LOC ($R=-0,50$) und ROC ($R=0,59$) signifikant ($p<0,001$). Die Permutationsentropie war neben dem TSK-Index als Einzige in der Lage, den LOC mit signifikanter Vorhersagewahrscheinlichkeit zu detektieren.

Man kann unterschiedliche Gründe für das gute Abschneiden der Permutationsentropie diskutieren (Thakor N.V., 2004). Das EEG wird durch ein hochdimensionales, nichtlineares System generiert. Parameter wie die Permutationsentropie, deren Analysegrundlage dem Rechnung tragen, könnten so für die Analyse dieser Signale von Vorteil sein.

7.5.2 STEn

Bei LOC erreichte die STEn eine maximalen P_K von 0,71 (CI=0,48-0,90) im Zeitbereich ± 30 Sekunden vor und nach LOC. Bei ROC führte hingegen ein Zeitfenster von 50 Sekunden vor und 10 Sekunden nach Wiedererlangung des Bewusstseins zu einer maximalen P_K von 0,89 (CI=0,77-0,99).

Dass der P_K -Wert in einem Zeitintervall vor ROC maximal wurde deutet an, dass dieser Parameter in der Lage ist, die Wiedererlangung des Bewusstseins nicht nur anzuzeigen, sondern dies so früh zu tun, dass man sogar von „vorhersagen“ sprechen könnte. Dies könnte im klinischen Einsatz ein wichtiger Vorteil gegenüber anderen Parametern zur Messung der hypnotischen Komponente der Anästhesie sein.

Ein Grund, warum dies bei diesem Parameter gelingt, könnte sein, dass er die Restitution einer kortiko-kortikalen Kommunikation anzeigt, welche etabliert sein muss, bevor Bewusstsein erlangt werden kann. In der Literatur gibt es Anhalt dafür, dass die Hemmung fronto-parietaler Informationsflüsse ein Korrelat des anästhetika-induzierten Bewusstseinsverlustes ist (Ku S.W., 2011). Erste Untersuchungen konnten dies in Bezug auf effektive Konnektivität für Propofol, Sevofluran und Ketamin nachweisen.(Lee U., 2012)

7.5.3 TSK-Index

In einem ANFIS generierten Index wurde versucht, die Vorteile der verschiedenen Messungen (STEn, PeEn: gute Trennung zwischen wach und bewusstlos, relativ niedrige partielle Korrelation; Effektsitekonzentrationen: hohe Werte für die partielle Korrelation, schlechte Trennung zwischen wach und bewusstlos) so zu kombinieren, dass die Vorhersagewahrscheinlichkeit des TSK-Index im Vergleich zu den Einzelparametern optimiert wird. Dabei erfolgt die Optimierung des Index aus dem Trainingsdatensatz heraus. Dies bedeutet, dass bei der Indexgenerierung automatisiert verschiedene Gewichtungen der Parameter „durchprobiert“ werden und diejenige Kombination mit der größten Trennschärfe gewählt wird.

Dies konnte erreicht werden, was an den insgesamt höheren Werten für die Vorhersagewahrscheinlichkeit bei LOC ($P_K=0,66$, $CI=0,51-0,86$) und ROC ($P_K=0,94$, $CI=0,81-1,00$) sowie Korrelationskoeffizienten von $-0,53$ bei LOC und $0,61$ bei ROC (jeweils $p<0,001$) erkennbar ist.

Problematisch bei einem Index, der an einem Messdatensatz trainiert wurde, ist, die Performance an eben diesem zu testen. Dieses Problem wird dadurch umgangen, dass der Datensatz aufgeteilt wird. Zwei Drittel der Daten werden zunächst für die Generierung des Index verwendet. Der Index wird dann am verbliebenen Drittel der Daten getestet. Dadurch erfolgen aber Training und Test nur auf einer Teilmenge der Daten.

Ein weiterer einschränkender Punkt ist, dass ein solcher Index natürlich nur in Situationen funktioniert, die dem Trainingsdatensatz entsprechen. Es kann also hier keine allgemeingültige Aussage über die Vorhersagewahrscheinlichkeit des TSK-Index gegeben werden. Vielmehr gilt dieser Wert nur für die Durchführung von Propofolsedierungen geringer Sedierungstiefe. Über die Performance in einem anderem Aufbau (tiefere Sedierung, inhalative Anästhesie usw.) können keine Prognosen gegeben werden.

8. Zusammenfassung

Im Rahmen einer Probandenstudie, welche nach Einwilligung der Ethikkommission der TU München an 15 gesunden, männlichen Freiwilligen durchgeführt wurde, wurden die Effekte einer Propofolnarkose auf das Elektroenzephalogramm (EEG) mittels Analyse durch den Bispektralindex (BIS) und der nichtlinearen Parameter Symbolische Transferentropie (STEn) und Permutationsentropie (PeEn) untersucht.

Die für die Übergänge der Zustände Wach-Bewusstlos (loss of consciousness, LOC) und Bewusstlos-Wach (return of consciousness, ROC) ermittelten Vorhersagewahrscheinlichkeiten (prediction probabilities, P_K) waren:

- BIS: $P_K(\text{LOC}) = 0,61$ (CI=0,36-0,74); $P_K(\text{ROC}) = 0,76$ (CI=0,59-0,94)*
- PeEn: $P_K(\text{LOC}) = 0,74$ (CI=0,54-0,92)*; $P_K(\text{ROC}) = 0,90$ (CI=0,73-0,99)*
- STEn: $P_K(\text{LOC}) = 0,71$ (CI=0,49-0,90); $P_K(\text{ROC}) = 0,89$ (CI=0,77-0,99)*
- TSK-Index: $P_K(\text{LOC}) = 0,66$ (CI=0,51-0,86)*; $P_K(\text{ROC}) = 0,94$ (CI=0,81-1,00)*

Es konnte gezeigt werden, dass unter diesen Untersuchungsbedingungen die Analyse durch die nichtlinearen Parameter PeEn und STEn sowie durch den aus diesen Parametern und der Medikamentenkonzentration erzeugten TSK-Index mit höherer Vorhersagewahrscheinlichkeit die dynamischen Phasen während des Übergangs von Wachheit zu Bewusstlosigkeit und vice versa anzeigen kann als die Medikamentenkonzentration oder der BIS-Index.

Literaturverzeichnis

- 1 Absalom A.R., Mani V., De Smet T., Struys M.M.
Pharmacokinetic models for propofol--defining and illuminating the devil in the detail
Br J Anaesth 103 (2009) 26-37
- 2 Avidan M.S., Jacobsohn E., Glick D., Burnside B.A., Zhang L., Villafranca A., Karl L., Kamal S., Torres B., O'Connor M., Evers A.S., Gradwohl S., Lin N., Palanca B.J., Mashour G.A.
Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population
N Engl J Med 365 (2011) 591-600
- 3 Avidan M.S., Zhang L., Burnside B.A., Finkel K.J., Searleman A.C., Selvidge J.A., Saager L., Turner M.S., Rao S., Bottros M., Hantler C., Jacobsohn E., Evers A.S.
Anesthesia awareness and the bispectral index
N Engl J Med 358 (2008) 1097-1108
- 4 Bandt C., Pompe B.
Permutation entropy: a natural complexity measure for time series
Phys Rev Lett 88 (2002) 174102
- 5 Berger H.
Über das Elektroenzephalogramm des Menschen
Arch Psychiatr Nervenerkr 87 (1929) 527-570
- 6 Bland J.M., Altman D.G.
Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 1--
Correlation within subjects
BMJ 310 (1995) 446
- 7 Bogetz M.S., Katz J.A.
Recall of surgery for major trauma
Anesthesiology 61 (1984) 6-9
- 8 Bonhomme V., Hans P.
Muscle relaxation and depth of anaesthesia: where is the missing link?
Br J Anaesth 99 (2007) 456-460

- 9 Boveroux P., Vanhaudenhuyse A., Bruno M.A., Noirhomme Q., Lauwick S., Luxen A., Degueldre C., Plenevaux A., Schnakers C., Phillips C., Brichant J.F., Bonhomme V., Maquet P., Greicius M.D., Laureys S., Boly M.
Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness
Anesthesiology 113 (2010) 1038-1053
- 10 Bruhn J., Ropcke H., Hoeft A.
Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia
Anesthesiology 92 (2000) 715-726
- 11 Bruhn J., Ropcke H., Rehberg B., Bouillon T., Hoeft A.
Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect
Anesthesiology 93 (2000) 981-985
- 12 Chew S.T., Tan T., Tan S.S., Ip-Yam P.C.
A survey of patients' knowledge of anaesthesia and perioperative care
Singapore Med J 39 (1998) 399-402
- 13 Coppens M., Van Limmen J.G., Schnider T., Wyler B., Bonte S., Dewaele F., Struys M.M., Vereecke H.E.
Study of the time course of the clinical effect of propofol compared with the time course of the predicted effect-site concentration: Performance of three pharmacokinetic-dynamic models
Br J Anaesth 104 (2010) 452-458
- 14 Elbert T., Ray W.J., Kowalik Z.J., Skinner J.E., Graf K.E., Birbaumer N.
Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies
Physiol Rev 74 (1994) 1-47
- 15 Friedman E.B., Sun Y., Moore J.T., Hung H.T., Meng Q.C., Perera P., Joiner W.J., Thomas S.A., Eckenhoff R.G., Sehgal A., Kelz M.B.
A conserved behavioral state barrier impedes transitions between anesthetic-induced unconsciousness and wakefulness: evidence for neural inertia
PLoS One 5 (2010) e11903
- 16 Gepts E., Camu F., Cockshott I.D., Douglas E.J.
Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans
Anesth Analg 66 (1987) 1256-1263

- 17 Gibbs F.A., Gibbs E.L., W.G. L.
Effects on electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity
Arch Intern Med 60 (1937) 154-166
- 18 Glass P.S., Bloom M., Kearse L., Rosow C., Sebel P., Manberg P.
Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers
Anesthesiology 86 (1997) 836-847
- 19 Glass P.S., Glen J.B., Kenny G.N., Schuttler J., Shafer S.L.
Nomenclature for computer-assisted infusion devices
Anesthesiology 86 (1997) 1430-1431
- 20 Glen J.B.
The development of 'Diprifusor': a TCI system for propofol
Anaesthesia 53 Suppl 1 (1998) 13-21
- 21 Guedel A.
Inhalation Anesthesia: A fundamental Guide
Macmillan (1937)
- 22 Haensch K., Schultz A., Krauss T., Grouven U., Schultz B.
Women need more propofol than men during EEG-monitored total intravenous anaesthesia / Frauen benötigen mehr Propofol als Männer während EEG-überwachter total-intravenöser Anästhesie
Biomed Tech (Berl) 54 (2009) 76-82
- 23 Hensel T., Stockmanns G., Jordan D., MCS-Gruppe*, Kochs E.F., Schneider G.
Entwicklung eines Takagi Sugeno Kang Fuzzy Modells für das Narkosemonitoring basierend auf EEG- und AEP-Parametern
Proceedings der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (2006)
- 24 Hume M.A., Kennedy B., Asbury A.J.
Patient knowledge of anaesthesia and peri-operative care
Anaesthesia 49 (1994) 715-718
- 25 Iannuzzi M., Iannuzzi E., Rossi F., Berrino L., Chiefari M.
Relationship between bispectral index, electroencephalographic state entropy and effect-site EC50 for propofol at different clinical endpoints
Br J Anaesth 94 (2005) 613-616

- 26 Irwin M.G., Hui T.W., Milne S.E., Kenny G.N.
Propofol effective concentration 50 and its relationship to bispectral index
Anaesthesia 57 (2002) 242-248
- 27 Iwakiri H., Nishihara N., Nagata O., Matsukawa T., Ozaki M., Sessler D.I.
Individual effect-site concentrations of propofol are similar at loss of consciousness and at awakening
Anesth Analg 100 (2005) 107-110
- 28 Jordan D., Steiner M., Kochs E.F., Schneider G.
A program for computing the prediction probability and the related receiver operating characteristic graph
Anesth Analg 111 (2010) 1416-1421
- 29 Jordan D., Stockmanns G., Kochs E.F., Pilge S., Schneider G.
Electroencephalographic order pattern analysis for the separation of consciousness and unconsciousness: an analysis of approximate entropy, permutation entropy, recurrence rate, and phase coupling of order recurrence plots
Anesthesiology 109 (2008) 1014-1022
- 30 Jordan D., Stockmanns G., Kochs E.F., Schneider G.
4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering (2008)
- 31 Jordan D., Stockmanns G., Kochs E.F., Schneider G.
Median frequency revisited: an approach to improve a classic spectral electroencephalographic parameter for the separation of consciousness from unconsciousness
Anesthesiology 107 (2007) 397-405
- 32 Karniski W., Blair R.C., Snider A.D.
An exact statistical method for comparing topographic maps, with any number of subjects and electrodes
Brain Topogr 6 (1994) 203-210
- 33 Keep P.J., Jenkins J.R.
As others see us. The patient's view of the anaesthetist
Anaesthesia 33 (1978) 43-45
- 34 Kenny G.N., White M.
A portable target controlled propofol infusion system
Int J Clin Monit Comput 9 (1992) 179-182
- 35 Kertai M.D., Pal N., Palanca B.J., Lin N., Searleman S.A., Zhang L., Burnside B.A., Finkel K.J., Avidan M.S.

Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware Trial

Anesthesiology 112 (2010) 1116-1127

36 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 98 (2004) 692-697, table of contents

37 Kreuzer M., Kochs E.F., Pilge S., Stockmanns G., Schneider G.
Construction of the electroencephalogram player: a device to present electroencephalogram data to electroencephalogram-based anesthesia monitors

Anesth Analg 104 (2007) 135-139

38 Kruger-Thiemer E.

Continuous intravenous infusion and multicompartiment accumulation

Eur J Pharmacol 4 (1968) 317-324

39 Ku S.W., Lee U., Noh G.J., Jun I.G., Mashour G.A.

Preferential inhibition of frontal-to-parietal feedback connectivity is a neurophysiologic correlate of general anesthesia in surgical patients

PLoS One 6 (2011) e25155

40 Kugler J.

Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis

Thieme (1981)

41 Kuizenga K., Wierda J.M., Kalkman C.J.

Biphasic EEG changes in relation to loss of consciousness during induction with thiopental, propofol, etomidate, midazolam or sevoflurane

Br J Anaesth 86 (2001) 354-360

42 Lee U., Ku S., Choi B., Mashour G.

Effects of Ketamine on Feedforward and Feedback Connectivity in Humans

J Neurosurg Anesthesiol 24 (2012) 456-457

43 Lindholm M.L., Traff S., Granath F., Greenwald S.D., Ekbom A., Lennmarken C., Sandin R.H.

Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease

Anesth Analg 108 (2009) 508-512

44 Liu W.H., Thorp T.A., Graham S.G., Aitkenhead A.R.

Incidence of awareness with recall during general anaesthesia

Anaesthesia 46 (1991) 435-437

45 Lughofer E. K.S.
RuleWeight Optimization and Feature Selection in Fuzzy Systems with Sparsity Constraints
IFSA-EUSFLAT 2009 (2009) 950-956

46 Luginbuhl M., Schnider T.W.
Detection of awareness with the bispectral index: two case reports
Anesthesiology 96 (2002) 241-243

47 Lyons G., Macdonald R.
Awareness during caesarean section
Anaesthesia 46 (1991) 62-64

48 Marsh B., White M., Morton N., Kenny G.N.
Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children
Br J Anaesth 67 (1991) 41-48

49 Matthey P., Finucane B.T., Finegan B.A.
The attitude of the general public towards preoperative assessment and risks associated with general anesthesia
Can J Anaesth 48 (2001) 333-339

50 Mhuirheartaigh R.N., Rosenorn-Lanng D., Wise R., Jbabdi S., Rogers R., Tracey I.
Cortical and subcortical connectivity changes during decreasing levels of consciousness in humans: a functional magnetic resonance imaging study using propofol
J Neurosci 30 (2010) 9095-9102

51 Milne S.E., Troy A., Irwin M.G., Kenny G.N.
Relationship between bispectral index, auditory evoked potential index and effect-site EC50 for propofol at two clinical end-points
Br J Anaesth 90 (2003) 127-131

52 Minto C.F., Schnider T.W., Gregg K.M., Henthorn T.K., Shafer S.L.
Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics
Anesthesiology 99 (2003) 324-333

53 Moerman A., Herregods L., Foubert L., Poelaert J., Jordaens L., D'Hont L., Rolly G.
Awareness during anaesthesia for implantable cardioverter defibrillator implantation. Recall of defibrillation shocks

Anaesthesia 50 (1995) 733-735

54 Monk T.G., Saini V., Weldon B.C., Sigl J.C.
Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery
Anesth Analg 100 (2005) 4-10

55 Myles P.S., Leslie K., McNeil J., Forbes A., Chan M.T.
Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial
Lancet 363 (2004) 1757-1763

56 Myles P.S., Williams D.L., Hendrata M., Anderson H., Weeks A.M.
Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients
Br J Anaesth 84 (2000) 6-10

57 Nordstrom O., Engstrom A.M., Persson S., Sandin R.
Incidence of awareness in total i.v. anaesthesia based on propofol, alfentanil and neuromuscular blockade
Acta Anaesthesiol Scand 41 (1997) 978-984

58 Phillips A.A., McLean R.F., Devitt J.H., Harrington E.M.
Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass
Can J Anaesth 40 (1993) 922-926

59 Pilge S., Kreuzer M., Kochs E.F., Zanner R., Paprotny S., Schneider G.
Monitors of the hypnotic component of anesthesia - correlation between bispectral index and cerebral state index
Minerva Anesthesiol 78 (2012) 636-645

60 Pilge S., Zanner R., Schneider G., Blum J., Kreuzer M., Kochs E.F.
Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and narcotrend indices
Anesthesiology 104 (2006) 488-494

61 Pincus S.M.
Approximate entropy as a measure of system complexity
Proc Natl Acad Sci U S A 88 (1991) 2297-2301

- 62 Priestley M.B.
Spectral analysis and time series
Academic Press (1981)
- 63 Prietsch V., Lindner M., Zschocke J., Nyhan W.L., Hoffmann G.F.
Emergency management of inherited metabolic diseases
J Inherit Metab Dis 25 (2002) 531-546
- 64 Pritchard W.S., Duke D.W.
Measuring chaos in the brain: a tutorial review of nonlinear dynamical EEG analysis
Int J Neurosci 67 (1992) 31-80
- 65 Rampil I.J.
A primer for EEG signal processing in anesthesia
Anesthesiology 89 (1998) 980-1002
- 66 Ramsay M.A.
A survey of pre-operative fear
Anaesthesia 27 (1972) 396-402
- 67 Ranta S.O., Jussila J., Hynynen M.
Recall of awareness during cardiac anaesthesia: influence of feedback information to the anaesthesiologist
Acta Anaesthesiol Scand 40 (1996) 554-560
- 68 Ranta S.O., Herranen P., Hynynen M.
Patients' conscious recollections from cardiac anesthesia
J Cardiothorac Vasc Anesth 16 (2002) 426-430
- 69 Ranta S.O., Laurila R., Saario J., Ali-Melkkila T., Hynynen M.
Awareness with recall during general anesthesia: incidence and risk factors
Anesth Analg 86 (1998) 1084-1089
- 70 Rosen M., Lunn J.N.
Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia
Buterworth (1987)
- 71 Sandin R., Norstrom O.
Awareness during total i.v. anaesthesia
Br J Anaesth 71 (1993) 782-787
- 72 Sandin R.H., Enlund G., Samuelsson P., Lennmarken C.
Awareness during anaesthesia: a prospective case study
Lancet 355 (2000) 707-711

- 73 Schmidt G.N., Muller J., Bischoff P.
[Measurement of the depth of anaesthesia]
Anaesthesist 57 (2008) 9-30, 32-36
- 74 Schnider T.W., Minto C.F., Gambus P.L., Andresen C., Goodale D.B., Shafer S.L., Youngs E.J.
The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers
Anesthesiology 88 (1998) 1170-1182
- 75 Schnider T.W., Minto C.F., Shafer S.L., Gambus P.L., Andresen C., Goodale D.B., Youngs E.J.
The influence of age on propofol pharmacodynamics
Anesthesiology 90 (1999) 1502-1516
- 76 Schrouff J., Perlberg V., Boly M., Marrelec G., Boveroux P., Vanhaudenhuyse A., Bruno M.A., Laureys S., Phillips C., Pelegrini-Issac M., Maquet P., Benali H.
Brain functional integration decreases during propofol-induced loss of consciousness
Neuroimage 57 (2011) 198-205
- 77 Schuttler J., Ihmsen H.
Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study
Anesthesiology 92 (2000) 727-738
- 78 Schwilden H.
A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics
Eur J Clin Pharmacol 20 (1981) 379-386
- 79 Schwilden H., Stoeckel H.
Untersuchungen über verschiedene EEG-Parameter als Indikatoren des Narkosezustands. Der Median als quantitatives Maß der Narkosetiefe
Anasth Intensivther Notfallmed 15 (1980) 279-286
- 80 Sebel P.S., Bowdle T.A., Ghoneim M.M., Rampil I.J., Padilla R.E., Gan T.J., Domino K.B.
The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study
Anesth Analg 99 (2004) 833-839, table of contents

- 81 Sebel P.S., Bowdle T.A., Ghoneim M.M., Rampil I.J., Padilla R.E., Gan T.J., Domino K.B.
The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study
Anesth Analg 99 (2004) 833-839
- 82 Shannon C.E.
A mathematical theory of communication
American Telephone and Telegraph Company (1948)
- 83 Shevde K., Panagopoulos G.
A survey of 800 patients' knowledge, attitudes, and concerns regarding anesthesia
Anesth Analg 73 (1991) 190-198
- 84 Smith I., White P.F., Nathanson M., Gouldson R.
Propofol. An update on its clinical use
Anesthesiology 81 (1994) 1005-1043
- 85 Smith W.D., Dutton R.C., Smith N.T.
Measuring the performance of anesthetic depth indicators
Anesthesiology 84 (1996) 38-51
- 86 Soehle M., Kuech M., Grube M., Wirz S., Kreuer S., Hoeft A., Bruhn J., Ellerkmann R.K.
Patient state index vs bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol
Br J Anaesth 105 (2010) 172-178
- 87 Stamatakis E.A., Adapa R.M., Absalom A.R., Menon D.K.
Changes in resting neural connectivity during propofol sedation
PLoS One 5 (2010) e14224
- 88 Staniek M., Lehnertz K.
Symbolic transfer entropy
Phys Rev Lett 100 (2008) 158101
- 89 Stockmanns G., Ningler M., Omerovic A., Kochs E.F., Schneider G.
NeuMonD: a tool for the development of new indicators of anaesthetic effect
Biomed Tech (Berl) 52 (2007) 96-101

- 90 Struys M.M., De Smet T., Depoorter B., Versichelen L.F., Mortier E.P., Dumortier F.J., Shafer S.L., Rolly G.
Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment--controlled target-controlled infusion for propofol
Anesthesiology 92 (2000) 399-406
- 91 Struys M.M., Jensen E.W., Smith W., Smith N.T., Rampil I., Dumortier F.J., Mestach C., Mortier E.P.
Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration
Anesthesiology 96 (2002) 803-816
- 92 Takagi T., Sugeno, M.
Fuzzy identification of systems and its applications to modeling and control
IEEE Transactions on System, Man and Cybernetics 15 (1985) 116-132
- 93 Thakor N.V., Tong S.
Advances in quantitative electroencephalogram analysis methods
Annu Rev Biomed Eng 6 (2004) 453-495
- 94 van Wijk M.G., Smalhout B.
A postoperative analysis of the patient's view of anaesthesia in a Netherlands' teaching hospital
Anaesthesia 45 (1990) 679-682
- 95 Vuyk J., Engbers F.H., Lemmens H.J., Burm A.G., Vletter A.A., Gladines M.P., Bovill J.G.
Pharmacodynamics of propofol in female patients
Anesthesiology 77 (1992) 3-9
- 96 Wakeling H.G., Zimmerman J.B., Howell S., Glass P.S.
Targeting effect compartment or central compartment concentration of propofol: what predicts loss of consciousness?
Anesthesiology 90 (1999) 92-97
- 97 Wennervirta J., Ranta S.O., Hynynen M.
Awareness and recall in outpatient anesthesia
Anesth Analg 95 (2002) 72-77, table of contents
- 98 Wilhelm W., Beese U.
Überwachung der Narkosetiefe Grundlagen und klinische Praxis ; mit 32 Tabellen
Dt. Ärzte-Verl. (2006)

- 99 Zanner R., Pilge S., Kochs E.F., Kreuzer M., Schneider G.
Time delay of electroencephalogram index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and Narcotrend indices using perioperatively recorded electroencephalographic signals
Br J Anaesth 103 (2009) 394-399
- 100 Zschocke S., Hansen H.-C.
Klinische Elektroenzephalographie
Springer (2002) [2. erw. u. aktualisierte Aufl.]

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Guedel Schema von 1937 (Abbildung aus http://de.wikipedia.org/wiki/Arthur_Ernest_Guedel)	5
Abb. 2: Abbildung aus (Wilhelm W., 2006), Entstehung des EEG als Summenpotenzial der elektrischen Dipole der kortikalen Pyramidenzellen	12
Abb. 3: Elektrodenpositionen im 10-20 System (Abbildung aus http://de.wikipedia.org/wiki/10-20-System)	13
Abb. 4: Beispiel für die Berechnung der Permutationsentropie an einem exemplarischen EEG-Signal.....	17
Abb. 5: Beispielhafte Berechnung der Symbolischen Transferentropie	19
Abb. 6: Strukturformel von Propofol	20
Abb. 7: Studienprotokoll.....	26
Abb. 8: Schema für die Entwicklung des TSK-Index.....	29
Abb. 9: Effektsitekonzentration bei LOC, der P_K von 0,41 bezieht sich aus dem Zeitabschnitt ± 30 Sekunden um LOC.....	31
Abb. 10: Effektsitekonzentration bei ROC, der P_K von 0,41 bezieht sich auf den Zeitabschnitt ± 30 Sekunden um ROC	31
Abb. 11: Effektsitekonzentrationen bei LOC, getrennt für die einzelnen Probanden, auf der Zeitachse jeweils 60 Sekunden vor und nach LOC, fehlende Graphen bedeuten unvollständige Messungen (hier Proband #11 und #13)	32
Abb. 12: Effektsitekonzentrationen bei ROC, getrennt für die einzelnen Probanden, auf der Zeitachse jeweils 60 Sekunden vor und nach ROC, fehlende Graphen bedeuten unvollständige Messungen (hier Proband #2 und #12)	33
Abb. 13: BIS bei LOC, der P_K von 0,61 bezieht sich auf den Zeitabschnitt ± 30 Sekunden um LOC.....	34
Abb. 14: BIS bei ROC, der P_K von 0,76 bezieht sich auf den Zeitabschnitt 40 Sekunden vor und 20 Sekunden nach ROC	34
Abb. 15: BIS bei LOC, getrennt für die einzelnen Probanden, auf der Zeitachse jeweils 60 Sekunden vor und nach LOC.....	34
Abb. 16: BIS bei ROC, getrennt für die einzelnen Probanden, auf der Zeitachse jeweils 60 Sekunden vor und nach ROC	35

Abb. 17: Permutationsentropie, berechnet in den Kanälen Fp1/Fp2 bei LOC; der P_K von 0,74 bezieht sich auf den Zeitabschnitt ± 30 Sekunden um LOC.....	35
Abb. 18: PeEn, berechnet in den Kanälen Fp1/Fp2 bei ROC; der P_K von 0,90 bezieht sich auf den Zeitabschnitt 40 Sekunden vor und 20 Sekunden nach ROC	35
Abb. 19: PeEn, berechnet in den Kanälen Fp1/Fp2 bei LOC, getrennt für die einzelnen Probanden, auf der Zeitachse jeweils 60 Sekunden vor und nach LOC....	36
Abb. 20: PeEn, berechnet in den Kanälen Fp1/Fp2 bei ROC, getrennt für die einzelnen Probanden, auf der Zeitachse jeweils 60 Sekunden vor und nach ROC ...	36
Abb. 21: STEn bei LOC, berechnet in den front-oparietalen Ableitungen, der PK von 0,71 bezieht sich auf den Zeitabschnitt ± 30 Sekunden um LOC	37
Abb. 22: STEn bei LOC, berechnet in den front-oparietalen Ableitungen, der PK von 0,71 bezieht sich auf den Zeitabschnitt ± 30 Sekunden um LOC	37
Abb. 23: STEn bei LOC, probandengetrennt, berechnet in den frontoparietalen Ableitungen, auf der Zeitachse jeweils 60 Sekunden vor und nach LOC	37
Abb. 24: STEn bei ROC, probandengetrennt, berechnet in den frontoparietalen Ableitungen, auf der Zeitachse jeweils 60 Sekunden vor und nach ROC.....	38
Abb. 25: Exemplarische Darstellung der STEn; im Beispiel ist gezeigt, wie bei Wachheit ein „ausgeglichener“ Informationsfluss vorliegt (Feedback \approx Feedforward), bei Bewusstlosigkeit und STEn <0 überwiegen die Feedforward-Informationsflüsse (blaue Farbe).....	39
Abb. 26: Topographie symbolische Transferentropie bei LOC; dargestellt sind in 10 Sekunden Abstand jeweils 70 Sekunden vor und nach LOC.....	40
Abb. 27: LOC-3min: in den parietooccipitalen Elektroden dominiert Rot; Überwiegen von Feedback Informationsfluss	40
Abb. 28: LOC: zunehmend mehr Feedforward Informationsfluss, dargestellt durch zunehmende Blaue Färbung	40
Abb. 29: LOC +3min: nun deutliche blaue Färbung, kennzeichnet den Feedforward Informationsfluss in den Parietooccipitalen Elektroden	40
Abb. 30: Topographie symbolische Transferentropie bei ROC; dargestellt sind in 10 Sekunden Abstand jeweils 70 Sekunden vor und nach ROC	41
Abb. 31: ROC -3Min: in den parietooccipitalen Ableitungen dominiert Blau; Überwiegen von Feedforward-Informations-flüssen	41
Abb. 32: ROC: man erkennt zunehmend weniger blaue Farbe in den parietooccipitalen Ableitungen	41
Abb. 33: STEn bei ROC +3Min	41

Abb. 34: TSK-Index bei LOC; der P_K von 0,66 bezieht sich auf den Abschnitt ± 30 Sekunden um LOC.....	42
Abb. 35: TSK-Index bei ROC; der P_K von 0,94 bezieht sich auf den Abschnitt 50 Sekunden vor und 10 Sekunden nach ROC	42
Abb. 36: TSK-Index bei LOC, getrennt für die einzelnen Probanden.....	43
Abb. 37: TSK bei ROC, getrennt für die einzelnen Probanden	43

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: PRST – Score (P ressure, heart r ate, s weating, t ear production) modifiziert nach Evans in (Rosen M., 1987), liegt die Summe der Scorepunkte >2 muss eine zu flache Narkose in Erwägung gezogen werden.....	6
Tab. 2: Biometrische Daten der Probanden, dargestellt als Mittelwerte und Standardabweichung	31
Tab. 3: Mediane der Parameter bei LOC und ROC sowie die Signifikanz ihrer Korrelation	44
Tab. 4: Übersicht einer Auswahl publizierter C_{eff} Propofol bei LOC.....	47

Danksagung

Ich möchte allen danken, die mir bei der Durchführung der Arbeit behilflich waren, insbesondere:

Herrn Prof. Dr. E. Kochs für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, an der Klinik für Anaesthesiologie diese Promotion durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. G. Schneider für die Betreuung der Arbeit sowie deren Durchsicht, Korrektur und Begutachtung.

Herrn Dr. D. Jordan, der jederzeit und in allen Belangen ein unverzichtbarer Ansprechpartner war.

Der ganzen Arbeitsgruppe für die gute und angenehme Zusammenarbeit.