



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Neurochirurgische Klinik und Poliklinik am Klinikum Rechts der Isar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Meyer

**Möglichkeiten und Grenzen der Elektrokortikographie als  
Messinstrument während Wachkraniotomien**

Sophia Schleifer

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Jens Gempt
2. Prof. Dr. Gerhard Schneider

Die Dissertation wurde am 15.01.2020 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.08.2020  
angenommen.

*Für meine Eltern*

## Inhaltsverzeichnis

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| I.    | Abkürzungsverzeichnis .....  | III |
| II.   | Abbildungsverzeichnis .....  | IV  |
| III.  | Tabellenverzeichnis.....   | V   |
| 1     | Einleitung .....   | 1   |
| 1.1   | Awareness.....   | 1   |
| 1.2   | Das EEG und seine Nutzung als intraoperatives Monitoring.....                            | 2   |
| 1.2.1 | Allgemeines zum EEG .....  | 2   |
| 1.2.2 | Die Spektralanalyse.....   | 2   |
| 1.2.3 | Ein nicht-lineares Analyseverfahren: Die Entropie.....                                   | 3   |
| 1.2.4 | Narkoseindizes .....   | 5   |
| 1.3   | Das Gliom und seine chirurgische Therapie.....   | 7   |
| 1.3.1 | Fakten zum Tumor .....   | 7   |
| 1.3.2 | Die Wachkraniotomie .....  | 9   |
| 1.3.3 | Elektrokortikographie und Elektroenzephalographie – die Unterschiede.....                | 10  |
| 2     | Aufgabenstellung und Zielsetzung.....  | 12  |
| 3     | Material und Methoden .....  | 13  |
| 3.1   | Das Patientenkollektiv .....   | 13  |
| 3.2   | Anästhesiologisches und operatives Vorgehen .....  | 13  |
| 3.3   | Permutationsentropie .....   | 14  |
| 3.4   | Symbolische Transferentropie.....  | 16  |
| 3.5   | Spektralanalyse .....  | 19  |
| 3.6   | Tumorvolumetrie .....  | 19  |
| 3.7   | Statistische Auswertung .....  | 19  |
| 4     | Ergebnisse .....   | 20  |
| 4.1   | Klinische Charakteristika und Tumoreigenschaften.....                                    | 20  |
| 4.2   | Permutationsentropie in frontalen und parietalen Ableitungen.....                        | 22  |
| 4.3   | Leistungsspektrum in frontalen und parietalen Ableitungen.....                           | 25  |
| 4.4   | Symbolische Transferentropie $STEn_{x \rightarrow y}$ und $STEn_{y \rightarrow x}$ ..... | 30  |
| 4.5   | Zusammenhang von Permutationsentropie und Tumorvolumen.....                              | 30  |
| 4.6   | Permutationsentropie und Variablen .....   | 33  |

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 5   | Diskussion .....  | 35 |
| 5.1 | Das anästhesiologische Verfahren .....  | 35 |
| 5.2 | Permutationsentropie .....  | 36 |
| 5.3 | Symbolische Transferentropie .....  | 38 |
| 5.4 | Spektralanalyse .....   | 38 |
| 5.5 | Permutationsentropie und Einflüsse durch Patienten- oder Tumorcharakteristika ... | 39 |
| 6   | Zusammenfassung .....   | 42 |
| 7   | Literaturverzeichnis .....  | 43 |
| 8   | Vorveröffentlichungen .....   | 53 |
| 9   | Danksagung .....  | 54 |

## I. Abkürzungsverzeichnis

|                   |   |
|-------------------|---|
| AAA-Technik.....  | Awake-awake-awake-Technik                     |
| ASA.....          | American Society of Anesthesiology            |
| AW_1 .....        | Awake_1                                       |
| AW_2 .....        | Awake_2                                       |
| BIS.....          | Bispectral Index                              |
| CT.....           | Computertomographie                           |
| DC .....          | Directed Connectivity                         |
| ECoG.....         | Elektrokortikogramm/Elektrokortikographie     |
| EEG .....         | Elektroenzephalogramm/Elektroenzephalographie |
| EKG.....          | Elektrokardiogramm/Elektrokardiographie       |
| FLAIR .....       | Fluid attenuated inversion recovery           |
| HWZ.....          | Halbwertszeit                                 |
| LOC-AW.....       | Loss of consciousness - awake                 |
| MAC.....          | Monitored anesthesia care                     |
| MRT .....         | Magnetresonanztomographie                     |
| PDA.....          | Polymorphe Delta-Aktivitäten                  |
| PeEn .....        | Permutationsentropie                          |
| PI-LOC .....      | Propofol-induced loss of consciousness        |
| RE.....           | Response Entropy                              |
| SAS-Technik ..... | Asleep-awake-asleep-Technik                   |
| SE .....          | State Entropy                                 |
| STEn.....         | Symbolische Transferentropie                  |
| TIVA .....        | Totale intravenöse Anästhesie                 |
| WHO .....         | World Health Organisation                     |

## II. Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1 Wertebereiche von Narkoseindizes.....                                       | 6  |
| Abbildung 2 Studienaufbau anhand eines Flussdiagramms.....                              | 14 |
| Abbildung 3 Berechnungsbeispiel der Permutationsentropie .....                          | 15 |
| Abbildung 4 Illustration der Berechnung der Symbolischen Transferentropie .....         | 18 |
| Abbildung 5 Tumoreigenschaften mit Kreisdiagrammen.....                                 | 21 |
| Abbildung 6 Verlauf PeEn bei PI-LOC, LOC-AW, AW_1, AW_2.....                            | 23 |
| Abbildung 7 Unterschiede zwischen parietaler PeEn und frontaler PeEn.....               | 25 |
| Abbildung 8 Balkendiagramme der PeEn und Leistungsbänder in frontalen Ableitungen ..... | 28 |
| Abbildung 9 Balkendiagramme der PeEn und Leistungsbänder in parietalen Ableitungen....  | 29 |
| Abbildung 10 Mediane der $STEN_{x \rightarrow y}$ und $STEN_{y \rightarrow x}$ .....    | 30 |
| Abbildung 11 Korrelation PeEn und Tumolvolumen.....                                     | 32 |

### III. Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1 Spektrale Bänder des Elektroenzephalogramms .....  | 3  |
| Tabelle 2 Medianes Überleben von Gliom-Patienten nach WHO-Grad und Zelltyp .....                               | 8  |
| Tabelle 3 Tumor- und Patientencharakteristika .....  | 20 |
| Tabelle 4 Diagnosebestimmende klinische Symptome.....  | 20 |
| Tabelle 5 Deskriptive Statistik: Mediane der PeEn in frontalen und parietalen Ableitungen .                    | 24 |
| Tabelle 6 PeEn in frontalen und parietalen Ableitungen: Teststatistik.....                                     | 24 |
| Tabelle 7 Prozentuale Verteilung der Leistungsbänder $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , $\delta$ , $\theta$ ..... | 26 |
| Tabelle 8 Teststatistik für die Leistungsbänder $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , $\delta$ , $\theta$ .....      | 27 |
| Tabelle 9 Korrelation von Tumolvolumen und PeEn .....  | 31 |
| Tabelle 10 Korrelation von Tumolvolumen und Verhalten der Leistungsbänder .....                                | 31 |
| Tabelle 11 Variablenanalyse .....  | 34 |

## Einleitung

### 1 Einleitung

#### 1.1 Awareness

Intraoperative Wachheit (engl. „awareness“) während einer Operation in Allgemeinanästhesie ist ein Zustand, vor dem viele Patienten erhebliche Angst haben. Symptome reichen von Schmerzen, dem Wahrnehmen von Stimmen und Lärm, emotionalen Reaktionen wie Angst oder Panik, dem Gefühl der Paralyse, bis hin zum kompletten Miterleben des operativen Eingriffs. Einige Patienten leiden auch unter kurz- oder längerfristigen emotionalen Folgen wie Albträumen, oder leidvollen Rückblenden bis hin zum posttraumatischen Belastungssyndrom. (Moerman et al. 1993, Schwender et al. 1995, Sandin et al. 2000, Samuelsson et al. 2007, Errando et al. 2008, Ghoneim et al. 2009, Leslie et al. 2010, Leslie et al. 2017)

Die Inzidenz von intraoperativer Wachheit rangiert zwischen 0,01 und 2 %, wobei sich durch neuere Technologie und bessere Überwachungsmethoden – wie die unten genannten Narkoseindizes – ein Abwärtstrend abzeichnen lässt (Liu et al. 1991, Sandin et al. 2000, Myles et al. 2004, Sebel et al. 2004, Errando et al. 2008, Shi und Wang 2013, Pandit et al. 2014). Der Hauptrisikofaktor für das Auftreten von intraoperativer Wachheit scheint die Unterdosierung von Hypnotika zu sein (Ghoneim et al. 2009). Grund dafür kann unter anderem das interindividuell unterschiedliche Ansprechen auf Anästhetika sein. Erwartungsgemäß bestätigte sich, dass Patienten mit früher einmal aufgetretener Awareness in der Anamnese ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das erneute Auftreten haben. Bei Aranake et al. zum Beispiel lag die Inzidenz intraoperativer Wachheit bei 1,7 % der Patienten mit Awareness in der Vergangenheit gegenüber 0,3 % in der Kontrollgruppe (Aranake et al. 2013, Yu und Wu 2017). Weiterhin scheint intraoperative Wachheit bei balancierter Anästhesie im Vergleich zur TIVA seltener vorzukommen. Die Prämedikation mit Benzodiazepinen könnte ein protektiver Faktor sein (Errando et al. 2008, Yu und Wu 2017), wohingegen der Gebrauch von Muskelrelaxantien einen Risikofaktor darstellt (Sandin et al. 2000, Pandit et al. 2014). Zudem ist die Inzidenz vom chirurgischen Fachbereich abhängig. Sie tritt bei herz- und thoraxchirurgischen oder geburtshilflichen Operationen häufiger auf als in anderen Fachgebieten (Pandit et al. 2014). Kinder sind bis zu 10-fach häufiger als Erwachsene betroffen (Lopez et al. 2007, Noel und Van Der Linden 2016).

Eine Überdosierung von Narkotika ist wiederum mit einem verzögerten Erwachen aus der Narkose, postoperativen neurologischen Störungen durch die Neurotoxizität der Narkotika,

## Einleitung

vermehrter neuroinflammatorischer Antwort auf chirurgische Manipulation, einer höheren 24 h- und bis zu 1 Jahres - Mortalität sowie erhöhten Kosten für die Anästhesie verbunden (Chhabra et al. 2016, Punjasawadwong et al. 2018). Daher gibt es verschiedene Ansätze, um optimale Narkoseeinstellungen zu gewährleisten.

### 1.2 Das EEG und seine Nutzung als intraoperatives Monitoring

#### 1.2.1 Allgemeines zum EEG

Elektrophysiologisches Monitoring, auch Neuromonitoring genannt, gehört zur Standard-Narkoseüberwachung im Operationssaal in der Neurochirurgie. Hierzu gehören einerseits die Aufzeichnung evozierter Potenziale durch motorisch evozierte Potentiale (MEP), sensorisch evozierte Potentiale (SEP) oder akustisch evozierte Potentiale (AEP), andererseits aber auch die Aufzeichnung der spontanen Hirnaktivität durch das Elektroenzephalogramm.

Das Elektroenzephalogramm wurde erstmals von Hans Berger (deutscher Neurologe und Psychiater, 1873-1941) im Jahre 1929 beschrieben (Berger 1929). Es ist ein komplexes Signal, das die von Gehirnzellen ausgehenden elektrischen Potenzienschwankungen widerspiegelt. Bei Ableitung auf der Kopfoberfläche setzt es sich ebenso aus muskulären Anteilen zusammen. Die klassische EEG-Linie stellt elektrische Potentiale (in mV, Bereich von etwa 0 bis 200  $\mu$ V) als Funktion der Zeit dar. (Schneider 2015)

#### 1.2.2 Die Spektralanalyse

Schon früh stellte man fest, dass sich das Elektroenzephalogramm als intraoperatives Monitoring eignet, um die Wirkung von Anästhetika anhand der EEG-Linien abzuschätzen (Brazier und Finesinger 1945, Clowes et al. 1953). Eine Form der Prozessierung des EEGs ist die Spektralanalyse, die mit Hilfe der Fourier-Transformation erstellt wird. Die Fourier-Transformation ist auf die von dem französischen Physiker und Mathematiker Jean Baptiste Joseph Fourier im Jahre 1822 eingeführte und nach ihm benannte mathematische Theorie begründet, bei der ein Zeitsignal – hier die EEG-Ableitung – in seine Frequenzanteile sinus- und cosinusförmiger Struktur zerlegt wird. Unter rechnerischem Einbezug der Phasenlage dieser wellenförmigen Strukturen entsteht das bekannte Frequenzspektrum, das sich unter Vernachlässigung der Phaseninformation als Amplituden oder als Power- bzw.

## Einleitung

Leistungsspektrum darstellen lässt. Das Signal wird durch die Fourier-Transformation dann anstatt mit der Amplitude als Funktion der Zeit mit der Amplitude als Funktion der Frequenz dargestellt. Die Umrechnung zum Leistungsspektrum erfolgt durch Quadrieren der spektralen Amplituden. Manchmal wird eine normierte Form verwendet, bei der das Integral der spektralen Leistungen insgesamt den Wert 1 annimmt. In diesem Fall spricht man vom Leistungsdichtespektrum oder von der Power Spectral Density (PSD). Die Fast Fourier Transformation (Cooley und Tukey, 1965) ist ein schneller Algorithmus, mit dem sich die Rechenvorgänge der Fourier-Analyse für digital vorliegende Zeitsignale optimieren lassen. (Sigl und Chamoun 1994, Zschocke und Hansen 2012)

Das Frequenzspektrum wird in der Praxis häufig in folgende Bereiche eingeteilt: Gamma ( $>30$  Hz) –, Beta (13-30 Hz) –, Alpha (8-13 Hz) –, Theta (4-8 Hz) –, Delta (0,5-4 Hz) – Bänder, wobei die genauen Frequenzbereiche bei unterschiedlichen Autoren gering voneinander abweichen können. Nutzen gewinnt diese Einteilung dadurch, dass sich bei Änderung des Bewusstseinszustands eines Individuums auch die Anteile eben dieser Frequenzbänder im EEG ändern. Dadurch lassen sich anhand des Frequenzspektrums Rückschlüsse auf den klinischen Zustand des Patienten ziehen. Eine solche orientierende Einteilung ist in Tabelle 1 dargestellt.

*Tabelle 1 Spektrale Bänder des Elektroenzephalogramms im Rahmen der Allgemeinanästhesie mit Benennung, Frequenzangabe sowie zugehörigem klinischem Zustand (Schneider 2015).*

| Frequenzband       | Frequenz | Klinischer Zustand                            |
|--------------------|----------|---|
| Gamma ( $\gamma$ ) | $>30$ Hz | Wachheit                                      |
| Beta ( $\beta$ )   | 13-30 Hz | Schließen der Augen,<br>Einleitung Anästhesie |
| Alpha ( $\alpha$ ) | 8-13 Hz  | Wachzustand                                   |
| Theta ( $\theta$ ) | 4-8 Hz   | Allgemeinanästhesie                           |
| Delta ( $\delta$ ) | 0,5-4 Hz | Allgemeinanästhesie,<br>Opioidwirkung         |

### 1.2.3 Ein nicht-lineares Analyseverfahren: Die Entropie

Bei der Analyse anhand des Frequenzspektrums geht man von der Linearität des EEG-Signals aus. Nicht-lineare Interferenzen zwischen den Phasen eines Signals werden ignoriert.

## Einleitung

Linearität in der Systemtheorie ist wie folgt definiert. Angenommen es gäbe zwei willkürliche Eingangssignale  $x^1(t)$ ,  $x^2(t)$ . Die Ausgangssignale sollen  $y^1(t)$ ,  $y^2(t)$  lauten. Es gelte also

$$y^v = T(x^v(t)) \quad (v = 1, 2).$$

Linearität besteht nun in diesem System, „wenn jeder Linearkombination der  $x^v(t)$  ( $v = 1, 2$ ) die entsprechende Linearkombination der  $y^v(t)$  ( $v = 1, 2$ ) als System-Reaktion entspricht.“ (Unbehauen 2009)

Es gilt sowohl

$$T(k_1 x^1(t) + k_2 x^2(t)) = k_1 y^1(t) + k_2 y^2(t)$$

als auch

$$T(k x(t)) = k T(x(t))$$

(Unbehauen 2009). Das Gehirn als biologisches System allerdings generiert Signale nicht-linearen Ursprungs (Gallez und Babloyantz 1991). Bereits auf der Zellebene werden Aktionspotenziale infolge bestimmter Schwellwerte ausgelöst, womit das lineare Ursache-Wirkungsprinzip auf dieser Ebene verletzt wird (Andrzejak et al. 2001). Die ersten nicht-linearen EEG-Analysen wurden 1985 von Rapp et al. und Babloyantz et al. durchgeführt. Seither gibt es viele unterschiedliche nicht-lineare Ansätze, um das EEG als Abbild des dynamischen Systems „Gehirn“ zu analysieren (Babloyantz et al. 1985, Rapp et al. 1985).

Im Folgenden soll auf ein in dieser Arbeit verwendetes nicht-lineares Verfahren eingegangen werden, das prinzipiell die Informationsverarbeitung eines dynamischen Systems zu reflektieren vermag, indem es die Anzahl von Mikrozuständen anhand des gemessenen Zeitsignals quantifiziert: Die Entropie. Der Begriff Entropie ist eine Größe der statistischen Physik zur Quantifizierung der Systemzustände und wird in ähnlicher Weise in der Informationstheorie als ein Maß für den Informationsgehalt einer Zeichenmenge verwendet. Grundlage dazu bildet die Shannon-Entropie, die auf den Begründer der Informationstheorie, Claude E. Shannon (US-amerikanischer Mathematiker und Elektrotechniker, 1916-2001), zurückgeht und wie folgt definiert ist:

$$H = - \sum_{x^i} p(x_i) \cdot \log p(x_i)$$

(Shannon 1948).  $H$  als Entropie ist der Erwartungswert des Informationsgehaltes,  $x_i$  beschreibt den Wert innerhalb einer Zeichenreihe der endlichen Symbole  $i$ . Kommt stets nur ein Symbolwert

## Einleitung

vor, ist der Wert der Entropie  $H = 0$  (da  $\log p(1) = 0$ ), also ein minimaler Informationsgehalt. Kommen alle Symbolwerte gleich häufig vor, ergibt sich der maximal mögliche Wert  $H_{\max} = \log(i)$ .

Diese Angabe eines abstrakten Informationsgehaltes eines Signals machten sich viele für die Bestimmung eines validen Parameters zur Separation von Narkose und Wachheit zunutze, denn es lässt sich für ein waches Individuum eine größere Anzahl neuronaler Zustände im Vergleich zu einem Individuum im bewusstlosen Zustand annehmen, die sich zu einer ebenso erhöhten Entropie des EEG ausdrücken soll (Gallez und Babloyantz 1991). Umsetzungen der Shannon-Entropie in der EEG-basierten Narkoseüberwachung finden sich in der State Entropy (SE) und Response Entropy (RE) des Entropy Module (GE Healthcare, Helsinki, Finland), der Anwendung der Approximate Entropy sowie der in dieser Arbeit angewandten Permutationsentropie und Symbolischen Transferentropie (Pincus 1991, Bruhn et al. 2001, Bandt und Pompe 2002, Viertio-Oja et al. 2004, Burioka et al. 2005, Jordan et al. 2008, Ranft et al. 2016).

### 1.2.4 Narkoseindizes

Das EEG-Monitoring zur intraoperativen Überwachung gewann durch oben genannte und viele weitere neu entwickelte Narkoseindizes an Bedeutung, die sich in den letzten Jahren im klinischen Alltag zum Monitoring der Narkosetiefe etabliert haben. Teilweise beruhen diese Indizes auf der oben beschriebenen Spektralanalyse und/oder der Shannon-Entropie. Gemeinsam ist ihnen das Prinzip, dass das EEG prozessiert wird und am Ende ein auf unterschiedlichen Algorithmen basierender Wert (meist Rang von 0-100, dimensionslos) steht, der statistisch nachweisbar mit der Narkosetiefe korrelieren soll (Marchant et al. 2014). Beispiele dieser Methoden sind die Berechnung des Bispectral Index (BIS, Covidien, Mansfield, MA, USA) sowie die oben erwähnte in das Entropy Module integrierte spektrale Entropie (GE Healthcare, Helsinki, Finland), der Patient State Index (PSI, Physiometrix Inc., North Billerica, MA, USA) oder der Narcotrend (MMH, Hannover, Deutschland).

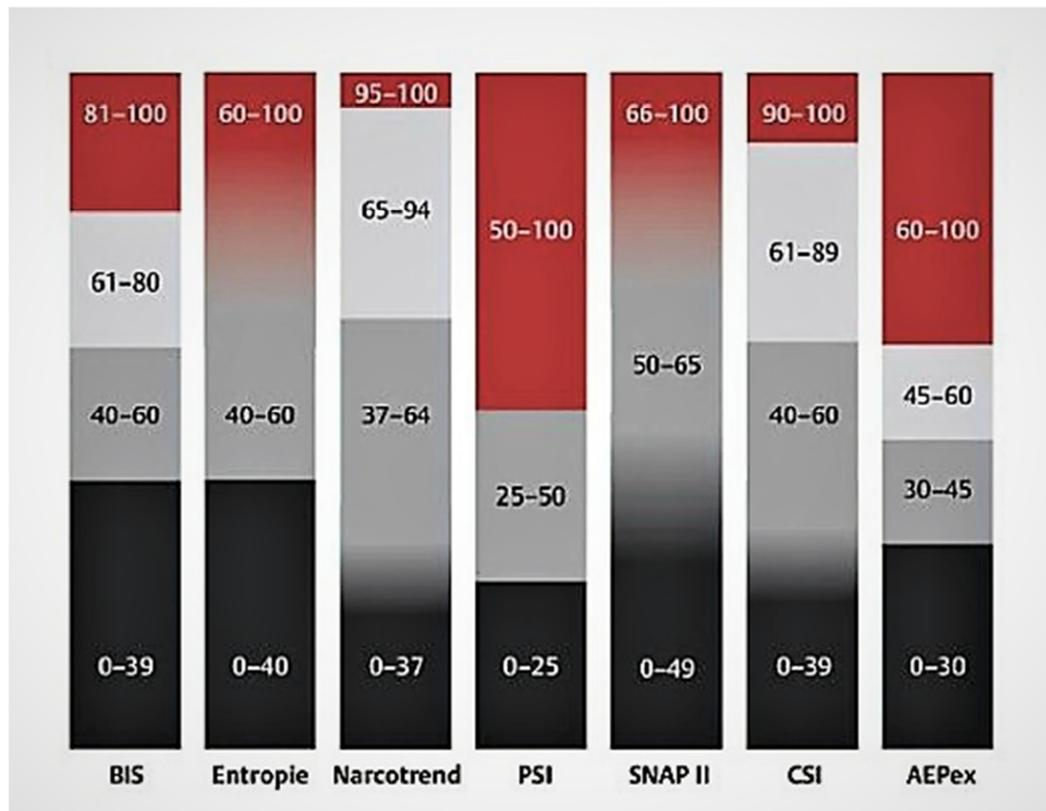


Abbildung 1 Wertebereiche von Narkoseindizes: Rote Bereiche kennzeichnen zu geringe Narkosetiefen; hellgraue bzw. dunkelgraue Bereiche kennzeichnen empfohlene Zielwerte für Sedierung bzw. Allgemeinanästhesie; schwarz-graue Bereiche kennzeichnen eine zu tiefe hypnotische Komponente; BIS=Bispectral Index, PSI=Patient State Index, CSI=Cerebral State Index (Schneider 2015).

Der bekannteste und am meisten untersuchte Narkoseindex ist der BIS. Mehrere Studien haben gezeigt, dass er ein valider Parameter zur Narkoseüberwachung ist und intraoperative Wachheit signifikant reduzieren kann. Bei der prospektiven, multizentrischen Doppelblindstudie von Myles et al. betrug die Risikoreduktion intraoperativer Wachheit durch Anwendung des BIS-Monitor 82 % (Liu et al. 1997, Ekman et al. 2004, Myles et al. 2004). Andererseits haben Schuller et al. gezeigt, dass der BIS-Parameter abhängig von muskulärer Aktivität ist, und die Werte durch die Nutzung von Muskelrelaxantien sogar bei nicht narkotisierten Probanden sinken (Schuller et al. 2015). Zudem gibt es auch Studien, die der BIS-gestützten Narkoseüberwachung keinen Nutzen für die Reduktion von Awareness zusprechen konnten (Avidan et al. 2008, Shanks et al. 2015). Ein weiteres Beispiel ist die SE/RE des Entropy Moduls als erster Monitor, der die Entropie als Berechnungsgrundlage nutzte, um die Narkosetiefe zu beurteilen. Pilge et al. stellten 2015 in einem Vergleich von BIS und SE derselben EEG-Daten fest, dass die SE den klinischen

## Einleitung

Übergangszustand zwischen Wachheit und Bewusstseinsverlust schlechter detektierte und eine höhere Fehlerrate als der BIS-Index aufwies (Pilge et al. 2015). Andere Studien zeigten, dass der BIS und die SE/RE ebenbürtige Parameter zur Separation von Bewusstseinszuständen sind und beide einen Mehrwert gegenüber konventionellen klinischen Methoden bieten (Schmidt et al. 2004, Paolo Martorano et al. 2006, White et al. 2006). Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013, die Studien zu den drei Monitoren BIS, Entropy Module sowie zu einem weiteren Monitor – dem Narcotrend – untersuchte, zeigte, dass alle drei Monitore mit einem geringeren Verbrauch von Anästhetika und einer schnelleren postoperativen Erholungsphase gegenüber der Überwachung der Narkosetiefe anhand klinischer Zeichen assoziiert waren. Allerdings schien dies klinisch nicht besonders relevant zu sein. Die Evidenz bezüglich der Reduktion von intraoperativer Wachheit war für alle drei Monitore begrenzt. Ein definiertes, klinisch relevantes Kosten-Nutzen-Profil konnte bisher nicht etabliert werden. (Shepherd et al. 2013, Messina et al. 2016)

Die Existenz und Weiterentwicklung dieser Narkosemonitore sind dennoch sinnvoll zur Einstellung eines optimalen Anästhesielevels ohne Über- oder Unterdosierung. Es gibt zwar verschiedene klinische Hinweise für das Nachlassen der Narkose, wie Tachykardie, Hypertension, Mydriasis, Tränenlaufen oder Schwitzen (Hardman und Aitkenhead 2005, Marchant et al. 2014). Allerdings gibt dieses klinische Monitoring nur Tendenzen an (Myles et al. 2004). Hinzu kommt, dass während einer OP verwendete Pharmaka teilweise genau diese klinischen Reaktionen beeinflussen bzw. maskieren können. So senken zum Beispiel Hypnotika den Blutdruck, Beta-Blocker die Herzfrequenz, und Anticholinergika verursachen Mydriasis (Hardman und Aitkenhead 2005).

### 1.3 Das Gliom und seine chirurgische Therapie

#### 1.3.1 Fakten zum Tumor

Die Einteilung von Gliomen anhand der histologischen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation in WHO-Grad I – IV ist weltweit anerkannt und wird häufig zur prognostischen Einschätzung herangezogen. Eine genauere Unterteilung erfolgt anhand des histologischen Ursprungs der Zelltypen: Es wird zwischen Oligodendrogliomen, Oligoastrozytomen, Astrozytomen und Glioblastomen unterschieden. (Stupp et al. 2014)

## Einleitung

Pro Jahr gibt es etwa 5-6 Primärdiagnosen eines Glioms pro 100.000 Einwohner (Weller et al. 2014). Die Tendenz ist jedoch steigend. So zeigte eine Studie aus 2014, dass die Inzidenz 1989 noch 4,9 pro 100.000 Einwohner betrug, 2010 jedoch schon bei 5,9 pro 100.000 Einwohner lag (Ho et al. 2014). Das mediane Überleben von Gliom-Patienten hängt stark vom WHO-Grad ab und ist in Tabelle 2 dargestellt.

*Tabelle 2 Medianes Überleben von Gliom-Patienten nach WHO-Grad und Zelltyp (Stupp et al. 2014)*

| WHO-Grad und Zelltyp            | Medianes Überleben in Jahren  |
|---------------------------------|-------------------------------|
| Grad II                         |                               |
| Astrozytom                      | 7-10                          |
| Oligodendrogliom                | >10-15                        |
| Grad III                        |                               |
| Anaplastisches Astrozytom       | 3,5                           |
| Anaplastisches Oligodendrogliom | >10                           |
| Grad IV                         | 15 Mo, 2-Jahres-Überleben 27% |

Maligne Gliome (Grad III und IV) haben trotz aktueller Behandlungsoptionen eine sehr schlechte Prognose. Es gibt jedoch unabhängige Faktoren, die ein verbessertes Überleben bei Patienten mit höhergradigen Gliomen prädiktieren. Hierzu gehören unter anderem ein niedriges Lebensalter bei Diagnose, die Resektion statt der Biopsie, der Resektionsgrad R0, ein Karnofsky Index über 70 %, ein niedriger Nekrosegrad und wenig KM-Aufnahme in der MRT. (Burger und Green 1987, Lacroix et al. 2001, Laws et al. 2003)

Klinisch präsentieren sich Gliom-Patienten mit Kopfschmerzen, Krampfanfällen oder neurologischen Ausfällen, die von motorischen, sensiblen und sprachlichen Ausfällen über Persönlichkeitsveränderung stark variieren und auf die entsprechende Lokalisation des Tumors im Gehirn hinweisen können (Dietrich 2017, Wong und Wu 2018). Interessanterweise können etwa 10 bis 15 % aller erstmalig aufgetretenen Krampfanfälle bei Erwachsenen auf einen Gehirntumor zurückgeführt werden (Forsgren 1990, Bromfield 2004).

## Einleitung

Für die Diagnosefindung eines Glioms werden zunächst bildgebende Verfahren wie insbesondere das MRT genutzt. Zur sicheren Diagnosestellung muss Gewebe zur histologischen Untersuchung des Tumors gewonnen werden, was entweder durch chirurgische Resektion des Tumors oder durch eine unabhängige Biopsie erfolgen kann. Prinzipiell sollten alle Gliome – sowohl Erst Diagnosen als auch Rezidive – primär therapeutisch reseziert werden. Bei sehr ungünstig gelegenen oder multiplen Läsionen, die Metastasen entsprechen könnten, oder bei alten Patienten in deutlich reduziertem Allgemeinzustand kann eine Biopsie statt einer Resektion erwogen werden. Abhängig vom WHO-Grad des Glioms schließen sich an die Resektion eine Strahlen- und/oder Chemotherapie an bzw. können diese bei Inoperabilität als Primärtherapie eingesetzt werden. (Weller et al. 2014)

### 1.3.2 Die Wachkraniotomie

Zahlreiche retrospektive Studien zeigen, dass eine maximale Tumorresektion das Überleben, Überleben ohne Tumorprogress, Lebensqualität und Symptombefreiheit sowohl in Low-Grade als auch in High-Grade Gliomen verbessern (Lacroix et al. 2001, Laws et al. 2003, Stark et al. 2005, Sanai und Berger 2008, Smith et al. 2008, D'Amico et al. 2017). Zudem wird dadurch nicht nur die Überlebensrate verbessert, sondern auch eine bessere Kontrolle von Krampfanfällen gewährleistet und die Transformation in histologisch malignere Tumoren vermindert (Sanai und Berger 2011).

Der Resektion des gesamten Tumorgewebes steht das Risiko gegenüber, während der Operation zu weit in funktionsrelevantes Gewebe vorzudringen. Neue Operationstechniken wie die Wachkraniotomie haben dazu geführt, dass sich auch das funktionelle Outcome in der chirurgischen Therapie von Gliomen erheblich verbessert hat. Für Patienten, die einen supratentoriellen Tumor in oder in der Nähe von Regionen mit Sitz von sprachlichen oder sensomotorischen Fähigkeiten haben, scheint die Wachkraniotomie eine gute und sichere Möglichkeit zur Resektion darzustellen. (Taylor und Bernstein 1999, Serletis und Bernstein 2007, Pereira et al. 2009, Hervey-Jumper et al. 2015, Hervey-Jumper und Berger 2016, Stevanovic et al. 2016)

Es gibt nicht viele Studien zum Vergleich der Wachkraniotomie mit der konventionellen Operation in Allgemeinanästhesie. Die Über- oder Unterlegenheit der einen gegenüber der anderen Methode wird kontrovers diskutiert (Gupta et al. 2007, Sacko et al. 2011, Brown et al. 2013, Eseonu et al. 2017, Gerritsen et al. 2019, Zelitzki et al. 2019). Eine 2007 veröffentlichte

## Einleitung

prospektive randomisierte Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede im chirurgischen Outcome (d.h. Auftreten neuer oder Verschlimmerung präoperativer neurologischer Defizite) oder der Krankenhausverweildauer (Gupta et al. 2007). 2011 publizierten hingegen Sacko et al. in einer prospektiven Studie ein besseres neurologisches Outcome sowie bessere Resektionsergebnisse für Tumoren im eloquenten Kortex, die in Wachkraniotomie statt in Allgemeinanästhesie reseziert wurden (Sacko et al. 2011). Gerritsen et al. beschreiben eine maximale Resektion von fast 95 % durch eine Wachkraniotomie gegenüber 70 % Resektion in Allgemeinanästhesie (Gerritsen et al. 2019). Auch bei anderen Autoren war die Resektion der Tumoren durch eine Wachkraniotomie häufiger mit kompletten Resektionen, verkürzten Krankenhausaufenthalten und mit weniger postoperativen Komplikationen assoziiert (Brown et al. 2013).

Es gibt verschiedene Anästhesieverfahren, die für Wachkraniotomien eingesetzt werden. Die häufigsten sind die SAS-Technik (=asleep-awake-asleep) und die MAC-Technik (=monitored anesthesia care). Bei der SAS-Technik als ältester Technik bekommt der Patient zunächst eine Vollnarkose. Er wird entweder mit einer Larynxmaske oder seltener mit einem Endotrachealtubus beatmet. Nach Trepanation und Durotomie werden die Narkotika-Infusionen gestoppt und das Erwachen des Patienten abgewartet. Während der Manipulation bzw. Resektion von funktionsrelevantem Hirngewebe ist der Patient bei vollem Bewusstsein und wird für die letzten OP-Schritte (Blutstillung, Wundverschluss) entweder wieder in Vollnarkose gebracht oder analgosediert. In der MAC-Technik wird der Patient von OP-Beginn an leicht sediert, sodass er Befehlen zu jeder Zeit folgen sowie auf Stimuli reagieren kann. Spontanatmung sollte ohne Atemwegsmanagement möglich sein. In einer neueren Technik, der AAA-Technik (=awake-awake-awake), wird der Patient nur lokal- oder regionalanästhesiert. Die Auswahl des passenden Anästhesieverfahrens sollte unter anderem von individuellen Patientenfaktoren, der Länge der Operation, der Erfahrung des Anästhesisten und der Verfügbarkeit und Zusammensetzung des multidisziplinären Teams abhängig gemacht werden. (Bilotta und Rosa 2009, Gruenbaum et al. 2016, Stevanovic et al. 2016, Kulikov und Lubnin 2018, Sewell und Smith 2019)

### 1.3.3 Elektrokortikographie und Elektroenzephalographie – die Unterschiede

Während einer Wachkraniotomie ist die Anlage vom 10-20-System von Oberflächenelektroden prinzipiell schwierig. Zur Überwachung der elektrischen Aktivität wird daher gerne die Elektrokortikographie genutzt. Es gab bisher schon verschiedene Studien auf diesem Gebiet, die Veränderungen im ECoG in narkotisierten Patienten analysierten. Prinzipiell sind Veränderungen

## Einleitung

im ECoG und EEG unter Narkose ähnlich. Grob gesagt werden Alpha-Wellen bei Narkoseeinleitung zunächst durch hochfrequente Betaaktivität ersetzt. Während der Narkose dominieren dann niederfrequente Wellen – insbesondere Delta-Wellen – die elektrische Aktivität (Chui et al. 2013). Es gibt dennoch Unterschiede zwischen den beiden Messverfahren. So wird im EEG die myoelektrische Aktivität mitgemessen, im ECoG hingegen nicht. Weiterhin umgeht man im ECoG den Schallmauereffekt des Schädels, der im EEG bedacht werden muss. Aus diesem Grund konnte schon gezeigt werden, dass das ECoG strukturelle Gehirnschäden schneller und genauer detektieren kann (Roberts et al. 1983). Pacia et al zeigten in einer Studie mit zeitgleicher EEG- und ECoG- Analyse, dass Krampfanfälle teilweise durch das ECoG gut detektiert werden konnten, jedoch im EEG gar nicht aufgezeichnet wurden (Pacia und Ebersole 1997). Ableitungsphänomene im EEG und ECoG können und sollten daher durchaus verglichen werden. Es lassen sich aber neue Ergebnisse aus Studien der einen Ableitungsmethode nicht automatisch auf die andere Methode übertragen. (Lange et al. 2019)

## Aufgabenstellung und Zielsetzung

### 2 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist es in einem ersten Teil, anhand der Elektrokortikogramme der Patientenpopulation während Wachkraniotomien zu analysieren, ob vor allem die Permutationsentropie, aber auch Symbolische Transferentropie und die Spektralanalyse im ECoG als zuverlässiges Maß für die Narkosetiefe dienen können. Vorherige Studien mit Oberflächen-Elektroenzephalogrammen, die den Nutzen dieser Parameter zeigen, sollen anhand der Daten aus kortikalen Ableitungen bestätigt werden.

In einem zweiten Teil soll beurteilt werden, ob es Patientencharakteristika oder Eigenschaften des Tumors gibt, die Einfluss auf die PeEn haben. Einflüsse der Tumorcharakteristika auf die PeEn könnten diesen Parameter als diagnostisches Tool in der Tumordiagnostik einsetzbar machen. Andererseits würden stabile PeEn-Werte unabhängig von Patienten- oder Tumorcharakteristika eine bessere globale Einsetzbarkeit des Parameters für das Narkosemonitoring bedeuten.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Das Patientenkollektiv

Wir schlossen zunächst alle Patienten (N=22) mit linksseitigem primärem Gehirntumor in die Studie ein, deren Tumor im Zeitraum Februar 2014 bis Oktober 2016 in der Neurochirurgischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar per Wachkraniotomie mit ECoG-Aufzeichnung reseziert wurde. Wir schlossen sowohl Patienten mit Erstdiagnosen als auch mit Tumorrezidiven der WHO-Grade II-IV ein. Aufgrund teils nicht verwertbarer ECoG-Sequenzen erhielten wir letztlich N=16 Patienten, die für die Studie geeignet waren.

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München geprüft und genehmigt. Sie wurde gemäß den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki von 1964 und ihren späteren Änderungen durchgeführt (Registrierungsnummer für klinische Studien: 284/15).

#### 3.2 Anästhesiologisches und operatives Vorgehen

Die Wachkraniotomien wurden in SAS-Technik durchgeführt. Hierzu wurden die Patienten in TIVA (=total intravenöse Anästhesie) mit dem Hypnotikum Propofol (Propofol – lipuro 2%, BBraun) sowie dem Opiat Remifentanil (Remifentanil-hameln) narkotisiert. Zur Atemwegssicherung wurde eine Larynxmaske (Ambu® AuraGain™ Disposable Laryngeal Mask oder Ambu® AuraFlex™ Disposable Laryngeal Mask) verwendet. Die Narkoseüberwachung wurde mit dem Standardmonitoring der ASA (Pulsoxymetrie, EKG, nicht-invasiver Blutdruckmessung, endexpiratorischer CO<sub>2</sub>-Messung), invasiver Blutdruckmessung und mit dem Entropie-Modul (GE Healthcare) durchgeführt. Die Operation wurde in Vollnarkose begonnen. Es wurde mit dem Neuronavigationssystem der Brainlab AG operiert.

Nun wurde jeweils eine vierpoolige Kortex-Streifenelektrode (Inomed Medizintechnik GmbH, Emmendingen) frontal und parietal auf dem Kortex platziert und die 8-Kanal-Aufzeichnung mit dem ISIS IOM Gerät der Inomed GmbH mit der Softwareversion NeuroExplorer Version 4.3.5.0 durchgeführt. Nach dem Stoppen der Propofol- und Remifentanil-Perfusoren wurde die Larynxmaske entfernt, sobald der Patient erwachte, spontan (oder auf Kommando) atmete und die Augen auf Aufforderung öffnete. Zur Tumorresektion war ununterbrochen ein Mitarbeiter der

## Material und Methoden

Neuropsychologie zum Monitoring der Sprachfunktion des Patienten anwesend. Nach der Tumorresektion wurde der Patient wieder in Narkose versetzt.

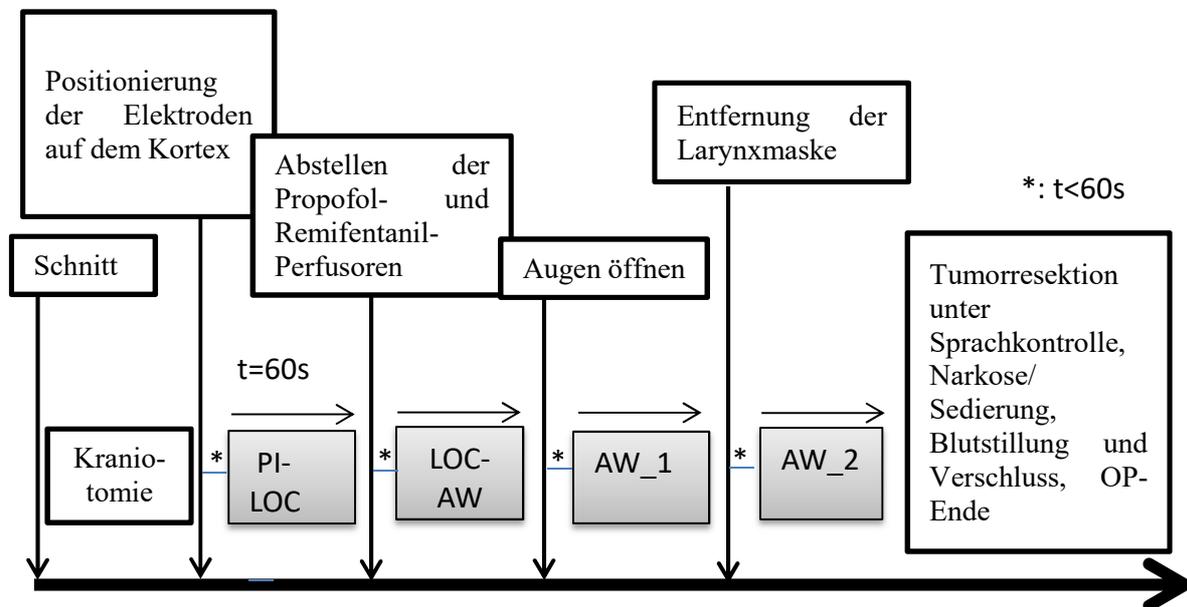


Abbildung 2 Studienaufbau anhand eines Flussdiagramms. Es werden die Abfolge der Operation und die Zeitpunkte der verwendeten ECoG-Abschnitte dargestellt. PI-LOC: Propofol-induzierter Bewusstseinsverlust, LOC-AW: Übergangszustand zwischen Narkose und Wachheit, AW\_1: Wachzustand kurz nach Öffnen der Augen, AW\_2: Wachzustand kurz nach Entfernung der Larynxmaske (Die Abbildung ist nicht maßstabsgetreu.) (Lange et al. 2019).

### 3.3 Permutationsentropie

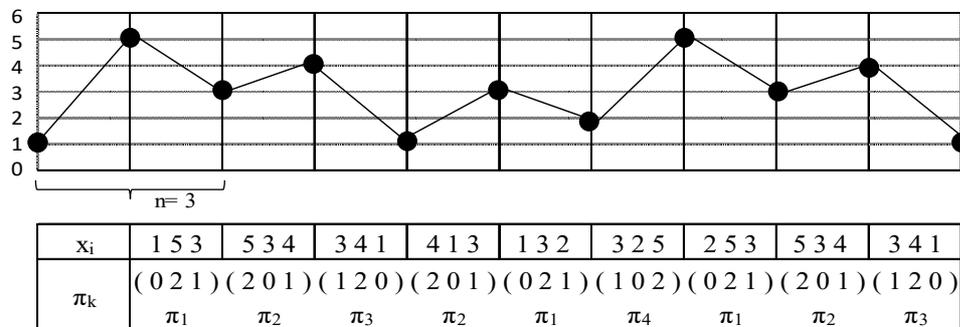
Die Permutationsentropie  $PeEn$  wurde erstmals von Bandt et al. im Jahr 2002 beschrieben. Sie leitet sich von der in der Einleitung beschriebenen Shannon-Entropie ab (Bandt und Pompe 2002). Bei der  $PeEn$  werden angrenzende Zahlenwerte einer Zahlenreihe miteinander verglichen und von kleinen zu großen Werten in eine Rangordnung gebracht. Der absolute Wert der Amplitude eines einzelnen Messpunktes spielt keine Rolle. Der Vorteil daran ist die Robustheit gegenüber Ausreißern in der Amplitude, die eine Analyse beispielsweise bei Signalartefakten beeinträchtigen können. Auch das EEG-Signal als eine Zeitreihe kann so in diese Rangmotive aufgeteilt werden. (Jordan et al. 2008) Dadurch können Artefakt behaftete Sequenzen dennoch valide beurteilt werden, ohne diese vorher durch komplizierte Prozesse filtern zu müssen. (Bandt und Pompe 2002, Olofsen et al. 2008)

## Material und Methoden

Wie in Abbildung 3 dargestellt beschreibt die Dimension  $n$ , wie viele benachbarte Amplitudenwerte einer Zeitreihe pro Permutation betrachtet werden. Die Amplitudenwerte werden dann (unabhängig von ihrem absoluten Wert) der Größe nach in eine Rangordnung gebracht. Jeder der mit  $k$  indizierten Subvektoren entlang des Signals hat ein bestimmtes Rangordnungsmotiv der  $n$  Amplitudenwerte, das jeweils als Permutation  $\pi_k$  der Dimension  $n$  bezeichnet wird. Das Analysefenster wird nun um den Versatz  $\tau$  samples verschoben und die nächste Permutation der Dimension  $n$  wird bestimmt. Abgeleitet von der Formel der Shannon-Entropie ergibt sich der Wert der berechneten PeEn aus der Häufigkeitsverteilung des Auftretens der einzelnen Permutationen  $\pi_k$  in dem EEG-Abschnitt, was wiederum ein Maß für die Unordnung bzw. Information im EEG ist.

$$\text{PeEn} = - \sum_k p(\pi_k) \cdot \log p(\pi_k)$$

(Bandt und Pompe 2002, Jordan et al. 2008). Wenn nur ein Typ von Permutation auftritt, ist der Wert der PeEn 0. Je mehr verschiedene Permutationen auftreten, desto größer wird der Wert. Falls alle Permutationen gleich häufig vorkommen, ist der Wert maximal ( $\text{PeEn}_{\max} = \log(k)$ ).



$$p(\pi_1) = \frac{3}{9} \quad p(\pi_2) = \frac{3}{9} \quad p(\pi_3) = \frac{2}{9} \quad p(\pi_4) = \frac{1}{9}$$

$$\text{PeEn} = - \sum_k p(\pi_k) \cdot \log p(\pi_k) = 0,569$$

Abbildung 3 Berechnungsbeispiel der Permutationsentropie mit  $n = 3$  und  $\tau = 1$ , nach (Jordan et al. 2008, Lange et al. 2019).

Es wurden folgende Einstellungen für die Berechnung der PeEn verwendet: Dimension  $n = 5$ ,  $\tau = 5$  (Abtastfrequenz  $f_s = 200$  Hz)

## Material und Methoden

Es wurden jeweils ECoG-Segmente mit  $t = 60$  s extrahiert und analysiert. Während der Aufzeichnung dieser Segmente fand keine chirurgische Manipulation statt. Pro Patient wurden vier Segmente zu folgenden Zeitpunkten verwendet (siehe auch Abbildung 2):

- 1) PI-LOC: Patient in Vollnarkose
- 2) LOC-AW: Zeitpunkt nach dem Ausschalten der Propofol- und Remifentanil-Perfusoren
- 3) AW\_1: Zeitpunkt nach dem ersten Öffnen der Augen des Patienten (entweder spontan oder auf Aufforderung)
- 4) AW\_2: Zeitpunkt nach dem Entfernen der Larynxmaske des Patienten

Die Werte der vier frontalen und ebenso der vier parietalen Ableitungen wurden gemittelt. Die Segmente der Länge  $t = 60$  s wurden dann jeweils in 6 Abschnitte von  $t = 10$  s Länge unterteilt. Die PeEn wurde für die sechs 10 s-Segmente berechnet und wiederum gemittelt. Vor der eigentlichen Analyse wurden die ECoG-Signale zwischen 0,5–30 Hz Bandpass gefiltert (Butterworth Filter der Ordnung 3). Bisherige Skalp-Analysen von EEGs wurden meist mit einer maximalen Frequenz von 30 Hz gefiltert, da davon ausgegangen wird, dass bei Frequenzen darüber hinaus die muskuläre Aktivität dominiert (Bonhomme und Hans 2007). Diese muskuläre Aktivität muss bei der Ableitung des ECoG auf der Hirnrinde nicht befürchtet werden. Allerdings dient die Filterung zur Schaffung gleicher Bedingungen zu vorherigen Analysen. Alle Analysen wurden mit LabView 8.5 (National Instruments, Austin, TX, USA) durchgeführt, der Kernalgorithmus der PeEn wurde in C implementiert (Jordan et al. 2013).

### 3.4 Symbolische Transferentropie

Die Symbolische Transferentropie STEn wurde im Jahre 2008 von Staniek et al. veröffentlicht (Staniek und Lehnertz 2008). Um die STEn zu bestimmen wird ebenfalls die rechnerische Herangehensweise der PeEn verwendet, um deren Vorteile – beispielsweise Robustheit gegen Artefakte, nicht parametrische Werte sowie Eignung für vergleichsweise kurze Signale – auszunutzen. Es werden wie bei der PeEn eine bestimmte Anzahl an Amplitudenwerten der Dimension  $n$  betrachtet, in eine Rangordnung gebracht und das Rangmotiv einer Permutation zugeordnet. Jedoch betrachtet man nun zwei Zeitreihen  $\{x\}$  und  $\{y\}$ , deren gegenseitiger Informationsfluss beobachtet werden soll. Wie in Abbildung 4 dargestellt seien die zwei Zeitreihen in Sequenzen  $x$  bzw.  $y$  entlang des Zeitindex  $i$  mit Amplitudenwerten der Anzahl

## Material und Methoden

(Dimension)  $n$  eingeteilt. Die STEn gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit Sequenzen der einen Zeitreihe durch eine vergangene Sequenz (nach einer Transitionszeit  $\delta$ ) der anderen Zeitreihe erklärt werden können. Dies wird auch als DC = Directed Connectivity bezeichnet (Staniek und Lehnertz 2008, Jordan et al. 2013). In Abbildung 4 werden Permutationen  $\hat{x}_i$  der Zeitreihe  $\{x\}$ , ebenso wie Permutationen  $\hat{y}_i$  der Zeitreihe  $\{y\}$  gebildet. In diesem konkreten Beispiel betrachtet man, in welchem Maße die Permutation  $\hat{y}_5$  (2 0 1) nach einer Transitionszeit  $\delta = 3$  die Permutation  $\hat{x}_8$  (2 0 1) vorhersagen kann.

Die Formel zur Berechnung der  $STEn_{y \rightarrow x}$  lautet:

$$STEn_{y \rightarrow x} = - \sum p(\hat{x}_{i+\delta}, \hat{x}_i, \hat{y}_i) \cdot \log \frac{p(\hat{x}_{i+\delta} | \hat{x}_i, \hat{y}_i)}{p(\hat{x}_{i+\delta} | \hat{x}_i)} \quad (\text{Staniek und Lehnertz 2008})$$

Diese Formel gibt den Informationsfluss in eine Richtung (hier von  $\{y\}$  nach  $\{x\}$ ) an. Analog kann nun  $STEn_{x \rightarrow y}$  berechnet werden und schließlich ergibt sich als Maß für die Differenz des Informationsflusses:

$$STEn = STEn_{x \rightarrow y} - STEn_{y \rightarrow x} \quad (\text{Staniek und Lehnertz 2008})$$

Wenn nun in diesem Fall der Informationsfluss vor allem von  $\{x\}$  nach  $\{y\}$  läuft, dann ist STEn positiv, bei entgegengesetztem Fluss von  $\{y\}$  nach  $\{x\}$  ist STEn negativ. Mit der STEn wurde eine Möglichkeit geschaffen, die Richtung des abstrakten Informationstransfers zweier Zeitreihen eines beobachteten Datensets präzise und robust gegenüber Störfaktoren zu quantifizieren. (Staniek und Lehnertz 2008)

## Material und Methoden

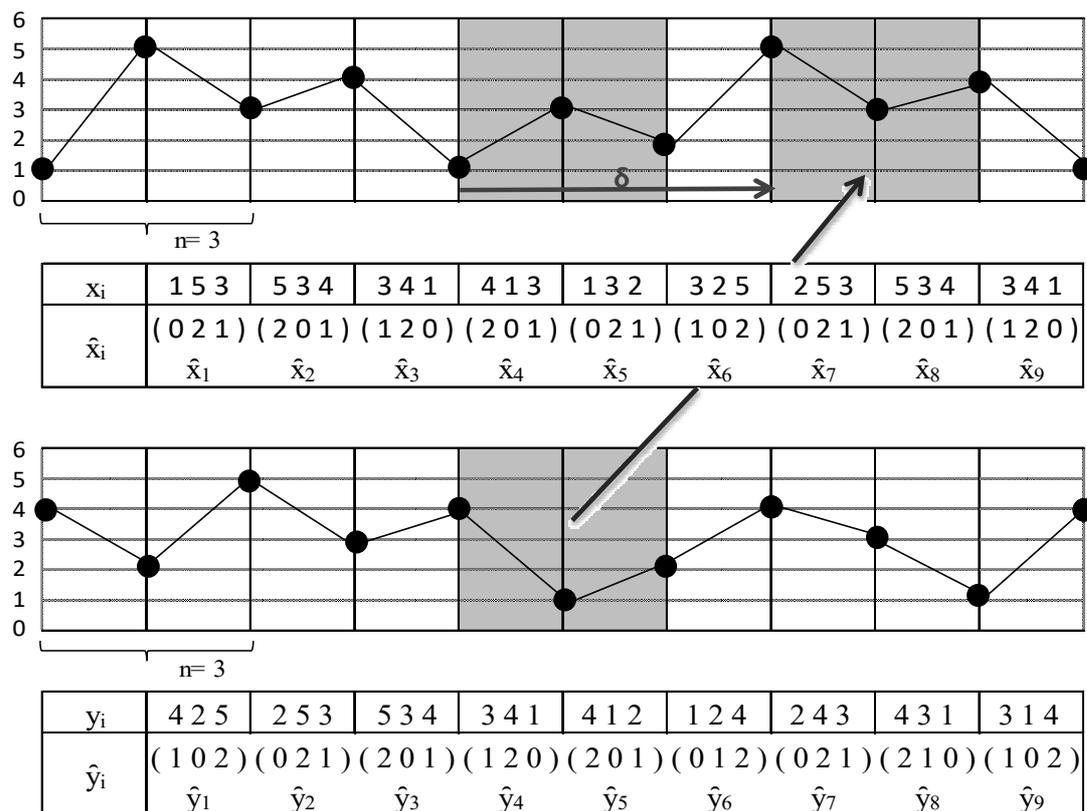


Abbildung 4 Illustration der Berechnung der Symbolischen Transferentropie für  $n = 3$ ,  $\tau = 1$  und  $\delta = 3$ , nach (Jordan et al. 2013).

Als Maß des Informationsflusses zwischen frontalen  $\{x\}$  und parietalen  $\{y\}$  ECoG-Ableitungen in dieser Studie wurden die  $STEN_{x \rightarrow y}$  und  $STEN_{y \rightarrow x}$  berechnet. Analog zu den Einstellungen zur Berechnung der PeEn haben wir folgende Einstellungen für die Berechnung der STEN verwendet:

Dimension  $n = 5$ ,  $\tau = 5$  (Stichprobenfrequenz  $f_s = 200$  Hz). Als Transmissionszeit  $\delta$  wurde  $\delta = 7-12$  gewählt. Die ECoG-Signale wurden zwischen 0,5 und 30 Hz Bandpass gefiltert (Butterworth Filter der Ordnung 3).

Es wurden dieselben 4 ECoG-Segmente der Länge  $t = 60$  s je Patient wie für die Berechnung der PeEn verwendet. Die Segmente wurden wiederum in sechs 10 s-Segmente aufgeteilt und die STEN mit oben genannten Einstellungen berechnet. Dies geschah für jedes Elektrodenpaar der frontalen (Ch1-4) und parietalen (Ch5-8) Ableitungen, also: Ch1-5, Ch1-6, Ch1-7, Ch1-8; Ch2-5, Ch2-6, Ch2-7, Ch2-8; Ch3-5, Ch3-6, Ch3-7, Ch3-8; Ch4-5, Ch4-6, Ch4-7, Ch4-8. Die Werte aller

## Material und Methoden

Elektrodenpaare frontal-parietal wurden gemittelt, wobei die Zeitreihe  $\{x\}$  die frontalen und die Zeitreihe  $\{y\}$  die parietalen Ableitungen darstellt.

### 3.5 Spektralanalyse

Das ECoG wurde mithilfe der Fast Fourier Transformation als Spektrum dargestellt. Die spektralen Leistungen der einzelnen ECoG-Bänder (Alpha 8-12 Hz, Beta 12-30 Hz, Gamma 30-70 Hz, Delta 0,5-4 Hz, Theta 4-8 Hz) wurden mithilfe einer numerischen Integration bestimmt und schließlich als spektrale Dichten, d.h. mit dem Leistungsanteil einzelner ECoG-Bänder zur gesamten spektralen Leistung, dargestellt. Für die spektralen Berechnungen wurden dieselben ECoG-Abschnitte wie für die Berechnung der PeEn und STEn verwendet.

### 3.6 Tumorummetrie

Der Tumor wurde mithilfe einer semiautomatischen Segmentierungssoftware (ITK-SNAP; [www.itksnap.org](http://www.itksnap.org)) ermittelt. Für alle Tumoren wurde das Volumen in der FLAIR-Sequenz der MRT ermittelt.

### 3.7 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der Studie wurde IBM SPSS Statistics version 22.0 (IBM Corporation, New York, USA) und GraphPad Prism version 7.04 sowie version 8.1.1 für Windows (Graphpad Software Inc., La Jolla California, USA) verwendet. Wir arbeiteten aufgrund der kleinen Fallzahl stets mit nicht parametrischen Tests. Zur Anwendung kamen der Friedman-Test und der Wilcoxon-signed-rank-Test zum Vergleich der PeEn und Leistungsdichten im wachen und narkotisierten Zustand. Weiterhin wurde eine Korrelationsanalyse der Parameter mit Tumorummetrie und Patientenalter durchgeführt. Zum Vergleich von männlichen und weiblichen Patienten, von Patienten mit Tumoren unterschiedlicher WHO-Grade und Tumorentität verwendeten wir den Kruskal-Wallis-Test und Mann-Whitney-U-Test.

## Ergebnisse

### 4 Ergebnisse

#### 4.1 Klinische Charakteristika und Tumoreigenschaften

*Tabelle 3 Tumor- und Patientencharakteristika, N = 16 Patienten mit linksseitigem primärem Hirntumor (Lange et al. 2019).*

---

| Patienten- und Tumorcharakteristika |   |
|-------------------------------------|---|
| Alter                               | Mittelwert: 42 Jahre, Standardabweichung: 13 Jahre, Minimum: 24 Jahre, Maximum: 66 Jahre  |
| Geschlecht                          | 10 männlich / 6 weiblich  |
| Tumorvolumen                        | Mittelwert: 51,2 cm <sup>3</sup> , Standardabweichung: 41,4 cm <sup>3</sup> , Minimum: 1,9 cm <sup>3</sup> , Maximum: 130,0 cm <sup>3</sup> |
| WHO-Grad                            | 6 Grad II / 5 Grad III / 5 Grad IV  |
| Lokalisation                        | 7 frontal / 6 temporal / 1 frontotemporal / 1 frontoparietal / 1 temporoparietal  |
| Entität                             | 8 Astrozytome / 5 Glioblastome / 2 Oligodendrogliome / 1 Oligoastrozytom  |
| Erstdiagnose vs. Rezidiv            | 7 Erstdiagnosen / 9 Rezidive  |

---

*Tabelle 4 Diagnosebestimmende klinische Symptome.*

---

| Klinische Symptome                    | Auftreten in % |
|---------------------------------------|----------------|
| Krampfanfälle                         | 81,25          |
| Aphasie                               | 31,25          |
| Kopfschmerzen/Konzentrationsstörungen | 25             |
| Paresen                               | 12,5           |

---

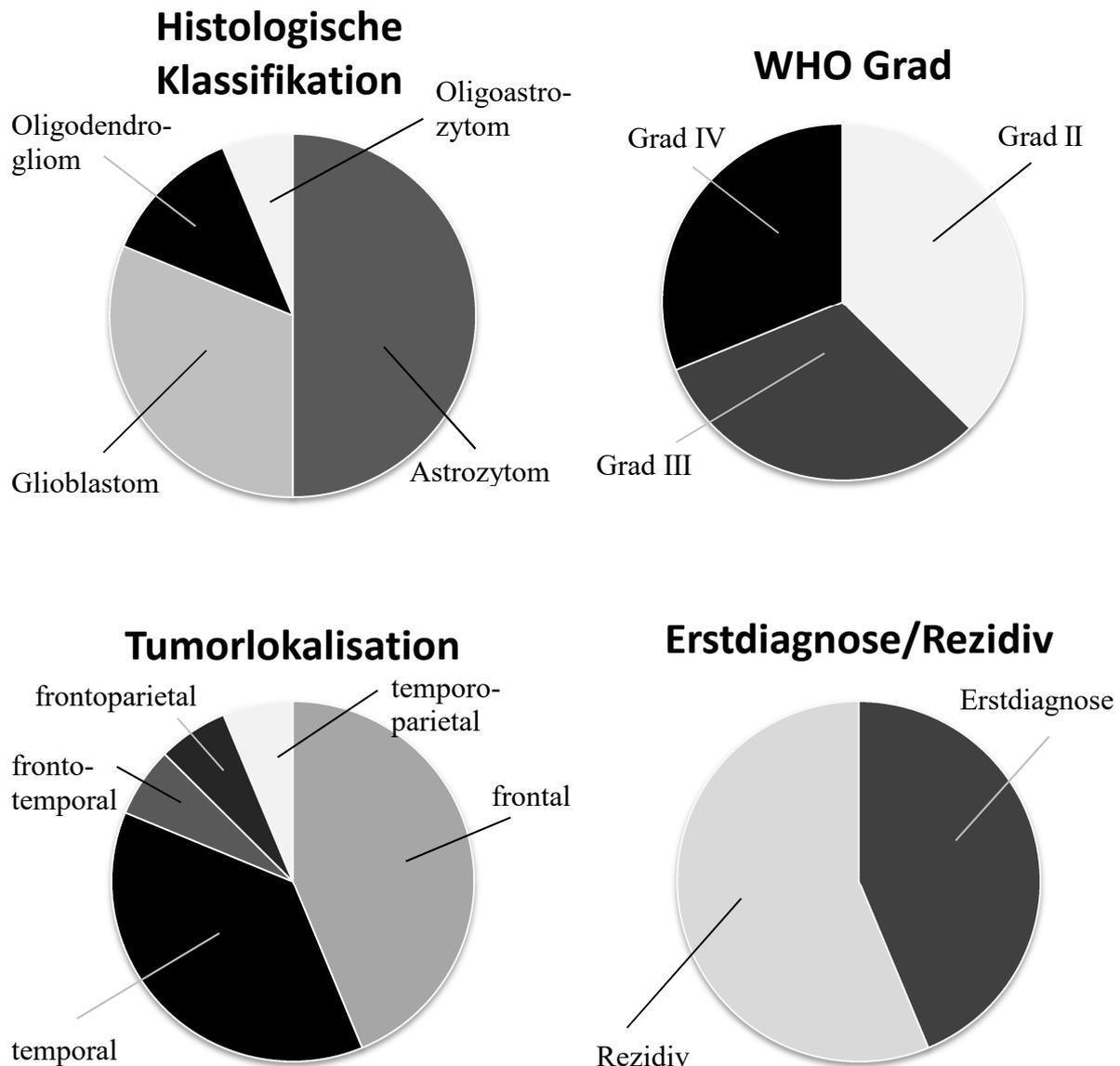


Abbildung 5 Tumoreigenschaften mit Kreisdiagrammen zur histologischen Klassifikation, dem WHO-Grad, der Tumorlokalisation und zur Erstdiagnose vs. Rezidiv, N = 16 linksseitige Hirntumoren.

Es wurden N = 16 Patienten mit linksseitigem primärem Hirntumor in die Studie eingeschlossen, deren Tumor per Wachkraniotomie entfernt wurde. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 42 Jahre (SD: 13 Jahre, 24 - 66 Jahre). Es wurden 10 männliche (62,5 %) und 6 weibliche (37,5 %) Patienten in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Tumolvolumen betrug 51,2 cm<sup>3</sup> (SD 41,4 cm<sup>3</sup>, Min.: 1,9 cm<sup>3</sup>, Max.: 130,0 cm<sup>3</sup>). 7 Patienten (43,75 %) hatten einen erstdiagnostizierten Hirntumor, 9 (56,25 %) ein Tumorrezidiv. Alle Tumoren befanden sich in der linken Hemisphäre.

## Ergebnisse

7 Tumoren (43,75%) befanden sich im Frontallappen, 6 (37,5 %) im Temporallappen und jeweils 1 Tumor (6,25 %) lag frontotemporal, frontoparietal oder temporoparietal. 6 Tumoren (37,5 %) wurden als WHO-Grad II, 5 Tumoren (31,25 %) als WHO-Grad III und 5 Tumoren (31,25 %) als WHO-Grad IV klassifiziert. Davon waren 8 Astrozytome (50 %), 5 Glioblastome (31,25 %), 2 Oligodendrogliome (12,5 %) und 1 Oligoastrozytom (6,25 %) (siehe Tabelle 3 und Abbildung 5).

13 Patienten (81,25 %) präsentierten sich mit mindestens einem präoperativ aufgetretenen Krampfanfall. 4 der 9 Patienten mit Rezidivtumor hatten bereits eine symptomatische Epilepsie mit mehrfachen Anfällen, die mit Antiepileptika therapiert wurde. Allen anderen Patienten wurden Antiepileptika für 6 Monate postoperativ verschrieben. Es wurden Levetiracetam, Lamotrigin, Valproat oder Lacosamid verordnet. Weitere Symptome, die abgesehen von Krampfanfällen zur Diagnose führten, waren Aphasie bei 5 Patienten (31,25 %), Paresen bei 2 Patienten (12,5 %) sowie Kopfschmerzen und Konzentrationsstörungen bei 4 Patienten (25 %) (vgl. Tabelle 4). Bei 6 Patienten (37,5 %) verschlechterten sich die Symptome postoperativ oder es entwickelten sich neue Aphasien oder Paresen. Die meisten Symptome zeigten sich bei Entlassung bereits regredient.

### 4.2 Permutationsentropie in frontalen und parietalen Ableitungen

Mit der oben beschriebenen Methode wurden die Werte der PeEn zu den Zuständen PI-LOC, LOC-AW und AW\_2 für N = 16 Patienten sowie zu AW\_1 für N = 15 Patienten (ein Wert konnte aufgrund der fehlenden Zeitangabe nicht bestimmt werden) in frontalen und parietalen Ableitungen bestimmt. Es ergaben sich für frontale Ableitungen folgende Mediane: PI-LOC: 6,37; LOC-AW: 6,42; AW\_1: 6,67; AW\_2: 6,7. Der Friedman-Test wurde jeweils für frontale und parietale Ableitungen über alle vier Zeitpunkte bestimmt. Für frontale Ableitungen zeigte er ein Chi-Quadrat von 15,8 als Teststatistik, welches signifikant war ( $p = 0,001$ ). Aufgrund des fehlenden Wertes bei AW\_1 wurde der Test für N = 15 durchgeführt. Für die post-hoc-Tests wurde für die Vergleiche mit den drei vollständigen Zuständen mit N = 16 gearbeitet. Als post-hoc-Test wurde der Wilcoxon-signed-rank-Test verwendet und ergab statistisch signifikant höhere Ränge für PeEn bei wachen Patienten (AW\_1, AW\_2) als für Patienten unter Narkose (PI-LOC), ebenso wie statistisch signifikant höhere Werte im Übergangszustand (LOC-AW) als unter Vollnarkose (PI-LOC). Wendet man allerdings die Bonferroni-Korrektur ( $p \times n$  (Anzahl Tests,

## Ergebnisse

hier  $n = 6$ ) an, ergibt sich für PI-LOC gegenüber LOC-AW kein signifikanter Unterschied. Die genaue Teststatistik ist in Tabelle 6 aufgelistet (vgl. auch Abbildung 6 und 8).

Die Auswertungen der parietalen Ableitungen zeigten ähnliche Ergebnisse. Es ergaben sich folgende Mediane für die PeEn-Werte: PI-LOC: 6,25, LOC-AW: 6,32, AW\_1: 6,68 und AW\_2: 6,67. Der Friedman-Test über alle vier Zustände ergab Chi-Quadrat 36,36 ( $p < 0,001$ ). Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Vollnarkose (PI-LOC) und Übergangszustand (LOC-AW), jedoch ebenso wie in den frontalen Ableitungen signifikant höhere Ränge bei wachen Patienten als bei Patienten in Vollnarkose gefunden. Die genaue Teststatistik ist Tabelle 6 zu entnehmen (vgl. auch Abbildung 6 und 9).

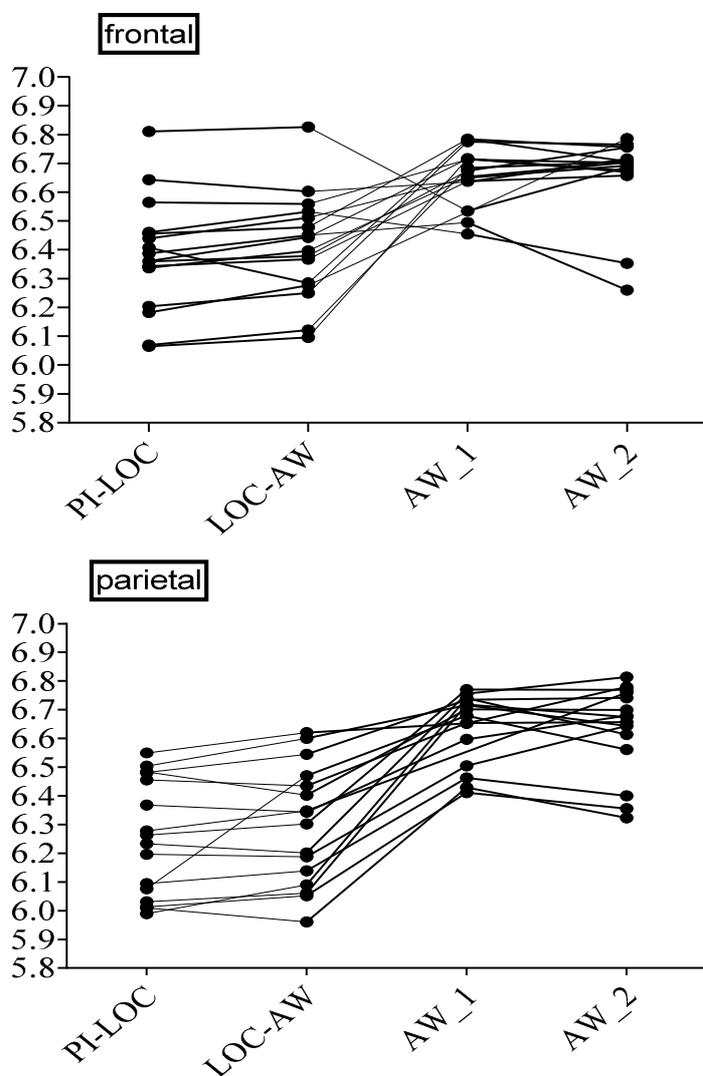


Abbildung 6 Verlauf PeEn bei PI-LOC, LOC-AW, AW\_1, AW\_2 in frontalen und parietalen Ableitungen für  $N = 16$  Patienten (ein fehlender Wert bei AW\_1); x-Achse: Bewusstseinszustände, y-Achse: PeEn-Werte (dimensionslos).

## Ergebnisse

*Tabelle 5 Deskriptive Statistik: Mediane der PeEn in frontalen und parietalen Ableitungen während PI-LOC, LOC-AW, AW\_1 und AW\_2.*

|                 | PI-LOC | LOC-AW | AW_1 | AW_2 |
|-----------------|--------|--------|------|------|
| Median frontal  | 6,37   | 6,42   | 6,67 | 6,7  |
| Median parietal | 6,25   | 6,32   | 6,68 | 6,67 |

*Tabelle 6 PeEn in frontalen und parietalen Ableitungen: Teststatistik mit Median der Differenz, Z-Wert und p-Wert für den Wilcoxon-signed-rank-Test zum Vergleich der Werte zu den 4 definierten Narkosezeitpunkten.*

|                 | Median der Differenz | frontal |        | parietal             |        |        |
|-----------------|----------------------|---------|--------|----------------------|--------|--------|
|                 |                      | Z-Wert  | p-Wert | Median der Differenz | Z-Wert | p-Wert |
| PI-LOC - LOC-AW | 0,04                 | 2,28    | 0,02   | 0,04                 | 1,81   | 0,07   |
| PI-LOC - AW_1   | 0,31                 | 2,9     | 0,004  | 0,37                 | 3,41   | 0,001  |
| PI-LOC - AW_2   | 0,31                 | 3,05    | 0,002  | 0,33                 | 3,52   | <0,001 |
| LOC-AW - AW_1   | 0,27                 | 2,73    | 0,006  | 0,32                 | 3,41   | 0,001  |
| LOC-AW - AW_2   | 0,28                 | 2,9     | 0,004  | 0,32                 | 3,52   | <0,001 |
| AW_1 - AW_2     | -0,01                | 0       | 1      | 0                    | 0,4    | 0,7    |

Es sollte ebenfalls analysiert werden, ob sich Unterschiede der PeEn in frontalen und parietalen Ableitungen abzeichnen lassen. Mit dem Wilcoxon-signed-rank-Test konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden (PI-LOC: MD = 0,02, p = 0,27; LOC-AW: MD = 0,07; p = 0,18; AW\_1: MD = 0,01, p = 0,82; AW\_2: MD = 0,02, p = 0,49) (vgl. auch Abbildung 7).

## Ergebnisse

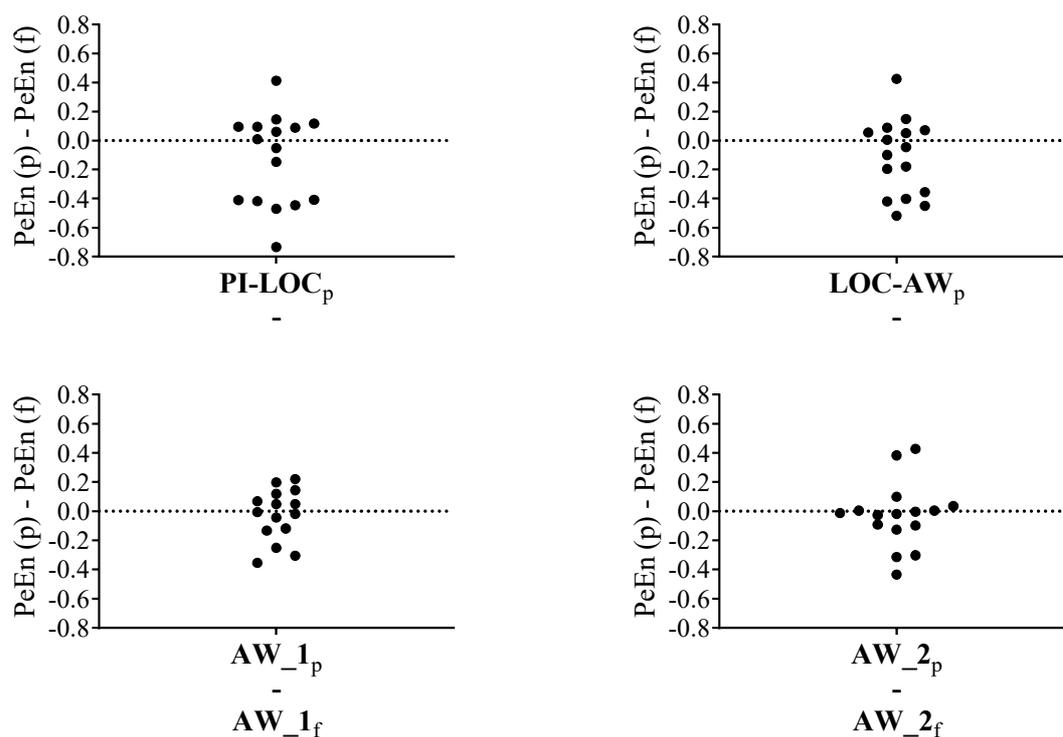


Abbildung 7 Unterschiede zwischen parietaler PeEn und frontaler PeEn bei PI-LOC (links oben), LOC-AW (rechts oben), AW\_1 (links unten), AW\_2 (rechts unten); p für parietale Ableitungen, f für frontale Ableitungen.

### 4.3 Leistungsspektrum in frontalen und parietalen Ableitungen

Wir führten gleiche Tests für die Leistungsdichten ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ -,  $\theta$ -Band) durch. Aus Übersichtsgründen werden p-Werte nur in Tabelle 8, nicht im Fließtext aufgeführt. Der Anteil der unterschiedlichen Bänder am Gesamtspektrum änderte sich für alle Bänder mit Ausnahme des Gamma-Bandes in frontalen Ableitungen signifikant. Ermittelt wurde die Signifikanz anhand des Friedman-Tests. Post-hoc-Tests (Wilcoxon-signed-rank-Tests) ergaben folgende Ergebnisse:

Alpha-Wellen zeigten sowohl in frontalen als auch in parietalen Ableitungen während PI-LOC signifikant niedrigere Leistungsanteile am Gesamtspektrum als zu allen anderen Zeitpunkten. Der Anteil der Alpha-Wellen von LOC-AW zu Wachheit nahm ebenfalls zu, dies war jedoch nur in parietalen Ableitungen statistisch signifikant. Es zeigte sich ein ähnliches Verhalten der Beta-Wellen. Der Anteil der Beta-Wellen am Gesamtspektrum nahm von Narkose zu Wachheit, ebenso wie von LOC-AW zu Wachheit signifikant zu. Sowohl in frontalen als auch in parietalen

## Ergebnisse

Ableitungen schienen tendenziell Gamma-Wellen während Wachheit stärker vertreten zu sein als während Narkose. Die Ergebnisse erreichten jedoch nur in parietalen Ableitungen Signifikanzniveau. Ebenso verhielt es sich mit den Thetawellen. Hier waren die Ergebnisse nur in frontalen Ableitungen signifikant. Der Anteil des Delta-Bandes nahm im Gegensatz zu allen anderen Bändern statistisch signifikant ab, sobald der Patient wach war. Er machte während Narkose einen Hauptanteil des Gesamtspektrums aus. Delta-Wellen waren jedoch auch während Wachheit maßgeblich am Gesamtspektrum beteiligt (vgl. Tabelle 7 sowie Abbildung 8 und 9)

*Tabelle 7 Prozentuale Verteilung der Leistungsbänder  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\theta$  zu den vier definierten Bewusstseinsstadien.  $f$  = frontal,  $p$  = parietal.*

|        | Prozentuale Verteilung der Leistungsbänder in % |      |         |      |          |     |          |      |          |      |
|--------|---|------|---------|------|----------|-----|----------|------|----------|------|
|        | $\alpha$  |      | $\beta$ |      | $\gamma$ |     | $\delta$ |      | $\theta$ |      |
|        | f   | p    | f       | p    | f        | p   | f        | p    | f        | p    |
| PI-LOC | 4   | 2,6  | 6,3     | 4,1  | 1,1      | 0,5 | 81,7     | 85,4 | 5,9      | 6    |
| LOC-AW | 4,4   | 3,5  | 7,8     | 5,6  | 1,2      | 0,9 | 79       | 80,8 | 6,2      | 7,5  |
| AW_1   | 7,6   | 10,6 | 29      | 20   | 1,7      | 1,5 | 50,4     | 50,4 | 10,2     | 10,5 |
| AW_2   | 7,4   | 12,3 | 28,2    | 21,9 | 2,1      | 2,1 | 50,1     | 46,8 | 10,1     | 11,4 |

## Ergebnisse

*Tabelle 8 Teststatistik für die Leistungsbänder  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\theta$ . Es werden die Ergebnisse des Friedman-Test sowie des Wilcoxon-signed-rank-Test im Paarvergleich in frontalen und parietalen Ableitungen dargestellt.*

|                        | $\alpha$             | $\beta$              | $\gamma$      | $\delta$             | $\theta$         |
|------------------------|----------------------|----------------------|---------------|----------------------|------------------|
| Friedman-Test frontal  | 0,002<br>(U=14,4)    | <0,0001<br>(U=27,24) | 0,1<br>(6,15) | <0,0001<br>(U=27,24) | 0,0007<br>(U=17) |
| PI-LOC<br>LOC-AW       | 0,03                 | 0,6                  | 0,8           | 0,1                  | 0,2              |
| PI-LOC<br>AW_1         | 0,008                | 0,0004               | 0,1           | 0,0009               | 0,003            |
| PI-LOC<br>AW_2         | 0,003                | 0,0003               | 0,04          | 0,0002               | 0,008            |
| LOC-AW<br>AW_1         | 0,09                 | 0,003                | 0,2           | 0,003                | 0,002            |
| LOC-AW<br>AW_2         | 0,06                 | 0,001                | 0,03          | 0,001                | 0,002            |
| AW_1<br>AW_2           | 0,7                  | 0,8                  | 0,2           | 0,8                  | 0,5              |
| Friedman-Test parietal | <0,0001<br>(U=35,24) | <0,0001<br>(U=35,24) | 0,007         | <0,0001<br>(U=31,88) | 0,07<br>(U=6,92) |
| PI-LOC<br>LOC-AW       | 0,03                 | 0,03                 | 0,2           | 0,03                 | 0,1              |
| PI-LOC<br>AW_1         | 0,0001               | <0,0001              | 0,07          | 0,0001               | 0,02             |
| PI-LOC<br>AW_2         | <0,0001              | <0,0001              | 0,05          | <0,0001              | 0,02             |
| LOC-AW<br>AW_1         | <0,0001              | <0,0001              | 0,05          | 0,0001               | 0,04             |
| LOC-AW<br>AW_2         | <0,0001              | 0,0002               | 0,1           | <0,0001              | 0,06             |
| AW_1<br>AW_2           | 0,8                  | 0,8                  | 1             | 0,7197               | 1                |

## Ergebnisse

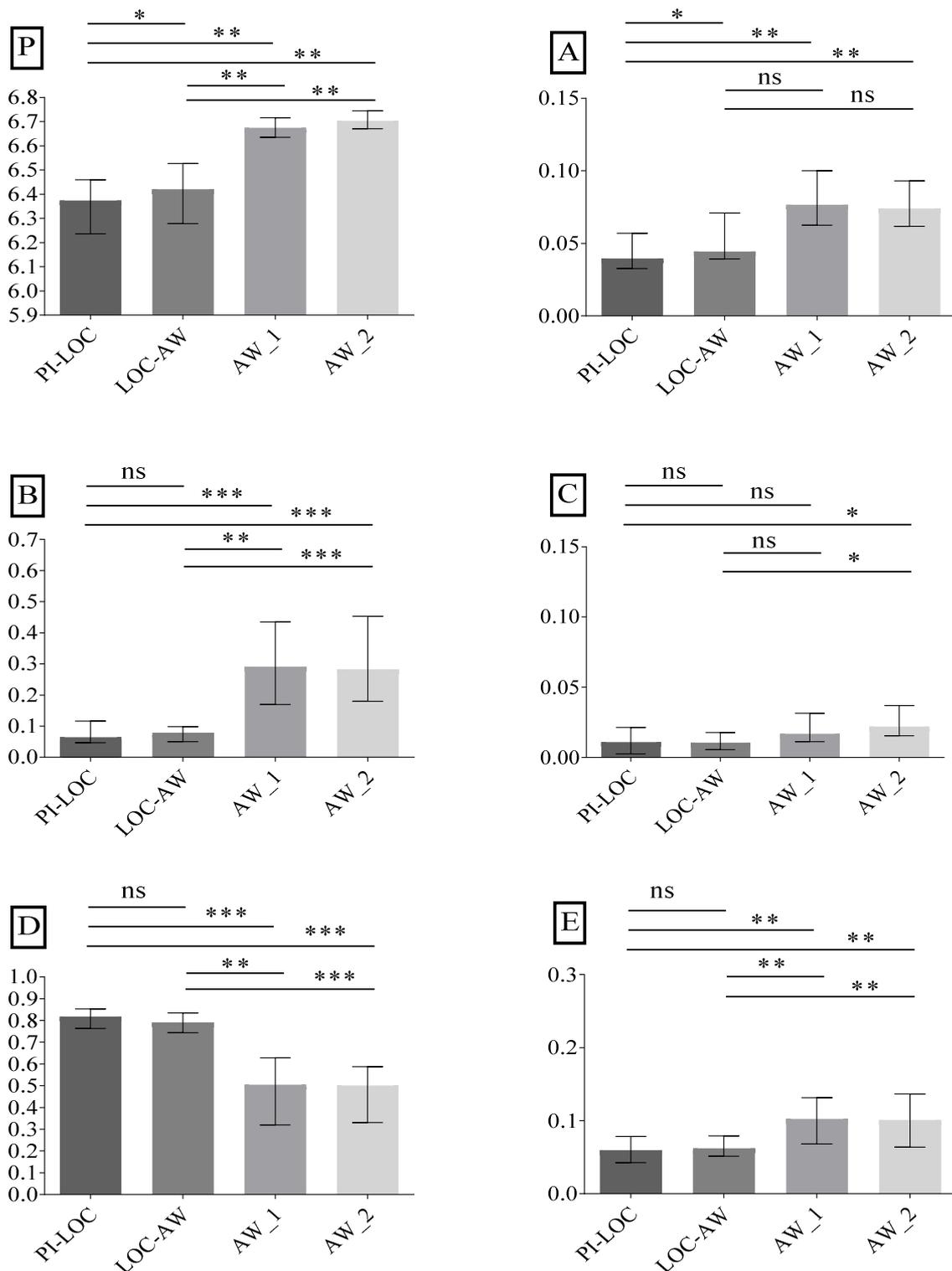


Abbildung 8 Balkendiagramme der PeEn und Leistungsbänder in frontalen Ableitungen. Mediane und Interquartilabstände der PeEn (P) und prozentualer Anteil der Leistungsbänder ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -,  $\theta$ -Band) (A-E) am Gesamtspektrum zu den unterschiedlichen Bewusstseinszuständen. Statistische Unterschiede zwischen den Zuständen wurden mit dem Wilcoxon-signed-rank-Test abgeschätzt (ns  $p > 0,05$ , \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ , \*\*\*\*  $p \leq 0,0001$ ).

## Ergebnisse

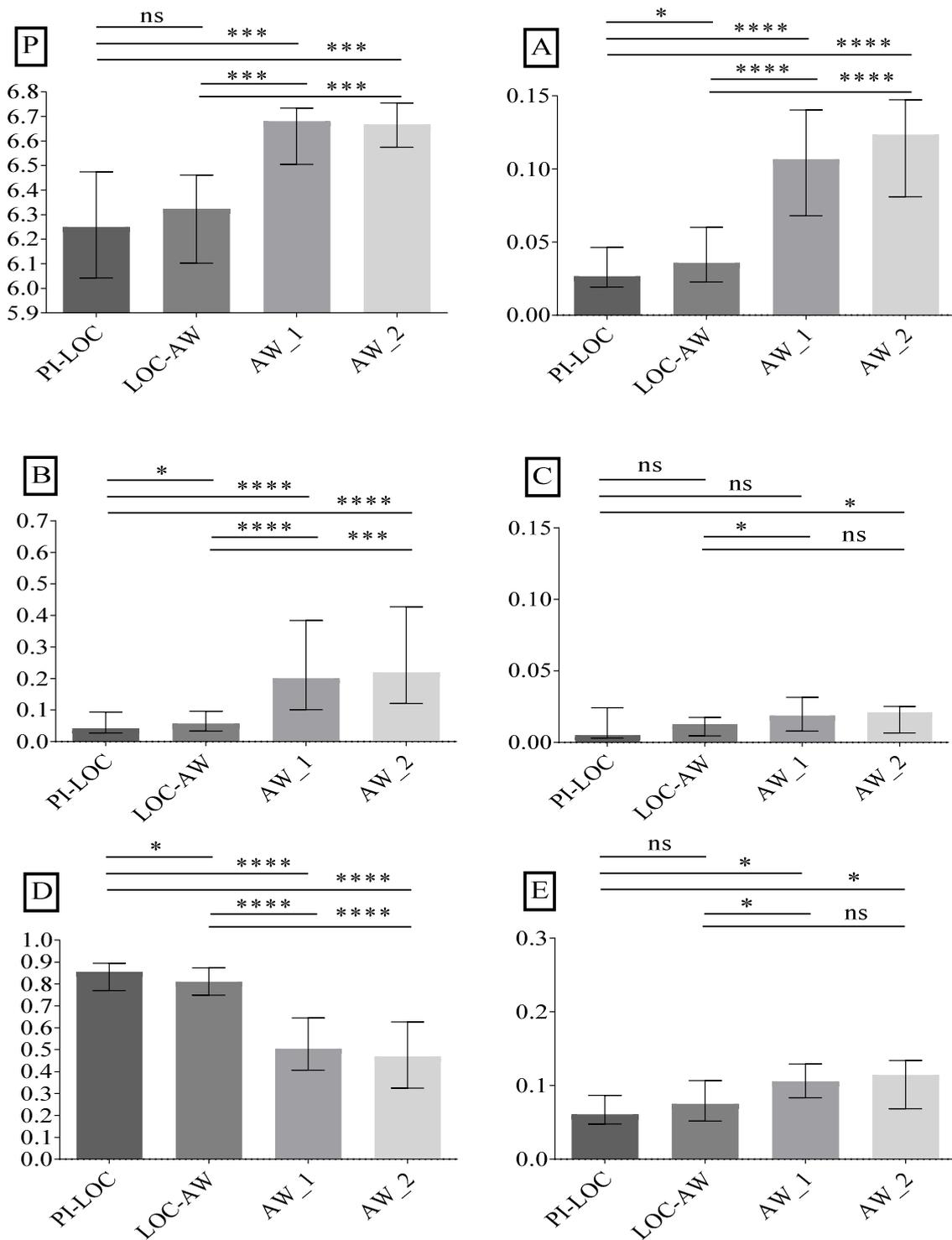


Abbildung 9 Balkendiagramme der PeEn und Leistungsbänder in parietalen Ableitungen. Mediane und Interquartilabstände der PeEn (P) und prozentualer Anteil der Leistungsbänder ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -,  $\theta$ -Band) (A-E) am Gesamtspektrum zu den unterschiedlichen Bewusstseinszuständen. Statistische Unterschiede zwischen den Zuständen wurden mit dem Wilcoxon-signed-rank-Test abgeschätzt (ns  $p > 0,05$ , \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ , \*\*\*\*  $p \leq 0,0001$ ).

## Ergebnisse

### 4.4 Symbolische Transferentropie $STEn_{x \rightarrow y}$ und $STEn_{y \rightarrow x}$

Wie in Abbildung 10 veranschaulicht, nahm der Informationsfluss sowohl von frontal nach parietal als auch von parietal nach frontal von Narkose zu Wachheit zu. Die Unterschiede verhielten sich statistisch signifikant. Eine statistische Signifikanz zwischen PI-LOC und LOC-AW wurde nicht erreicht ( $STEn_{x \rightarrow y}$ :  $\chi^2 = 28,7$ ,  $p < 0,0001$ ,  $STEn_{y \rightarrow x}$ :  $\chi^2 = 29,2$ ,  $p < 0,0001$ ).

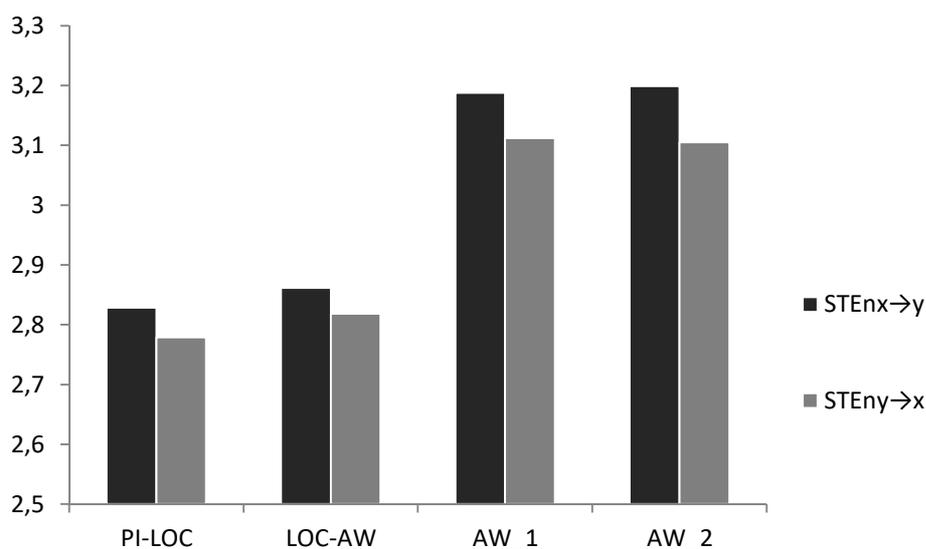


Abbildung 10 Mediane der  $STEn_{x \rightarrow y}$  und  $STEn_{y \rightarrow x}$  bei PI-LOC, LOC-AW, AW\_1 und AW\_2. x-Achse: unterschiedliche Bewusstseinszustände, y-Achse: STEn-Werte.

### 4.5 Zusammenhang von Permutationsentropie und Tumorzvolumen

Von weiterem Interesse war, ob die PeEn mit dem Tumorzvolumen, der Tumorentität (Erstdiagnose/Rezidiv), dem WHO-Grad, dem Geschlecht und dem Patientenalter in Zusammenhang steht. Das Tumorzvolumen wurde für alle Tumoren in der FLAIR-Sequenz bestimmt.

PeEn korrelierte nicht signifikant mit dem Tumorzvolumen des Patienten. Der Effekt war nach Cohen fast immer schwach. In parietalen Ableitungen ergab sich bei Wachheit ein mäßiger negativer Effekt, wobei dieser nicht statistisch signifikant war (vgl. Tabelle 9). Für die  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - und  $\theta$ -Bänder führten wir dieselben Analysen durch. R ist jeweils Tabelle 10 zu entnehmen und wird aus Übersichtsgründen nicht einzeln im Fließtext erwähnt. Auch hier zeigte sich keine signifikante Korrelation ( $p$  stets  $> 0,05$ ) zwischen ECoG-Parametern und Tumorzvolumina.

## Ergebnisse

*Tabelle 9 Korrelation von Tumolvolumen und PeEn in frontalen und parietalen Ableitungen. Berechnung mit dem Spearman-Korrelationskoeffizient: Für alle Korrelationen zeigte sich  $p > 0,05 = ns$ ;  $N = 16$  für PI-LOC, LOC-AW, AW\_2;  $N = 15$  für AW\_1.*

|          | Spearman-Korrelationskoeffizient r |                    |                    |                    |
|----------|------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|          | PI-LOC                             | LOC-AW             | AW_1               | AW_2               |
| frontal  | r=-0,15<br>(p=0,6)                 | r=-0,15<br>(p=0,6) | r=0,18<br>(p=0,5)  | r=-0,02<br>(p=0,9) |
| parietal | r=-0,28<br>(p=0,3)                 | r=-0,21<br>(p=0,4) | r=-0,41<br>(p=0,1) | r=-0,33<br>(p=0,2) |

*Tabelle 10 Korrelation von Tumolvolumen und Verhalten der Leistungsbänder in frontalen und parietalen Ableitungen: Anwendung des Spearman-Korrelationskoeffizienten. Für alle Korrelationen zeigte sich  $p > 0,05 = ns$ ;  $N = 16$  für PI-LOC, LOC-AW, AW\_2, respektive  $N = 15$  für AW\_1.*

|          | Spearman-Korrelationskoeffizient r |        |       |       |          |        |       |       |
|----------|------------------------------------|--------|-------|-------|----------|--------|-------|-------|
|          | frontal                            |        |       |       | parietal |        |       |       |
|          | PI-LOC                             | LOC-AW | AW_1  | AW_2  | PI-LOC   | LOC-AW | AW_1  | AW_2  |
| $\alpha$ | -0,21                              | 0,11   | 0,07  | 0,006 | -0,09    | -0,003 | -0,06 | -0,06 |
| $\beta$  | -0,30                              | -0,02  | -0,38 | -0,4  | -0,2     | -0,17  | -0,41 | -0,2  |
| $\gamma$ | 0,17                               | 0,18   | 0,18  | 0,44  | -0,08    | -0,22  | -0,23 | 0,03  |
| $\delta$ | 0,28                               | -0,009 | 0,21  | 0,48  | 0,18     | 0,06   | 0,31  | 0,2   |
| $\theta$ | -0,3                               | 0,2    | 0,28  | 0,23  | -0,32    | 0,09   | 0,37  | 0,46  |

Ergebnisse

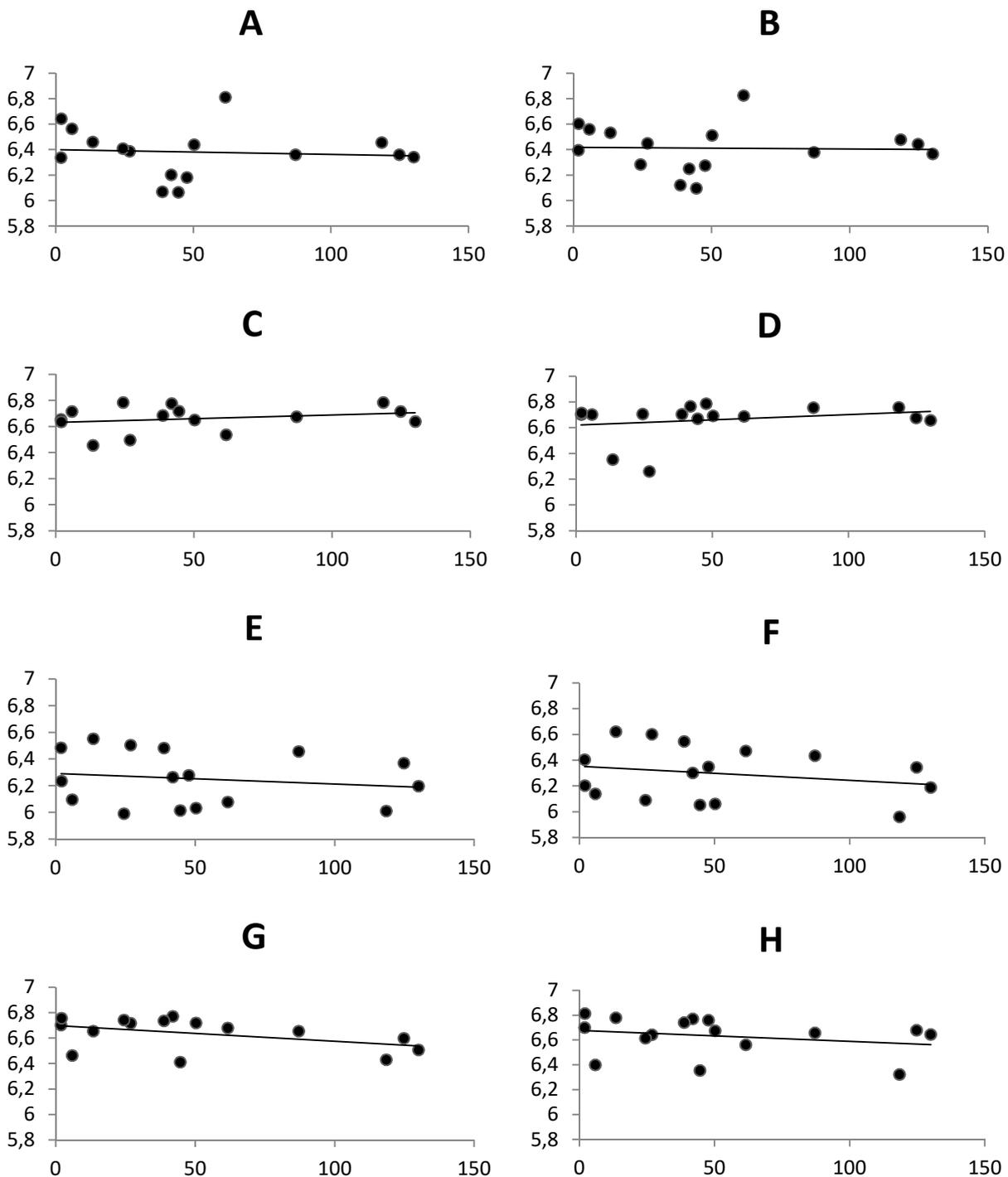


Abbildung 11 Korrelation PeEn und Tumolvolumen in frontalen (A:PI-LOC, B:LOC-AW, C:AW\_1, D:AW\_2) und parietalen (E:PI-LOC, F:LOC-AW, G:AW\_1, H:AW\_2) Ableitungen mit linearer Trendlinie; x-Achse: Tumolvolumen in  $\text{cm}^3$ , y-Achse: PeEn-Werte.

## Ergebnisse

### 4.6 Permutationsentropie und Variablen

Weiterhin wurde untersucht, ob sich die PeEn bei Erstdiagnosen eines Tumors und Rezidiven sowie bei verschiedenen WHO-Graden unterscheidet. Zur besseren Übersichtlichkeit sowie zur Vermeidung von multiplen Testen erfolgte die Analyse nur mit den Werten bei PI-LOC und AW\_2. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Erstdiagnosen und Rezidiven. Zur Unterscheidung der ECoG-Parameter bei Patienten mit Tumoren unterschiedlicher WHO-Grade (II, III oder IV) wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet, der weder in frontalen noch in parietalen Ableitungen signifikante Unterschiede in den Gruppen zeigte. Abgesehen von den Eigenschaften des Tumors wollten wir ebenso herausfinden, ob es einen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Alter des Patienten und den Parametern gibt. Männer und Frauen besaßen keine signifikant unterschiedlichen PeEn-Ränge. Für das Alter der Patienten führten wir eine Korrelationsanalyse mit dem Spearman-Koeffizienten durch, der keine direkte signifikante Korrelation zeigte. Dennoch wollten wir überprüfen, ob ältere Menschen niedrigere PeEn-Werte als jüngere Patienten aufweisen. Im Mann-Whitney-U-Test wurden Patienten jünger als 50 Jahre ( $N = 11$ ) mit Patienten älter als 50 Jahre ( $N = 5$ ) verglichen. Die PeEn-Ränge in frontalen Ableitungen ergaben hierbei keine signifikanten Unterschiede, aber es zeigten sich in den parietalen Ableitungen höhere Werte bei jüngeren als bei älteren Patienten (frontal: PI-LOC:  $p = 0,9$ ; AW\_2:  $p = 0,4$ . parietal: PI-LOC:  $p = 0,04$ , AW\_2:  $p = 0,005$ ; mit Bonferroni-Korrektur mit  $p \times n$  ( $n = 4$  unterschiedliche Tests): PI-LOC:  $p = 0,15 = \text{ns}$ , AW\_2:  $p = 0,02$ ). Nach Bonferroni-Korrektur ergibt sich allerdings nur für AW\_2 in der parietalen Ableitung ein signifikantes Ergebnis. Die statistischen Analysen der Variablen sind Tabelle 11 zu entnehmen.

## Ergebnisse

*Tabelle 11 Variablenanalyse. Es wurde der Kruskal-Wallis-Test für den Vergleich der WHO-Grade angewendet. Der Mann-Whitney-U-Test zeigt den Vergleich von Erstdiagnosen und Rezidiven, den Vergleich von Patienten mit Alter über oder unter 50 Jahren sowie den Vergleich von männlichen und weiblichen Patienten. Angegeben ist die Teststatistik mit  $\chi^2$  und  $p$  für den Kruskal-Wallis-Test sowie  $U$ -Wert und  $p$  für den Mann-Whitney-U-Test.*

|                             | PI-LOC   |     |          |      | AW_2     |     |          |       |
|-----------------------------|----------|-----|----------|------|----------|-----|----------|-------|
|                             | frontal  |     | parietal |      | frontal  |     | parietal |       |
|                             | $\chi^2$ | $p$ | $\chi^2$ | $p$  | $\chi^2$ | $p$ | $\chi^2$ | $p$   |
| WHO-Grad                    | 1,49     | 0,5 | 1,17     | 0,6  | 0,09     | 0,9 | 5,9      | 0,051 |
|                             | $U$      | $p$ | $U$      | $p$  | $U$      | $p$ | $U$      | $p$   |
| Erstdiagnose<br>vs. Rezidiv | 33,0     | 0,9 | 39,0     | 0,5  | 39,0     | 0,5 | 28,0     | 0,8   |
| Geschlecht                  | 25,0     | 0,6 | 42,0     | 0,2  | 27,0     | 0,8 | 28,0     | 0,9   |
| Alter                       | 26,0     | 0,9 | 46,0     | 0,04 | 20,0     | 0,4 | 51,0     | 0,005 |

## 5 Diskussion

Wachkraniotomien sind heutzutage eine immer üblicher werdende Operationstechnik zur Resektion von Gehirntumoren und zeigen bezüglich Outcome und Resektionsausmaß gute Ergebnisse. Essentiell ist es, während der Operation eine optimale Narkoseüberwachung und adäquate Beurteilung der Narkosetiefe der Patienten zu gewährleisten. (Taylor und Bernstein 1999, Serletis und Bernstein 2007, Pereira et al. 2009, Hervey-Jumper et al. 2015, Hervey-Jumper und Berger 2016, Stevanovic et al. 2016, Lange et al. 2019)

In die Studie wurden 16 Patienten mit primärem Hirntumor eingeschlossen, die in Wachkraniotomie unter ECoG-Kontrolle reseziert wurden. Im ECoG betrachteten wir die PeEn, die STEn und das Frequenzspektrum zu verschiedenen Narkosezeitpunkten. Von großem Interesse war einerseits, ob sich Ergebnisse aus vorherigen Studien mit dem Oberflächen-EEG im ECoG bestätigen lassen, und diese Parameter auch hier die verschiedenen Narkosestadien unterscheiden können. Andererseits war es Ziel dieser Studie, Einflüsse von Patienten- und Tumorcharakteristika auf diese Parameter zu ermitteln, welche die Werte der PeEn ändern und eine Änderung des Bewusstseins simulieren könnten.

### 5.1 Das anästhesiologische Verfahren

In dieser Studie wurden Propofol und Remifentanyl zur Aufrechterhaltung der Narkose verwendet. Diese wurde bei allen Patienten in SAS-Technik durchgeführt. In der Einleitung wurden drei verschiedene Narkoseverfahren für die Wachkraniotomie vorgestellt. Es hat sich bisher noch keine Technik als Standardmethode etablieren können, da keine klare Überlegenheit bezüglich kurz- und langfristigen Outcomes festgestellt werden konnte (Gruenbaum et al. 2016). In einer Metaanalyse, die 18 Studien in SAS-Technik sowie 27 Studien in MAC-Technik inkludierte, ergab sich kein signifikanter Unterschied im Outcome – d.h. Auftreten von Krämpfen, Hypoxie während der Operation, Blutdruckanstieg, neurologische Defizite – zwischen den beiden Anästhesietechniken. Für die AAA-Technik als neuester Technik ist die Datenlage momentan noch relativ schwach (Stevanovic et al. 2016). Allerdings war es nicht das Ziel der eingeschlossenen Studien, die verschiedenen Narkosetechniken zu vergleichen, weshalb in den meisten Studien nur jeweils ein Narkoseverfahren angewandt wurde. Eseonu et al. zeigten 2017 in einer Single-Surgeon-Studie mit 81 Patienten, dass in der MAC-Gruppe schneller operiert wurde als in der SAS-Gruppe (283,5 Minuten vs. 313,3 Minuten). In beiden Gruppen zeigte sich

## Diskussion

intraoperative Hypertension als Hauptkomplikation. Abgesehen von der kürzeren Operationszeit in der MAC-Gruppe schienen die Gruppen jedoch bezüglich intraoperativer Komplikationen und postoperativem Outcome vergleichbar zu sein. (Eseonu et al. 2017) Eine retrospektive Studie von Dilmen et al. zeigte, dass es in der MAC-Technik zu weniger hypertensiven Vorfällen kam, jedoch in der SAS-Gruppe seltener Krampfanfälle oder Agitation während der Operation auftraten (Dilmen et al. 2017). Es gibt insgesamt viele retrospektive Studien zu der Thematik, die bisher zeigten, dass die SAS eine gut verträgliche Methode darstellt. Unabhängig von der anästhesiologischen Methode misslingt die Wachkraniotomie in weniger als 2 % der Fälle (Sewell und Smith 2019). Prospektive, randomisiert-kontrollierte Studien zu dieser Fragestellung sind bisher jedoch rar und wären für einen besseren Vergleich der unterschiedlichen Narkoseverfahren sinnvoll. Bezüglich der Wahl der Anästhetika in SAS-Technik setzt sich wie in dieser Studie häufig das Schema mit Propofol- und Remifentanyl-Perfusor durch, da diese beiden Pharmaka einen schnellen Wirkeintritt und eine kurze HWZ haben. Eine Überlegenheit von Remifentanyl gegenüber länger wirkenden Opioiden konnte bisher jedoch nicht festgestellt werden. Propofol sollte aufgrund der gefährlichen Nebenwirkung einer Atemdepression stets vorsichtig titriert werden. Statt Remifentanyl wird alternativ auch Fentanyl als Opioid in Form von Boli gegeben. (Gignac et al. 1993, Bonhomme et al. 2009)

### 5.2 Permutationsentropie

In mehreren vorherigen Studien konnte gezeigt werden, dass die PeEn sowohl für Kinder als auch für Erwachsene ein valider Parameter zur Separation von Wachheit und Narkose im Oberflächenelektroenzephalogramm ist (Jordan et al. 2008, Olofsen et al. 2008, Kim et al. 2015, Ranft et al. 2016). Der Bewusstseinszustand wird unabhängig von dem verwendeten Narkotikum in bis zu über 90 % richtig eingeordnet (Shalhaf et al. 2013). Fluktuierende Hochfrequenz-Episoden im EEG – z.B. durch Artefakte oder Muskelaktivität ausgelöst – scheinen auf diesen nicht-linearen, nicht-parametrischen Parameter keinen Einfluss zu haben, was ihn sehr robust macht. Beim ECoG liegt zwischen Elektrode und Gehirn keine Muskelschicht. Muskelaktivität muss daher prinzipiell nicht berücksichtigt werden. Dennoch profitiert man von der Robustheit des Parameters, da es intraoperativ häufig zu Artefakten kommen kann. (Bandt und Pompe 2002, Jordan et al. 2008, Lange et al. 2019)

## Diskussion

Bei Ranft et al. kam es sowohl in frontalen, temporalen, parietalen als auch okzipitalen Elektroden zur Reduktion von PeEn während Sevofluran-Anästhesie. In anderen Studien konnten nur Unterschiede in bestimmten Elektrodenableitungen festgestellt werden. So unterschied die PeEn bei Jordan et al. in frontalen, nicht aber in parietalen und temporalen Ableitungen adäquat zwischen Narkose und Wachheit (Jordan et al. 2013). Li et al. empfehlen ebenfalls aufgrund der positiven Ergebnisse ihrer EEG-Studie von 19 Patienten eine Implementierung der PeEn in einen Narkosemonitor. Auch für Kinder scheint der Parameter einsetzbar zu sein. Kim et al. untersuchten die EEG-Daten von 15 gesunden Kindern im Alter von 3 bis 15 Jahren während einer Zahnoperation. Hierbei konnte gezeigt werden, dass der mittlerweile etablierte BIS-Monitor und die PeEn ähnlich valide Ergebnisse bezüglich der Separation von Narkose und Wachheit zeigten. (Kim et al. 2015) Genannte Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen dieser Studie überein. Die PeEn-Werte der Patienten waren bei vollem Bewusstsein sowohl in frontalen ( $p = 0,001$ ) als auch in parietalen ( $p < 0,001$ ) Ableitungen signifikant höher als während Narkose. Von Narkose zum Übergangszustand konnte jedoch nur in frontalen Ableitungen ein signifikanter Unterschied ( $PeEn_{PI-LOC} < PeEn_{LOC-AW}$ ) festgestellt werden. In anderen Studien hingegen konnte die PeEn nicht nur zwischen Wachheit und Narkose unterscheiden, sondern es konnten auch verschiedene Stufen der Sedierung quantifiziert werden (Olofsen et al. 2008). Das nicht-signifikante Ergebnis zwischen Narkose und Übergangszustand in dieser Studie könnte darauf zurückzuführen sein, dass eine relativ frühe Zeitspanne nach Abschalten der Propofol- und Remifentanil-Perfusoren gewählt wurde, um die PeEn zu bestimmen. Diese Studie diente als erste Beurteilung der Übertragbarkeit bekannter Ergebnisse zur PeEn in Oberflächen-EEGs auf das ECoG, welche als positiv zu bewerten ist. Eine anschließende Korrelation von EEG und pharmakokinetischen Modellen sollte angeknüpft werden. Interessanterweise war die PeEn bei zwei Patienten in frontalen Ableitungen während Wachheit niedriger als während Narkose. Zu diesen Zeitpunkten konnten retrospektiv keine epileptischen Anfälle oder Ableitungsfehler ausgemacht werden. Letztlich bleibt der Grund für diese beiden Ausreißer also unklar.

Wir untersuchten ebenfalls, ob sich die PeEn-Werte in Ableitungen an unterschiedlichen Lappen des Kortex unterschieden. Es zeichnete sich hier zwischen frontal und parietal kein signifikanter Unterschied ab. Auch bei Ranft et al. gab es keine Unterschiede zwischen frontalen, temporalen, parietalen und okzipitalen Ableitungen (Ranft et al. 2016). Man könnte schlussfolgern, dass die Beurteilung der Narkosetiefe an jeder beliebigen Stelle des Kortex abgeleitet werden kann, ohne die PeEn-Werte durch eine veränderte Position beträchtlich zu beeinflussen.

### 5.3 Symbolische Transferentropie

Die STEn ist eine Möglichkeit der Beschreibung des gerichteten Informationsflusses in nicht-linearen dynamischen Netzwerken, so zum Beispiel des Informationsflusses von frontalen und parietalen Netzwerken im Kortex. Viele Studien von Oberflächenelektroenzephalogrammen zeigen eine Abnahme der direktionalen Konnektivität von frontal nach parietal während PI-LOC. Dies wird durch die Unterbrechung der Konnektivität von kortikalen Netzwerken durch die Wirkung von Anästhetika erklärt. Man nimmt an, dass der Verlust der feed back Konnektivität als Korrelat von Bewusstlosigkeit gelten kann. (Ku et al. 2011, Jordan et al. 2013, Lee et al. 2013, Thul et al. 2016, Rathee et al. 2017) Studien deuten darauf hin, dass die Wahl des Anästhetikums dabei keine Rolle spielt. Lee et al. untersuchten die Effekte von Ketamin, Propofol und Sevofluran auf die feed back (von frontal nach parietal) und feed forward (von parietal nach frontal) Konnektivität. Sie stellten dabei für alle drei Narkotika fest, dass während Wachheit die feed back Konnektivität dominiert und während Narkose selektiv abnimmt, während die feed forward Konnektivität konstant bleibt. (Lee et al. 2013) Auch bei Jordan et al. kam es bei PI-LOC zum Abfall der feed back Konnektivität von frontal nach parietal, ohne dass die feed forward Konnektivität abnahm. Von frontal nach okzipital zeigten sich ähnliche Ergebnisse, nach temporal kam es zu keinem Abfall. (Jordan et al. 2013) Bei Rathee et al. scheint die Verbindung vor allem von frontal nach parietal durch PI-LOC unterbrochen zu sein, die Verbindung zu temporalen und okzipitalen Netzwerken ist weniger betroffen (Rathee et al. 2017). In dieser Studie zeigte sich sowohl eine Abnahme der feed back als auch der feed forward Konnektivität von frontal nach parietal während Narkose. Temporale und okzipitale Netzwerke wurden aufgrund der eingeschränkten Zugänglichkeit nicht berücksichtigt. Eine Beeinträchtigung der Konnektivität während Narkose im Vergleich zur Wachheit scheint jedoch allen genannten Studien gemein zu sein.

### 5.4 Spektralanalyse

Die Veränderung des Frequenzspektrums während Allgemeinanästhesie ist ein häufig untersuchtes Phänomen. Insgesamt scheint es während Narkose zu einer Verschiebung des Powerspektrums in den niederfrequenten Bereich zu kommen (Schneider 2015). Unterschiede im Powerspektrum sind aber nicht nur streng vom Bewusstsein, sondern auch vom verwendeten

## Diskussion

Narkotikum abhängig (Scheinin et al. 2018, Rigouzzo et al. 2019). Während Narkose kommt es zu einem deutlichen Anstieg der langsamen Delta-Wellen. Dieser Effekt wird bei Propofol-Narkose im Vergleich zu inhalativer Narkose als stärker beschrieben (Akeju et al. 2014, Hagihira 2015, Jahanseir et al. 2018, Scheinin et al. 2018, Rigouzzo et al. 2019). Ein initialer Anstieg der Beta-Wellen bei Narkoseeinleitung konnte häufig gezeigt werden. Nach diesem initialen Anstieg ist der Anteil der schnellen Beta-Wellen während Narkose jedoch deutlich niedriger als im Wachzustand (Borgeat et al. 1991, Rigouzzo et al. 2019). Die Ergebnisse der Studie zeigten ebenfalls einen Abfall der Beta-Wellen von fast einem Drittel auf etwa 10 % am Gesamtspektrum während der Narkose. Der charakteristische initiale Anstieg bei Narkoseeinleitung konnte aufgrund des Studiendesigns nicht beurteilt werden. Ebenso fiel der Anteil des hochfrequenten Gamma-Bandes während der Narkose ab, auch wenn dies nicht immer signifikant war. Stattdessen dominierten kohärent zu vorherigen Studien langsame Delta-Wellen mit einem Leistungsanteil von über 80 % während der Narkose. Der Anteil der Theta-Frequenzen war während der Anästhesie niedriger als bei Bewusstsein. Es konnte bereits in der Vergangenheit gezeigt werden, dass es zwar bei Sevofluran-Narkose zu einem Anstieg der Theta-Power kommt, bei Propofol-Narkose jedoch nicht (Akeju et al. 2014, Hagihira 2015). Diese Studie bestätigt diesbezüglich also Ergebnisse aus vorherigen Studien. Eine neurophysiologische Erklärung für diese Unterschiede im Theta-Band abhängig vom gewählten Narkotikum steht jedoch noch aus. Häufig beschriebene, insbesondere frontal vermehrte Alpha-Oszillationen unter Propofol-Narkose konnten in dieser Studie nicht gezeigt werden (Gugino et al. 2001, Purdon et al. 2013). Sicherlich muss jedoch berücksichtigt werden, dass anhand des gewählten Studiendesigns nur Tendenzen beurteilt werden können. Für eine exaktere Analyse der Fluktuation der Verteilung des Frequenzspektrums während Narkose bräuchte man genaue Dosis-Effekt-Modelle. Insgesamt bestätigt sich aber in dieser Studie die Verlagerung des Powerspektrums vom niederfrequenten Bereich während der Narkose zum hochfrequenten Bereich im Wachzustand (Hindriks und van Putten 2012, Akeju et al. 2014, Hagihira 2015, Schneider 2015, Jahanseir et al. 2018).

### 5.5 Permutationsentropie und Einflüsse durch Patienten- oder Tumorcharakteristika

Um zu überprüfen, ob die Werte der PeEn durch andere Variablen beeinflusst sein und fälschlicherweise Rückschlüsse auf den Bewusstseinszustand ziehen lassen könnten, wurde die PeEn mit dem Tumolvolumen, der Tumorentität, dem WHO-Grad, dem Alter und dem Geschlecht der Patienten korreliert und verglichen.

## Diskussion

Die Erwartung war, dass die Elektrokortikographie vor allem durch das Tumolvolumen beeinflusst sein könnte. Der Einfluss bzw. das Störpotential von Gehirntumoren auf die Kommunikation im komplexen Netzwerk des Gehirns kann häufig globaler sein, als man einer lokalisierten Raumforderung zuschreiben würde (Heimans und Reijneveld 2012). Bedenkt man, dass 10 bis 15 % neu aufgetretener Krampfanfälle auf Gehirntumoren zurückzuführen sind, scheint dieses Störpotential sogar relativ groß zu sein (Forsgren 1990, Bromfield 2004). Heutzutage hat das EEG als diagnostisches Tool für die Identifizierung von Gehirntumoren dank MRT und CT sicherlich an Wert verloren, allerdings wurde es schon früh in die Diagnostik von Gehirntumoren mit einbezogen. So lassen sich als wohl eine der sensitivsten Veränderungen sogenannte Polymorphe Delta-Aktivitäten (PDA) im Bereich einer strukturellen Gehirnläsion wie einem Gehirntumor ableiten (Walter 1936, Murphy et al. 1967, Decker und Knott 1972, Harmony et al. 1995, Butz et al. 2004). Diese Delta-Aktivitäten scheinen sogar mit dem Tumolvolumen zu korrelieren (Harmony et al. 1993). In einer Simulationsstudie konnte gezeigt werden, dass diese lokalisierten Veränderungen wiederum negativen Einfluss auf die globale funktionale Konnektivität im Gehirn haben (van Dellen et al. 2013). Auch die ebenfalls langsamen Theta-Wellen konnten vermehrt im Bereich von lokalisierten Läsionen festgestellt werden. Diese schienen vor allem mit dem umgebenden Ödem zusammenzuhängen (Harmony et al. 1995). Andere Veränderungen können asymmetrische Beta-Wellen oder gestörter Alpha-Rhythmus sein (Decker und Knott 1972). Hierbei konnten auch unterschiedliche Charakteristika zwischen High-Grade und Low-Grade Gliomen festgestellt werden. So zeigen weniger maligne, kleinere Tumoren häufig auf die Stelle der Läsion lokalisierte Veränderungen im EEG, die sich im Theta-Band-Bereich befinden. Später werden diese durch PDA abgelöst. Glioblastome hingegen präsentieren sich mit diffusen pathologischen Veränderungen. (Ko 2018) Sie zeigen oft sehr langsame, hohe Delta-Wellen und einen stark veränderten Hintergrundrhythmus (Murphy et al. 1967). Von Interesse war, ob diese Veränderungen im Leistungsspektrum auch in der PeEn wiederzufinden sind. In dieser Studie schienen Tumorcharakteristika – sowohl Volumen als auch Entität – keinen Einfluss auf die PeEn zu haben. Als diagnostisches Tool für Gehirntumoren kann die PeEn daher zunächst nicht dienen, andererseits muss so bei Narkoseüberwachung das Tumolvolumen nicht zur Beurteilung der PeEn einkalkuliert werden. Sinnvoll wären dennoch weitere Studien mit größeren Fallzahlen, in denen PeEn-Werte von gesunden Patienten mit denen von Gehirntumorpatienten verglichen werden. Zudem gilt es zu bedenken, dass es sich in dieser Studie um eine Momentaufnahme handelt, die der Plastizität der möglichen Veränderungen im EEG eines Gehirntumorpatienten nicht ganz gerecht wird (Daly und Thomas 1958).

## Diskussion

In den heutzutage verwendeten EEG-Narkoseindizes wird das Alter der Patienten nicht für die Interpretation des Parameters berücksichtigt. Altersbedingte Veränderungen im EEG sind jedoch eigentlich ein bekanntes Phänomen, das unter anderem durch eine altersbedingte Reduktion der kortikalen Konnektivität, die zu einem veränderten EEG-Muster führt, erklärt wird (Vysata et al. 2014, Knyazev et al. 2015, Purdon et al. 2015). So zeigten vorherige Studien, dass ältere Patienten kleinere Amplituden im EEG aufweisen als jüngere Patienten (Schultz et al. 1995, Schultz et al. 2004). Sowohl quantitativ als auch qualitativ ergaben sich altersbedingte Unterschiede. Ältere Patienten hatten eine verminderte Maximalfrequenz und Alpha-Kohärenz. (Purdon et al. 2015, Lange et al. 2019) Wir führten eine Analyse zur Beurteilung des Einflusses des Patientenalters auf die PeEn durch. Es ergaben sich in parietalen Ableitungen höhere PeEn-Werte bei Patienten, die bei OP jünger als 50 Jahre alt waren, im Vergleich zu Patienten über 50 Jahren. Die Ergebnisse zeigen einmal mehr, dass eine multivariate Anwendung des EEGs zur Narkoseüberwachung unter Berücksichtigung des Patientenalters angewandt werden sollte.

Insgesamt scheinen jedoch interindividuelle Unterschiede aufgrund von Patienten- oder Tumorcharakteristika sehr klein zu sein, was den Parameter robust und ohne präoperative Berücksichtigung dieser Charakteristika einsatzfähig macht.

## 6 Zusammenfassung

Diese Studie zeigt erstmalig, dass Ergebnisse von Oberflächen-EEGs zur Überwachung der Narkose mit der Permutationsentropie auf das Elektrokortikogramm übertragen werden können.

Auch die Ergebnisse der Symbolischen Transferentropie bestätigen die aus vorherigen Studien bekannte, durch Propofol oder andere Narkotika unterbrochene frontoparietale Konnektivität.

Die PeEn wurde weder durch Tumorcharakteristika wie Volumen oder Entität noch durch das Geschlecht des Patienten beeinflusst. Es ergaben sich ähnliche altersbedingte Unterschiede wie in vorherigen EEG-Studien, die eine Abnahme des Informationsgehalts in älteren Patienten feststellten.

Diese Studie zeigt, dass die Permutationsentropie aufgrund oben dargelegter Eigenschaften und Ergebnisse im Elektrokortikogramm eine Möglichkeit zur Narkoseüberwachung darstellt.

## 7 Literaturverzeichnis

Akeju, O., M. B. Westover, K. J. Pavone, A. L. Sampson, K. E. Hartnack, E. N. Brown und P. L. Purdon (2014). "Effects of sevoflurane and propofol on frontal electroencephalogram power and coherence." Anesthesiology **121**(5): 990-998.

Andrzejak, R. G., K. Lehnertz, F. Mormann, C. Rieke, P. David und C. E. Elger (2001). "Indications of nonlinear deterministic and finite-dimensional structures in time series of brain electrical activity: dependence on recording region and brain state." Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys **64**(6 Pt 1): 061907.

Aranake, A., S. Gradwohl, A. Ben-Abdallah, N. Lin, A. Shanks, D. L. Helsten, D. B. Glick, E. Jacobsohn, A. J. Villafranca, A. S. Evers, M. S. Avidan und G. A. Mashour (2013). "Increased risk of intraoperative awareness in patients with a history of awareness." Anesthesiology **119**(6): 1275-1283.

Avidan, M. S., L. Zhang, B. A. Burnside, K. J. Finkel, A. C. Searleman, J. A. Selvidge, L. Saager, M. S. Turner, S. Rao, M. Bottros, C. Hantler, E. Jacobsohn und A. S. Evers (2008). "Anesthesia awareness and the bispectral index." N Engl J Med **358**(11): 1097-1108.

Babloyantz, A., J. M. Salazar und C. Nicolis (1985). "Evidence of chaotic dynamics of brain activity during the sleep cycle." Physics Letters A **111**(3): 152-156.

Bandt, C. und B. Pompe (2002). "Permutation entropy: a natural complexity measure for time series." Phys Rev Lett **88**(17): 174102.

Berger, H. (1929). "Über das Elektroencephalogramm des Menschen." Archiv f. Psychiatrie **87**: 527-570.

Bilotta, F. und G. Rosa (2009). "'Anesthesia' for awake neurosurgery." Curr Opin Anaesthesiol **22**(5): 560-565.

Bonhomme, V., C. Franssen und P. Hans (2009). "Awake craniotomy." Eur J Anaesthesiol **26**(11): 906-912.

Bonhomme, V. und P. Hans (2007). "Muscle relaxation and depth of anaesthesia: where is the missing link?" Br J Anaesth **99**(4): 456-460.

Borgeat, A., C. Dessibourg, V. Popovic, D. Meier, M. Blanchard und D. Schwander (1991). "Propofol and spontaneous movements: an EEG study." Anesthesiology **74**(1): 24-27.

Brazier, M. A. B. und J. E. Finesinger (1945). "Action of barbiturates on the cerebral cortex: electroencephalographic studies." Archives of Neurology & Psychiatry **53**(1): 51-58.

Bromfield, E. B. (2004). "Epilepsy in patients with brain tumors and other cancers." Rev Neurol Dis **1 Suppl 1**: S27-33.

Brown, T., A. H. Shah, A. Bregy, N. H. Shah, M. Thambuswamy, E. Barbarite, T. Fuhrman und R. J. Komotar (2013). "Awake craniotomy for brain tumor resection: the rule rather than the exception?" J Neurosurg Anesthesiol **25**(3): 240-247.

## Literaturverzeichnis

- Bruhn, J., L. E. Lehmann, H. Ropcke, T. W. Bouillon und A. Höeft (2001). "Shannon entropy applied to the measurement of the electroencephalographic effects of desflurane." Anesthesiology **95**(1): 30-35.
- Burger, P. C. und S. B. Green (1987). "Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme." Cancer **59**(9): 1617-1625.
- Burioka, N., M. Miyata, G. Cornélissen, F. Halberg, T. Takeshima, D. T. Kaplan, H. Suyama, M. Endo, Y. Maegaki, T. Nomura, Y. Tomita, K. Nakashima und E. Shimizu (2005). "Approximate entropy in the electroencephalogram during wake and sleep." Clinical EEG and neuroscience **36**(1): 21-24.
- Butz, M., J. Gross, L. Timmermann, M. Moll, H.-J. Freund, O. W. Witte und A. Schnitzler (2004). "Perilesional pathological oscillatory activity in the magnetoencephalogram of patients with cortical brain lesions." Neuroscience Letters **355**(1): 93-96.
- Chhabra, A., R. Subramaniam, A. Srivastava, H. Prabhakar, M. Kalaivani und S. Paranjape (2016). "Spectral entropy monitoring for adults and children undergoing general anaesthesia." Cochrane Database Syst Rev **3**: CD010135.
- Chui, J., P. Manninen, T. Valiante und L. Venkatraghavan (2013). "The anesthetic considerations of intraoperative electrocorticography during epilepsy surgery." Anesth Analg **117**(2): 479-486.
- Clowes, G. H., Jr., H. E. Kretchmer, B. R. Mc und F. A. Simeone (1953). "The electroencephalogram in the evaluation of the effects of anesthetic agents and carbon dioxide accumulation during surgery." Ann Surg **138**(4): 558-569.
- D'Amico, R. S., Z. K. Englander, P. Canoll und J. N. Bruce (2017). "Extent of Resection in Glioma-A Review of the Cutting Edge." World Neurosurg **103**: 538-549.
- Daly, D. D. und J. E. Thomas (1958). "Sequential alterations in the electroencephalograms of patients with brain tumors." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **10**(3): 395-404.
- Decker, D. A., Jr. und J. R. Knott (1972). "The EEG in intrinsic supratentorial brain tumors: a comparative evaluation." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **33**(3): 303-310.
- Dietrich, J. (2017). "Clinical presentation, initial surgical approach, and prognosis of high-grade gliomas." Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc., abgerufen am 31. Januar 2018 von <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-surgical-management-of-high-grade-gliomas>.
- Dilmen, O. K., E. F. Akcil, A. Oguz, H. Vehid und Y. Tunali (2017). "Comparison of Conscious Sedation and Asleep-Awake-Asleep Techniques for Awake Craniotomy." J Clin Neurosci **35**: 30-34.
- Ekman, A., M. L. Lindholm, C. Lennmarken und R. Sandin (2004). "Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring." Acta Anaesthesiol Scand **48**(1): 20-26.
- Errando, C. L., J. C. Sigl, M. Robles, E. Calabuig, J. Garcia, F. Arocas, R. Higuera, E. Del Rosario, D. Lopez, C. M. Peiro, J. L. Soriano, S. Chaves, F. Gil und R. Garcia-Aguado (2008). "Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients." Br J Anaesth **101**(2): 178-185.

## Literaturverzeichnis

- Eseonu, C. I., K. ReFaey, O. Garcia, A. John, A. Quinones-Hinojosa und P. Tripathi (2017). "Awake Craniotomy Anesthesia: A Comparison of the Monitored Anesthesia Care and Awake-Asleep-Asleep Techniques." World Neurosurg **104**: 679-686.
- Eseonu, C. I., J. Rincon-Torroella, K. ReFaey, Y. M. Lee, J. Nangiana, T. Vivas-Buitrago und A. Quinones-Hinojosa (2017). "Awake Craniotomy vs Craniotomy Under General Anesthesia for Periolandic Gliomas: Evaluating Perioperative Complications and Extent of Resection." Neurosurgery **81**(3): 481-489.
- Forsgren, L. (1990). "Prospective incidence study and clinical characterization of seizures in newly referred adults." Epilepsia **31**(3): 292-301.
- Gallez, D. und A. Babloyantz (1991). "Predictability of human EEG: a dynamical approach." Biol Cybern **64**(5): 381-391.
- Gerritsen, J. K. W., C. L. Vietor, D. Rizopoulos, J. W. Schouten, M. Klimek, C. M. F. Dirven und A. J. E. Vincent (2019). "Awake craniotomy versus craniotomy under general anesthesia without surgery adjuncts for supratentorial glioblastoma in eloquent areas: a retrospective matched case-control study." Acta Neurochir (Wien) **161**(2): 307-315.
- Ghoneim, M. M., R. I. Block, M. Haffarnan und M. J. Mathews (2009). "Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature." Anesth Analg **108**(2): 527-535.
- Gignac, E., P. H. Manninen und A. W. Gelb (1993). "Comparison of fentanyl, sufentanil and alfentanil during awake craniotomy for epilepsy." Can J Anaesth **40**(5 Pt 1): 421-424.
- Gruenbaum, S. E., L. Meng und F. Bilotta (2016). "Recent trends in the anesthetic management of craniotomy for supratentorial tumor resection." Curr Opin Anaesthesiol **29**(5): 552-557.
- Gugino, L. D., R. J. Chabot, L. S. Prichep, E. R. John, V. Formanek und L. S. Aglio (2001). "Quantitative EEG changes associated with loss and return of consciousness in healthy adult volunteers anaesthetized with propofol or sevoflurane." Br J Anaesth **87**(3): 421-428.
- Gupta, D. K., P. S. Chandra, B. K. Ojha, B. S. Sharma, A. K. Mahapatra und V. S. Mehta (2007). "Awake craniotomy versus surgery under general anesthesia for resection of intrinsic lesions of eloquent cortex--a prospective randomised study." Clin Neurol Neurosurg **109**(4): 335-343.
- Hagihira, S. (2015). "Changes in the electroencephalogram during anaesthesia and their physiological basis." Br J Anaesth **115 Suppl 1**: i27-i31.
- Hardman, J. G. und A. R. Aitkenhead (2005). "Awareness during anaesthesia." Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain **5**(6): 183-186.
- Harmony, T., A. Fernandez-Bouzas, E. Marosi, T. Fernandez, J. Bernal, M. Rodriguez, A. Reyes, J. Silva, M. Alonso und G. Casian (1993). "Correlation between computed tomography and voltage and current source density spectral EEG parameters in patients with brain lesions." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **87**(4): 196-205.
- Harmony, T., A. Fernandez-Bouzas, E. Marosi, T. Fernandez, P. Valdes, J. Bosch, J. Riera, J. Bernal, M. Rodriguez und A. Reyes (1995). "Frequency source analysis in patients with brain lesions." Brain Topogr **8**(2): 109-117.

## Literaturverzeichnis

- Heimans, J. J. und J. C. Reijneveld (2012). "Factors affecting the cerebral network in brain tumor patients." J Neurooncol **108**(2): 231-237.
- Hervey-Jumper, S. L. und M. S. Berger (2016). "Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma." J Neurooncol **130**(2): 269-282.
- Hervey-Jumper, S. L., J. Li, D. Lau, A. M. Molinaro, D. W. Perry, L. Meng und M. S. Berger (2015). "Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period." J Neurosurg **123**(2): 325-339.
- Hindriks, R. und M. J. van Putten (2012). "Meanfield modeling of propofol-induced changes in spontaneous EEG rhythms." Neuroimage **60**(4): 2323-2334.
- Ho, V. K., J. C. Reijneveld, R. H. Enting, H. P. Bienfait, P. Robe, B. G. Baumert und O. Visser (2014). "Changing incidence and improved survival of gliomas." Eur J Cancer **50**(13): 2309-2318.
- Jahanseir, M., S. K. Setarehdan und S. Momenzadeh (2018). "Automatic anesthesia depth staging using entropy measures and relative power of electroencephalogram frequency bands." Australas Phys Eng Sci Med **41**(4): 919-929.
- Jordan, D., R. Ilg, V. Riedl, A. Schorer, S. Grimberg, S. Neufang, A. Omerovic, S. Berger, G. Untergehrer, C. Preibisch, E. Schulz, T. Schuster, M. Schroter, V. Spoormaker, C. Zimmer, B. Hemmer, A. Wohlschlagel, E. F. Kochs und G. Schneider (2013). "Simultaneous electroencephalographic and functional magnetic resonance imaging indicate impaired cortical top-down processing in association with anesthetic-induced unconsciousness." Anesthesiology **119**(5): 1031-1042.
- Jordan, D., G. Stockmanns, E. F. Kochs, S. Pilge und G. Schneider (2008). "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**(6): 1014-1022.
- Kim, P. J., H. G. Kim, G. J. Noh, Y. S. Koo und T. J. Shin (2015). "Usefulness of permutation entropy as an anesthetic depth indicator in children." J Pharmacokinet Pharmacodyn **42**(2): 123-134.
- Knyazev, G. G., N. V. Volf und L. V. Belousova (2015). "Age-related differences in electroencephalogram connectivity and network topology." Neurobiol Aging **36**(5): 1849-1859.
- Ko, D. Y. (2018). "EEG in Brain Tumors." Medscape. New York, NY: WebMD LLC, abgerufen am 29. September 2018 von <https://emedicine.medscape.com/article/1137982-overview>.
- Ku, S.-W., U. Lee, G.-J. Noh, I.-G. Jun und G. A. Mashour (2011). "Preferential Inhibition of Frontal-to-Parietal Feedback Connectivity Is a Neurophysiologic Correlate of General Anesthesia in Surgical Patients." PLOS ONE **6**(10): e25155.
- Kulikov, A. und A. Lubnin (2018). "Anesthesia for awake craniotomy." Curr Opin Anaesthesiol **31**(5): 506-510.
- Lacroix, M., D. Abi-Said, D. R. Fourney, Z. L. Gokaslan, W. Shi, F. DeMonte, F. F. Lang, I. E. McCutcheon, S. J. Hassenbusch, E. Holland, K. Hess, C. Michael, D. Miller und R. Sawaya

## Literaturverzeichnis

- (2001). "A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival." J Neurosurg **95**(2): 190-198.
- Lange, N., S. Schleifer, M. Berndt, A. K. Jorger, A. Wagner, S. M. Krieg, D. Jordan, M. Bretschneider, Y. M. Ryang, B. Meyer und J. Gempt (2019). "Permutation entropy in intraoperative ECoG of brain tumour patients in awake tumour surgery- a robust parameter to separate consciousness from unconsciousness." Sci Rep **9**(1): 16482.
- Laws, E. R., I. F. Parney, W. Huang, F. Anderson, A. M. Morris, A. Asher, K. O. Lillehei, M. Bernstein, H. Brem, A. Sloan, M. S. Berger und S. Chang (2003). "Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project." J Neurosurg **99**(3): 467-473.
- Lee, U., S. Ku, G. Noh, S. Baek, B. Choi und G. A. Mashour (2013). "Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol, and sevoflurane." Anesthesiology **118**(6): 1264-1275.
- Leslie, K., M. T. Chan, P. S. Myles, A. Forbes und T. J. McCulloch (2010). "Posttraumatic stress disorder in aware patients from the B-aware trial." Anesth Analg **110**(3): 823-828.
- Leslie, K., M. D. Culwick, H. Reynolds, J. A. Hannam und A. F. Merry (2017). "Awareness during general anaesthesia in the first 4,000 incidents reported to webAIRS." Anaesth Intensive Care **45**(4): 441-447.
- Liu, J., H. Singh und P. F. White (1997). "Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation." Anesth Analg **84**(1): 185-189.
- Liu, W. H., T. A. Thorp, S. G. Graham und A. R. Aitkenhead (1991). "Incidence of awareness with recall during general anaesthesia." Anaesthesia **46**(6): 435-437.
- Lopez, U., W. Habre, M. Laurencon, G. Haller, M. Van der Linden und I. A. Iselin-Chaves (2007). "Intra-operative awareness in children: the value of an interview adapted to their cognitive abilities." Anaesthesia **62**(8): 778-789.
- Marchant, N., R. Sanders, J. Sleight, A. Vanhauzenhuysse, M. A. Bruno, J. F. Brichant, S. Laureys und V. Bonhomme (2014). "How electroencephalography serves the anesthesiologist." Clin EEG Neurosci **45**(1): 22-32.
- Messina, A. G., M. Wang, M. J. Ward, C. C. Wilker, B. B. Smith, D. P. Vezina und N. L. Pace (2016). "Anaesthetic interventions for prevention of awareness during surgery." Cochrane Database Syst Rev **10**: CD007272.
- Moerman, N., B. Bonke und J. Oosting (1993). "Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings." Anesthesiology **79**(3): 454-464.
- Murphy, J. T., P. Gloor, Y. L. Yamamoto und W. Feindel (1967). "A Comparison of Electroencephalography and Brain Scan in Supratentorial Tumors." New England Journal of Medicine **276**(6): 309-313.
- Myles, P. S., K. Leslie, J. McNeil, A. Forbes und M. T. Chan (2004). "Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial." Lancet **363**(9423): 1757-1763.

## Literaturverzeichnis

- Noel, E. und P. Van Der Linden (2016). "[Awareness in paediatric anaesthesia: Review of the literature]." Rev Med Brux **37**(6): 476-482.
- Olofsen, E., J. W. Sleight und A. Dahan (2008). "Permutation entropy of the electroencephalogram: a measure of anaesthetic drug effect." Br J Anaesth **101**(6): 810-821.
- Pacia, S. V. und J. S. Ebersole (1997). "Intracranial EEG substrates of scalp ictal patterns from temporal lobe foci." Epilepsia **38**(6): 642-654.
- Pandit, J. J., J. Andrade, D. G. Bogod, J. M. Hitchman, W. R. Jonker, N. Lucas, J. H. Mackay, A. F. Nimmo, K. O'Connor, E. P. O'Sullivan, R. G. Paul, J. H. Palmer, F. Plaat, J. J. Radcliffe, M. R. Sury, H. E. Torevell, M. Wang, J. Hainsworth, T. M. Cook, A. Royal College of, B. Association of Anaesthetists of Great und Ireland (2014). "5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors." Br J Anaesth **113**(4): 549-559.
- Paolo Martorano, P., G. Falzetti und P. Pelaia (2006). "Bispectral index and spectral entropy in neuroanesthesia." J Neurosurg Anesthesiol **18**(3): 205-210.
- Pereira, L. C., K. M. Oliveira, G. L. L'Abbate, R. Sugai, J. A. Ferreira und L. A. da Motta (2009). "Outcome of fully awake craniotomy for lesions near the eloquent cortex: analysis of a prospective surgical series of 79 supratentorial primary brain tumors with long follow-up." Acta Neurochir (Wien) **151**(10): 1215-1230.
- Pilge, S., M. Kreuzer, V. Karatchiviev, E. F. Kochs, M. Malcharek und G. Schneider (2015). "Differences between state entropy and bispectral index during analysis of identical electroencephalogram signals: a comparison with two randomised anaesthetic techniques." Eur J Anaesthesiol **32**(5): 354-365.
- Pincus, S. M. (1991). "Approximate entropy as a measure of system complexity." Proc Natl Acad Sci U S A **88**(6): 2297-2301.
- Punjasawadwong, Y., W. Chau-In, M. Laopaiboon, S. Punjasawadwong und P. Pin-On (2018). "Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults." Cochrane Database Syst Rev **5**: Cd011283.
- Purdon, P. L., K. J. Pavone, O. Akeju, A. C. Smith, A. L. Sampson, J. Lee, D. W. Zhou, K. Solt und E. N. Brown (2015). "The Ageing Brain: Age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia." Br J Anaesth **115** **Suppl 1**: i46-i57.
- Purdon, P. L., E. T. Pierce, E. A. Mukamel, M. J. Prerau, J. L. Walsh, K. F. Wong, A. F. Salazar-Gomez, P. G. Harrell, A. L. Sampson, A. Cimenser, S. Ching, N. J. Kopell, C. Tavares-Stoeckel, K. Habeeb, R. Merhar und E. N. Brown (2013). "Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol." Proc Natl Acad Sci U S A **110**(12): E1142-1151.
- Ranft, A., D. Golkowski, T. Kiel, V. Riedl, P. Kohl, G. Rohrer, J. Pientka, S. Berger, A. Thul, M. Maurer, C. Preibisch, C. Zimmer, G. A. Mashour, E. F. Kochs, D. Jordan und R. Ilg (2016). "Neural Correlates of Sevoflurane-induced Unconsciousness Identified by Simultaneous

Functional Magnetic Resonance Imaging and Electroencephalography." *Anesthesiology* **125**(5): 861-872.

Rapp, P. E., I. D. Zimmerman, A. M. Albano, G. C. Deguzman und N. N. Greenbaun (1985). "Dynamics of spontaneous neural activity in the simian motor cortex: The dimension of chaotic neurons." *Physics Letters A* **110**(6): 335-338.

Rathee, D., H. Cecotti und G. Prasad (2017). "Propofol-induced sedation diminishes the strength of frontal-parietal-occipital EEG network." *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **2017**: 4463-4466.

Rigouzzo, A., L. Khoy-Ear, D. Laude, N. Louvet, M. L. Moutard, N. Sabourdin und I. Constant (2019). "EEG profiles during general anesthesia in children: A comparative study between sevoflurane and propofol." *Paediatr Anaesth* **29**(3): 250-257.

Roberts, D. W., C. D. Allen, A. H. Allen und A. G. Reeves (1983). "Depth electrode recording in patients undergoing corpus callosotomy for intractable epilepsy." *Appl Neurophysiol* **46**(1-4): 26-32.

Sacko, O., V. Lauwers-Cances, D. Brauge, M. Sesay, A. Brenner und F. E. Roux (2011). "Awake craniotomy vs surgery under general anesthesia for resection of supratentorial lesions." *Neurosurgery* **68**(5): 1192-1198; discussion 1198-1199.

Samuelsson, P., L. Brudin und R. H. Sandin (2007). "Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients." *Anesthesiology* **106**(1): 26-32.

Sanai, N. und M. S. Berger (2008). "Glioma extent of resection and its impact on patient outcome." *Neurosurgery* **62**(4): 753-764; discussion 264-756.

Sanai, N. und M. S. Berger (2011). "Extent of resection influences outcomes for patients with gliomas." *Rev Neurol (Paris)* **167**(10): 648-654.

Sandin, R. H., G. Enlund, P. Samuelsson und C. Lennmarken (2000). "Awareness during anaesthesia: a prospective case study." *Lancet* **355**(9205): 707-711.

Scheinin, A., R. E. Kallionpaa, D. Li, M. Kallioinen, K. Kaisti, J. Langsjo, A. Maksimow, T. Vahlberg, K. Valli, G. A. Mashour, A. Revonsuo und H. Scheinin (2018). "Differentiating Drug-related and State-related Effects of Dexmedetomidine and Propofol on the Electroencephalogram." *Anesthesiology* **129**(1): 22-36.

Schmidt, G. N., P. Bischoff, T. Standl, A. Hellstern, O. Teuber und J. Schulte Esch (2004). "Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanal anesthesia." *Anesthesiology* **101**(6): 1283-1290.

Schneider, G. (2015). Neuromonitoring. *Anästhesievorbereitung und perioperatives Monitoring*. E. Kochs and K. Zacharowski: 154-166. DOI: 10.1055/b-1002-101342.

Schuller, P. J., S. Newell, P. A. Strickland und J. J. Barry (2015). "Response of bispectral index to neuromuscular block in awake volunteers." *Br J Anaesth* **115** Suppl 1: i95-i103.

Schultz, A., U. Grouven, I. Zander, F. A. Beger, M. Siedenbergh und B. Schultz (2004). "Age-related effects in the EEG during propofol anaesthesia." *Acta Anaesthesiol Scand* **48**(1): 27-34.

## Literaturverzeichnis

- Schultz, B., A. Schultz, U. Grouven, I. Zander und I. Pichlmayr (1995). "[Changes with age in EEG during anesthesia]." Anaesthesist **44**(7): 467-472.
- Schwender, D., S. Klasing, M. Daunderer, C. Madler, E. Poppel und K. Peter (1995). "[Awareness during general anesthesia. Definition, incidence, clinical relevance, causes, avoidance and medicolegal aspects]." Anaesthesist **44**(11): 743-754.
- Sebel, P. S., T. A. Bowdle, M. M. Ghoneim, I. J. Rampil, R. E. Padilla, T. J. Gan und K. B. Domino (2004). "The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study." Anesth Analg **99**(3): 833-839, table of contents.
- Serletis, D. und M. Bernstein (2007). "Prospective study of awake craniotomy used routinely and nonselectively for supratentorial tumors." J Neurosurg **107**(1): 1-6.
- Sewell, D. und M. Smith (2019). "Awake craniotomy: anesthetic considerations based on outcome evidence." Curr Opin Anaesthesiol.
- Shalhaf, R., H. Behnam, J. W. Sleight, A. Steyn-Ross und L. J. Voss (2013). "Monitoring the depth of anesthesia using entropy features and an artificial neural network." J Neurosci Methods **218**(1): 17-24.
- Shanks, A. M., M. S. Avidan, S. Kheterpal, K. K. Tremper, J. C. Vandervest, J. M. Cavanaugh und G. A. Mashour (2015). "Alerting thresholds for the prevention of intraoperative awareness with explicit recall: a secondary analysis of the Michigan Awareness Control Study." Eur J Anaesthesiol **32**(5): 346-353.
- Shannon, C. E. (1948). "A mathematical theory of communication." The Bell System Technical Journal **27**(3): 379-423.
- Shepherd, J., J. Jones, G. Frampton, J. Bryant, L. Baxter und K. Cooper (2013). "Clinical effectiveness and cost-effectiveness of depth of anaesthesia monitoring (E-Entropy, Bispectral Index and Narcotrend): a systematic review and economic evaluation." Health Technol Assess **17**(34): 1-264.
- Shi, X. und D. X. Wang (2013). "[The incidence of awareness with recall during general anesthesia has been lowered: a historical controlled trial]." Zhonghua Yi Xue Za Zhi **93**(41): 3272-3275.
- Sigl, J. C. und N. G. Chamoun (1994). "An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram." J Clin Monit **10**(6): 392-404.
- Smith, J. S., E. F. Chang, K. R. Lamborn, S. M. Chang, M. D. Prados, S. Cha, T. Tihan, S. Vandenberg, M. W. McDermott und M. S. Berger (2008). "Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas." J Clin Oncol **26**(8): 1338-1345.
- Staniek, M. und K. Lehnertz (2008). "Symbolic transfer entropy." Phys Rev Lett **100**(15): 158101.
- Stark, A. M., A. Nabavi, H. M. Mehdorn und U. Blomer (2005). "Glioblastoma multiforme-report of 267 cases treated at a single institution." Surg Neurol **63**(2): 162-169; discussion 169.

## Literaturverzeichnis

- Stevanovic, A., R. Rossaint, M. Veldeman, F. Bilotta und M. Coburn (2016). "Anaesthesia Management for Awake Craniotomy: Systematic Review and Meta-Analysis." PLoS One **11**(5): e0156448.
- Stupp, R., M. Brada, M. J. van den Bent, J. C. Tonn und G. Pentheroudakis (2014). "High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol **25 Suppl 3**: iii93-101.
- Taylor, M. D. und M. Bernstein (1999). "Awake craniotomy with brain mapping as the routine surgical approach to treating patients with supratentorial intraaxial tumors: a prospective trial of 200 cases." J Neurosurg **90**(1): 35-41.
- Thul, A., J. Lechinger, J. Donis, G. Michitsch, G. Pichler, E. F. Kochs, D. Jordan, R. Ilg und M. Schabus (2016). "EEG entropy measures indicate decrease of cortical information processing in Disorders of Consciousness." Clin Neurophysiol **127**(2): 1419-1427.
- Unbehauen, R. (2009). Systemtheorie 1, Allgemeine Grundlagen, Signale und lineare Systeme im Zeit- und Frequenzbereich, 8. Auflage. München, R. Oldenbourg Verlag: 7-9.
- van Dellen, E., A. Hillebrand, L. Douw, J. J. Heimans, J. C. Reijneveld und C. J. Stam (2013). "Local polymorphic delta activity in cortical lesions causes global decreases in functional connectivity." Neuroimage **83**: 524-532.
- Viertio-Oja, H., V. Maja, M. Sarkela, P. Talja, N. Tenkanen, H. Tolvanen-Laakso, M. Paloheimo, A. Vakkuri, A. Yli-Hankala und P. Merilainen (2004). "Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module." Acta Anaesthesiol Scand **48**(2): 154-161.
- Vysata, O., J. Kukal, A. Prochazka, L. Pazdera, J. Simko und M. Valis (2014). "Age-related changes in EEG coherence." Neurol Neurochir Pol **48**(1): 35-38.
- Walter, G. (1936). "The location of cerebral tumors by electroencephalography." Lancet **8**: 305-308.
- Weller, M., A. Deimling, A. Grosu, E. Hattingen, P. Hau, J. Hense, U. Herrlinger, A. Korfel, R. D. Kortmann, M. Platten, G. Reifenberger, U. Roelcke, P. Roth, U. Schlegel, J. Steinbach, G. Stockhammer, W. Stummer, J. C. Tonn, M. Warmuth-Metz und W. Wick. (2014). "Gliome, S2k-Leitlinie." Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, abgerufen am 20. Mai 2019 von <https://www.dgn.org/leitlinien/2977-ll-76-gliome>.
- White, P. F., J. Tang, G. F. Romero, R. H. Wender, R. Naruse, A. Sloninsky und R. Kariger (2006). "A comparison of state and response entropy versus bispectral index values during the perioperative period." Anesth Analg **102**(1): 160-167.
- Wong, E. T. und J. K. Wu. (2018). "Overview of the clinical features and diagnosis of brain tumors in adults." Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc., abgerufen am 19. Mai 2019 von <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-features-and-diagnosis-of-brain-tumors-in-adults>.
- Yu, H. und D. Wu (2017). "Effects of different methods of general anesthesia on intraoperative awareness in surgical patients." Medicine (Baltimore) **96**(42): e6428.

## Literaturverzeichnis

Zelitzki, R., A. Korn, E. Arial, C. Ben-Harosh, Z. Ram und R. Grossman (2019). "Comparison of Motor Outcome in Patients Undergoing Awake vs General Anesthesia Surgery for Brain Tumors Located Within or Adjacent to the Motor Pathways." Neurosurgery.

Zschocke, S. und H. C. Hansen (2012). Grundlagen der digitalen EEG-Verarbeitung. Frequenzanalyse des EEG. In Klinische Elektroenzephalographie (3. Auflage). Berlin Heidelberg, Springer: 443-448.

## 8 Vorveröffentlichungen

Lange, N., S. Schleifer, M. Berndt, A. K. Jorger, A. Wagner, S. M. Krieg, D. Jordan, M. Bretschneider, Y. M. Ryang, B. Meyer und J. Gempt (2019). "Permutation entropy in intraoperative ECoG of brain tumour patients in awake tumour surgery- a robust parameter to separate consciousness from unconsciousness." Sci Rep **9**(1): 16482.

Lange, N., S. Schleifer, M. Berndt, A. K. Jörger., A. Wagner, S. M. Krieg, D. Jordan, M. Bretschneider, Y. M. Ryang, B. Meyer und J. Gempt. EANS 2019, Poster: Permutation entropy in intraoperative ECoG of brain tumour patients in awake tumour surgery – a robust parameter to separate consciousness from unconsciousness. (Dublin, Ireland)

Danksagung

## 9 Danksagung

Zunächst möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Privatdozent Dr. med. Jens Gempt für die Ermöglichung meiner Doktorarbeit bedanken. Vielen Dank für die Bereitstellung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung meiner Dissertation.

Ebenfalls gilt mein herzlicher Dank meinem Mentor Dr. med. Martin Bretschneider für die großartige Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Ein sehr großer Dank geht an meinen Betreuer für den mathematischen Teil der Arbeit, Professor Dr. Denis Jordan, der mir stets sehr zuverlässig und mit größtem Engagement mit Rat und Tat zur Seite stand. Ohne ihn wäre die Fertigstellung der Arbeit nicht möglich gewesen.

Nicht zuletzt möchte ich insbesondere meinen Eltern, meinen Brüdern und meinen Freunden für die unglaubliche Unterstützung während der gesamten Zeit danken. Ich bin sehr froh, dass ihr stets ein Ohr für mich hattet. Ohne euch hätte ich diese Arbeit nicht fertiggestellt. Meine Eltern haben mir diesen beruflichen Werdegang überhaupt erst möglich gemacht.