

Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums rechts der Isar der
Technischen Universität München

**QUANTIFIZIERUNG DER NARKOSETIEFE:
EEG UND AKUSTISCH EVOZIERTE POTENTIALE**

Bettina Horn

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

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

- 1 Priv.- Doz. Dr. G. E. Schneider
- 2 Univ.- Prof. Dr. P. Tassani-Prell

Die Dissertation wurde am 30.09.2008 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 29.04.2009
angenommen.

Für meine Eltern
und meine Oma Mina

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1. Einleitung | 4 |
| 1.1. Graduierungen der Allgemeinanästhesie - "Narkosetiefe" | 4 |
| 1.2. Bewertung der "Narkosetiefe" | 5 |
| 1.2.1. Klinisch übliche Methoden | 5 |
| 1.2.2. Prozessierte EEG-Parameter | 6 |
| 1.2.3. Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP) | 6 |
| 1.3. Definierte Endpunkte der "Narkosetiefe" | 7 |
| 2. Fragestellung | 8 |
| 3. Probanden und Methode | 9 |
| 3.1. Probandenauswahl | 9 |
| 3.1.1. Einschlusskriterien | 9 |
| 3.1.2. Ausschlusskriterien | 9 |
| 3.2. Anästhetika | 10 |
| 3.3. Studiendesign | 11 |
| 3.4. Versuchsaufbau und Messparameter | 12 |
| 3.5. Studienablauf | 14 |
| 3.5.1. Voruntersuchung | 14 |
| 3.5.2. Untersuchungsablauf | 14 |
| 3.6. Aufwandsentschädigung für die Probanden | 17 |
| 3.7. Ethikantrag und Probandenversicherung | 17 |
| 4. Auswertung | 17 |
| 4.1. EEG- Analyse: Verfahren und Parameter | 17 |
| 4.1.1. Basisanalyse | 19 |
| 4.1.2. Statistische Analyse | 19 |
| 4.1.3. Spektral-Analyse | 19 |
| 4.1.4. Komplexität und Entropie | 20 |
| 4.2. AEP- Analyse: Verfahren und Parameter | 20 |
| 4.2.1. Basisanalyse | 22 |
| 4.2.2. Wavelet- Transformation | 23 |
| 4.3. Kombination EEG- und AEP- Parameter | 24 |
| 4.4. P_K - Analyse | 25 |
| 5. Ergebnisse | 26 |
| 5.1. Ergebnisse EEG | 26 |
| 5.2. Ergebnisse AEP | 27 |
| 5.3. Kombination EEG und AEP | 28 |
| 6. Diskussion | 29 |
| 6.1. Studiendesign | 29 |
| 6.2. EEG | 35 |
| 6.3. AEP | 43 |
| 6.4. Kombination aus EEG- und AEP- Parametern | 49 |
| 7. Zusammenfassung | 52 |
| 8. Literaturverzeichnis | 54 |
| 9. Anhang | 62 |

1. EINLEITUNG

1.1. GRADUIERUNGEN DER ALLGEMEINANÄSTHESIE - "NARKOSETIEFE"

Obwohl seit mehr als einem Jahrhundert Narkosen erfolgreich in der Klinik durchgeführt werden, ist bis heute relativ wenig über die genaue Wirkung der Anästhetika und ebenso wenig über eine adäquate Narkosetiefe bekannt. Die anästhesiologische Wissenschaft hat bisher keine eindeutige und verbindliche Definition des Zustandes "Narkose" liefern können. Wie müssen die Phänomene Amnesie, Bewusstlosigkeit, Schmerzunempfinden, sensorische und vegetative Blockade zusammenwirken, damit hieraus der Zustand Anästhesie entsteht? Weshalb geht man von graduell oder diskret veränderbaren Anästhesietiefen aus? 1920 unternahm Guedel den Versuch, für die Äthernarkose einzelne Narkosetiefestadien zu definieren. Guedel orientierte sich hierbei an klinischen Zeichen wie Atmung, Reflexen, Pupillen und der Kreislaufsituation und formulierte folgende Stadien der Anästhesie:

Stadium I: Analgesie und Amnesie

Stadium II: Exzitationsstadium: generalisierte Erregung, Hyperreflexie, Singultus, Erbrechen, Laryngospasmus
Dieses Stadium sollte rasch durchschritten werden.

Stadium III: Toleranzstadium: Ausfall der Schutz- und Pupillenreflexe, Abnahme des Muskeltonus

Stadium IV: Vergiftungsstadium

Bei Überdosierung kommt es zur Lähmung der Atmung und des Kreislaufszentrum. Das Stadium III wurde von Guedel nochmals in Planum 1-4 unterteilt, wobei man sich an Veränderungen der Atmung (vom thorakalen Atmungstyp zum diaphragmal-abdominalen Atmungstyp) und der Reaktionszeichen der Augen (Augenlidreflex und Pupillenweite) orientierte. [15]

Das Exzitationsstadium (Stadium II) kann zwar bei Narkoseein- und -ausleitung gelegentlich beobachtet werden. Bei den heutigen Kombinationsanästhesien werden jedoch die Narkosestadien nach Guedel nicht mehr in klassischer Form durchlaufen. Nicht zuletzt durch die Einführung von Muskelrelaxantien (1942) verlor Guedels Methode an Bedeutung, da sich sieben von neun Parametern auf die

neuromuskuläre Funktion beziehen. Die Kombination von Anästhetika, Muskelrelaxantien und Opioiden bietet eine flexible Narkoseführung in den oberen Narkosestadien, bei ausgeschaltetem Bewusstsein, ausreichender Analgesie und Muskelrelaxierung.

Letztlich bleibt jedoch unklar, ob der Zustand "Anästhesie" im Sinne einer Sprungfunktion aufzufassen ist, also ein "Alles-oder-nichts" Phänomen darstellt, und "tiefere" Narkosestadien nur durch eine Zunahme unerwünschter Nebenwirkungen gekennzeichnet sind (z.B. zunehmende Depression des kardiovaskulären Systems). Unabhängig von einer anästhetischen Wirkung gäbe es dann noch weitere Anästhetikawirkungen, die allerdings den Zustand der Anästhesie nicht mehr ändern, sondern lediglich Epiphänomene desselben darstellen. Dennoch spricht aus der klinischen Erfahrung vieles dafür, dass "tiefere" und "flachere" Narkosezustände jenseits des Bewusstseinsverlustes existieren.

1.2. BEWERTUNG DER "NARKOSETIEFE"

Klinisch lässt sich zum einen beobachten, dass sich unterschiedliche Narkosetiefe in unterschiedlich starker Depression des kardiozirkulatorischen und respiratorischen Systems äußert. Zum anderen dauert das Abklingen der Allgemeinanästhesie nach einem chirurgischen Eingriff (Aufwachzeit und Erholungszeit nach Narkose) unterschiedlich lange; dies vor allem nach Pharmakokinetik und -dynamik der eingesetzten Medikamente und je nachdem wie "tief" die Allgemeinanästhesie am Ende des Eingriffs und bei Beendigung der Medikamentenzufuhr gewesen war.

1.2.1. KLINISCH ÜBLICHE METHODEN

Die klinische Narkoseführung orientiert sich weitgehend an unspezifischen Parameter wie Herzfrequenz und Blutdruck, die zur Abschätzung der Narkosetiefe herangezogen werden. Die heute übliche Kombination von potenten Analgetika mit Hypnotika, sowie die hohe Anzahl an Patienten mit herz- kreislaufwirksamen Medikamenten machen diese Parameter jedoch zunehmend unsicher. So erinnern sich annähernd 0,2 % der Patienten postoperativ an Phasen intraoperativer Wachheit [36], die tatsächliche Anzahl von Patienten mit intraoperativer Wachheit wird weit höher geschätzt [39]. Anzustreben ist deshalb eine spezifische Erfassung und Darstellung der Narkosetiefe.

1.2.2. PROZESSIERTE EEG-PARAMETER

Der Hauptwirkungsort der Anästhetika ist das Gehirn. Die Wirkung einer Vollnarkose lässt sich dort mit Hilfe des Elektroenzephalogramms darstellen. Dazu kann während Narkose das spontane EEG abgeleitet und bezüglich charakteristischer Veränderungen beobachtet werden. Bereits 1972 teilte Kugler mittels visueller Analyse das EEG-Signals den natürlichen Schlaf in 13 unterschiedliche Schlafstadien ein (sog. Vigilosonogramm). In den letzten Jahrzehnten wurde vermehrt versucht, den Narkose"schlaf" bzw. die "Narkosetiefe" anhand des EEG zu quantifizieren. Da diese Veränderungen jedoch je nach Medikament spezifisch sind, ist eine Beurteilung für den nicht Geübten schwierig und potentiell fehlerbehaftet. Zur Vereinfachung können computergestützte Analyseverfahren herangezogen und zusätzlich EEG-Parameter berechnet werden. In einer früheren Studie wurde bereits eine Gruppe von EEG-Parametern identifiziert, die sich zur Unterscheidung zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit eignen [42]. Diese umfassen spektrale und bispektrale Parameter, sowie Maße der Entropie und Komplexität des EEG-Signals. Bisher ist jedoch unklar, ob diese Parameter ebenfalls geeignet sind, auch tiefere Narkosestadien zu differenzieren.

1.2.3. AKUSTISCH EVOZIERTE POTENTIALE MITTLERER LATENZ (MLAEP)

Ein evoziertes Potential (EP) ist die im EEG registrierbare elektrophysiologische Antwort des ZNS auf einen definierten Reiz. Die Antwort auf einen akustischen Reiz stellt das akustisch evozierte Potential (AEP) dar. Je nach Latenzzeit zwischen dem Stimulus und dem Auftreten typischer Signalkomponenten unterscheidet man zwischen den Hirnstammpotentialen (BAEP) und den sog. Komponenten mittlerer Latenz (MLAEP), die der Ausdruck primärer kortikaler Informationsverarbeitung sind. Eine späte kortikale Antwort (LLAEP) verschwindet sehr früh während Anästhesie und ist somit als Monitor für Narkosetiefe nicht geeignet [45] [47] [64].

Insbesondere die MLAEP werden durch Anästhetika dosisabhängig beeinflusst: die Latenzen nehmen mit steigender Dosis zu, die Amplituden hingegen ab. Es lässt sich eine gewisse Beziehung zwischen Wachheitszuständen und der Erhaltung der MLAEP-Komponenten nachweisen. In der oben genannten Studie wurden ebenso AEP-Parameter identifiziert, die sich zur Unterscheidung zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit eignen [42]. Diese umfassen klassische Maße wie Latenzzeiten und Amplituden, sowie mittels Wavelet-Transformation (unter Verwendung

unterschiedlicher Mother- Wavelets), Clustering- Verfahren und neuronaler Netze gewonnene Parameter [42]. Hier ist ebenfalls unklar, ob diese Parameter geeignet sind, auch tiefere Narkosestadien zu differenzieren.

1.3. DEFINIERTE ENDPUNKTE DER "NARKOSETIEFE"

Um Narkosetiefe beschreiben zu können, gilt es zunächst, das gesamte Spektrum der Anästhesie zu beschreiben. Es existieren nur wenige definierte Endpunkte der "Narkosetiefe". Lange Zeit wurde die Unterdrückung einer Bewegungsreaktion auf einen schmerzhaften Stimulus als ein solcher Endpunkt angesehen. Der MAC- Wert eines Inhalationsanästhetikums ist ein Ausdruck dieser Auffassung. Er ist definiert als die minimale alveolare Konzentration, die bei 50 % der Patienten eine Bewegung auf Hautschnitt unterdrückt [14]. Bei intravenösen Anästhetika entspricht diesem die Cp50i, diejenige Plasmakonzentration, durch die bei 50 % der Patienten die Bewegung auf Hautschnitt verhindert wird. Verschiedene Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass die Unterdrückung von Bewegung nicht auf die Anästhetikawirkung im Gehirn zurückzuführen ist und die Anästhetika-induzierte Hemmung der motorischen Antwort auf Rückenmarksebene geschieht [1]. Demnach kann anhand des MAC- Wertes keine unmittelbare Aussage über die Anästhetikawirkung im Gehirn gemacht werden. Bei klinischer Durchführung einer Allgemeinanästhesie steht jedoch die Ausschaltung des Bewusstseins und der Wahrnehmung im Vordergrund. Diese Wirkung der Anästhetika findet nicht auf spinaler Ebene statt, sondern spiegelt die Beeinflussung kortikaler Strukturen wider.

Hieraus wird ersichtlich, dass der MAC- Wert eines Inhalationsanästhetikums allenfalls ein Hilfsparameter sein kann, da die eigentlich angestrebte Anästhetikawirkung durch Überprüfung der Bewegung nicht erfasst wird. Einen sinnvollen klinischen Parameter im o.g. Sinn stellt der Bewusstseinsverlust dar. Er spiegelt die geringst mögliche „Stufe“ der Allgemeinanästhesie dar, kann somit das eine Ende einer "Narkosetiefe"- Skala darstellen. Am anderen Ende der Skala stünde die tiefe Narkose. Diese wurde historisch durch starke Kreislaufdepression erkannt. Dies ist jedoch ein Surrogatparameter und im Rahmen moderner Narkoseführung zunehmend unzuverlässig. Deshalb wurde in einer vorausgehenden Studie das Auftreten von Burst- Suppression- Muster im EEG als vergleichendes Maß tiefer Narkose eingeführt [41]. Charakteristisch hierfür ist eine Nulllinie im EEG

(Suppression) durchbrochen von plötzlich einsetzender, hochamplitudiger Aktivität (Burst). Zwischen diesen beiden Endpunkten - Bewusstseinsverlust und Auftreten von Burst Suppression im EEG - befindet sich der Bereich unterschiedlicher Narkosetiefen.

In der vorliegenden Studie wurden ausgewählte EEG- und AEP- Parameter daraufhin untersucht, ob sie verschiedene Stufen der Narkosetiefe zu identifizieren vermögen.

2. FRAGESTELLUNG

Lässt sich die „Narkosetiefe“ in verschiedene Stadien einteilen und berechnen? In der heutigen klinischen Anästhesie gilt es eine Über- bzw. Underdosierung der Hypnotika zu vermeiden. Hierbei existieren jedoch zur Orientierung nur wenig klar definierte, klinische Kriterien der Narkosetiefe.

Das Elektroenzephalogramm (EEG) zeigt Summenpotentiale des zerebralen Kortex auf, einem der Hauptwirkungsorte der Anästhetika. Akustisch evozierte Potentiale können aus dem EEG gemittelt werden. Im Gegensatz zum EEG erfassen sie auch die Aktivität subkortikaler Strukturen. Einzeln und in Kombination wurden aus EEG und AEP berechnete Parameter in dieser Studie untersucht, ob sie sich zu einer Darstellung der Anästhetikaeffekte eignen. Um das ganze Spektrum der Anästhesie zu untersuchen, müssen Eckpunkte definiert werden, die möglichst alle Stufen der Narkose beinhalten. Der Bewusstseinsverlust (LOC) wird hier definiert als der Zeitpunkt, an dem der Proband nicht mehr der Aufforderung, die Hand zu drücken, nachkommt und stellt einen der beiden Endpunkte der Narkose dar. Burst Suppression (BSPP) ist ein EEG-Muster, das Medikamenten unabhängig in sehr tiefer Narkose auftritt und stellt den anderen Endpunkt („tiefe Narkose“) dar. EEG- und AEP- Parameter werden zu den Endpunkten und auch für zwei Zwischenstufen berechnet. Ob die Parameter allein oder in Kombination geeignet sind, die Extrema und auch die Zwischenstufen identifizieren zu können, soll in dieser Studie untersucht werden.

3. PROBANDEN UND METHODE

Die Untersuchung wurde an 15 Probanden im Cross-Over Design durchgeführt. Jeder Proband wurde zu zwei nicht unmittelbar aufeinander folgenden Terminen einbestellt. In randomisierter Reihenfolge erhielt er entweder eine Sevofluran- oder Propofol- Monoanästhesie. Neben Standardnarkosemonitoring (Elektrokardiogramm EKG, nicht invasive Blutdruckmessung NIBP und Pulsoxymetrie) wurden zusätzlich Elektroenzephalogramm (EEG) und akustisch evozierte Potentiale (AEP) kontinuierlich aufgezeichnet.

3.1. PROBANDENAUSWAHL

Bei der Probandenvorauswahl gab es einige Aspekte zu beachten. Einerseits musste das Narkoserisiko für den Probanden möglichst gering gehalten werden. Andererseits sollten die Ergebnisse von EEG und AEP nicht durch Vorerkrankungen bzw. Medikamenteneinnahmen des Probanden beeinflusst werden.

3.1.1. EINSCHLUSSKRITERIEN

Daher wurden für die Studie Probanden ausgewählt, die folgende Kriterien erfüllten:

- Alter über 18 Jahre
- körperlicher Allgemeinzustand ASA 1
- Um geschlechtsspezifische Unterschiede zu eliminieren, wurden nur männliche Probanden in die Studie aufgenommen.

Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und Durchführung einer Vollnarkose.

3.1.2. AUSSCHLUSSKRITERIEN

Nur Probanden, auf die folgende Kriterien nicht zutrafen, konnten zur Studie zugelassen werden:

- Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen eines der verwendeten Medikamente
- anamnestische Hinweise auf Einnahme von Medikamenten, Drogen und Psychopharmaka, welche die zentral- und peripherenervöse Funktion beeinflussen können

- neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen
- zerebrale Durchblutungsstörungen
- allergische Diathese
- Schwerhörigkeit
- behandelte oder unbehandelte Hypertonie
- Herzrhythmusstörungen
- Störungen der gastrointestinalen Motilität, z.B. Hernien, Ileus, Refluxösophagitis.

In einem Vorgespräch wurde eine ausführliche Anamnese erhoben.

3.2. ANÄSTHETIKA

In der Klinik werden sowohl intravenöse als auch inhalative Anästhetika verwendet. Für diese Studie wurde aus der jeweiligen Gruppe ein Vertreter gewählt, der zu den Standardanästhetika im klinischen Alltag zählt:

- Propofol (Disoprivan 1%, Fa. Fresenius)
- Sevofluran (Sevorane, Fa. Abbott)

Propofol

Die Propofol Mono- Narkose wurde mit Disoprivan 1% der Firma Fresenius durchgeführt. Propofol (2,6 Diisopropylphenol) ist ein intravenöses Hypnotikum, das im klinischen Alltag regelmäßig zur Durchführung von Narkosen verwendet wird. In Deutschland ist Propofol seit 1989 klinisch eingeführt.

Es gibt mehrere Theorien zum Wirkmechanismus:

- direkte Beeinflussung der Zellmembran (biophysikalische Theorie)
- eine Interaktion mit postsynaptischen GABA- Rezeptoren

Neben seinem hypnotischen Effekt hat Propofol auch eine antiemetische Wirkung. Nach Glucoronidierung in der Leber wird es zu 88% über die Niere ausgeschieden.

Die Substanz zeichnet sich durch einen schnellen Wirkungseintritt von weniger als 30 Sekunden aus. Die Wirkdauer des Medikaments beträgt 4 bis 6 Minuten, die Halbwertszeit 0.5 bis 1.5 Stunden. Durch diese gute Steuerbarkeit der Substanz, wird eine rasche Anpassung der Dosierung ermöglicht. Hier liegt sein besonderer Vorzug gegenüber anderen in der Klinik eingesetzten Präparaten.

Die Cp50i entspricht der Konzentration eines intravenösen Anästhetikums, bei der 50% der Patienten keine Reaktion auf chirurgischen Stimulus zeigen. Für Propofol werden Cp50i- Werte zwischen 8 und 12 µg/ml angegeben. Durch verschiedene Faktoren wie Lebensalter und Körpertemperatur kann der Wert beeinflusst werden.

Sevofluran

Für die Sevofluran Mono- Narkose wurde Sevofluran der Firma Abbott verwendet. Sevofluran ($\text{CH}_2\text{F}-\text{O}-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{H}$) ist seit 1971 bekannt und wird in Deutschland seit 1995 in der Klinik verwendet. Es gibt mehrere Theorien zum hypnotischen Wirkmechanismus. Eine von diesen geht von einer proteinvermittelten Wirkung aus (Hemmung des Abbaus von GABA).

Das Narkosegas bewirkt keine Reizung der Atemwege und wird als aromatisch riechend empfunden. Es eignet sich aufgrund dieser Eigenschaften auch zur Narkoseeinleitung per inhalationem.

Die Elimination ist weitgehend unabhängig von Leber- und Nierenfunktion. Die Metabolisierungsrate beträgt lediglich 3-6% (dann vorwiegend hepatische Metabolisierung, renale Ausscheidung).

Durch seinen niedrigen Blut-Gas-Koeffizienten von 0.69 flutet Sevofluran schnell an und ab. Dies ermöglicht eine schnelle unproblematische Narkoseeinleitung und eine gute Steuerbarkeit.

Der MAC- Wert (minimale alveoläre Konzentration, bei der 50% der Patienten nicht mit Bewegung auf Hautschnitt reagieren), ein Maß für die Wirkstärke der Inhalationsanästhetika, beträgt für Sevofluran 1.7 Vol.%. Dieser Wert kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden (Körpertemperatur, Lebensalter, Alkoholabusus, ZNS- wirksame Medikamente).

3.3. STUDIENDESIGN

Um die gesamte Bandbreite der Narkose beschreiben zu können, bedarf es der Definition eines unteren und oberen Endpunktes. Als unteren Punkt der Skala, also die leichteste Form von Narkose, wird hier der Bewusstseinsverlust (LOC) herangezogen. Der Endpunkt für (zu) tiefe Narkose wird mit dem Auftreten von Burst Suppression (BSPP) im EEG beschrieben. Diese beiden Endpunkte spannen

zwischen sich das Spektrum der Anästhesie auf. Zusätzlich wurden hier zwei Zwischenstufen berechnet. Die Differenz der jeweiligen Anästhetikakonzentration bei LOC und BSPP wurde in drei gleiche Intervalle geteilt. So ergaben sich zwei, individuell unterschiedliche, jedoch klinisch vergleichbare Zwischenstufen (Inter 1 und Inter 2).

3.4. VERSUCHSAUFBAU UND MESSPARAMETER

Die Studie wurde an einem Standard- Narkosearbeitsplatz durchgeführt. Die Probanden wurden während der Studie kontinuierlich kardio- pulmonal per Monitor überwacht. Hieraus ergaben sich folgende Parameter, die während der Untersuchung aufgezeichnet wurden:

- nicht invasiv gemessener arterieller Blutdruck: systolischer (P_{sys}), diastolischer (P_{dia}), mittlerer arterieller Blutdruck (MABP)
- Herzfrequenz (EKG, Pulsoxymetrie): HF
- arterielle Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie): SaO_2
- endtidaler Kohlendioxid-Partialdruck (Kapnographie): p_{ETCO_2}
- inspiratorische und expiratorische Gaskonzentration (O_2 , Air, Sevofluran)
- Beatmungsparameter (Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, Beatmungsdruck und -flow)

Zusätzliches Monitoring:

- Elektroenzephalogramm (EEG)
- Akustisch evoziertes Potential (AEP)
- Propofol-Plasma-Spiegel berechnet durch eine TCI- Pumpe (TCI=target controlled infusion, fm controller) der Firma B. Braun

Die Vitaldaten wurden mit einem Standardmonitor (AS3®, Datex Ohmeda, Helsinki, Finnland) überwacht und parallel zur EEG- Registrierung an einen Datenerfassungsrechner übertragen. Als Beatmungsgerät stand ein SULLA® - Narkosegerät der Firma Dräger zur Verfügung.

Die Aufzeichnung von EEG und AEP erfolgte über ein Gerät, das im Rahmen eines EU-geförderten Projekts (BIOMED) zur intraoperativen Aufzeichnung von EEG und AEP entwickelt worden war [16].

Die ZipPrep™ EEG- Elektroden (Silber/Silberchlorid EEG-Elektroden, Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA) wurden auf Positionen AT1 (an der linken Schläfe zwischen dem lateralen Augenwinkel und dem Oberrand des Ohrs), M2, Fz (Referenz) und Fpz (Erde) nach dem 10-20-System platziert. Die beschriebenen Hautstellen wurden hierfür zunächst mit Alkohol entfettet, um die Übergangswiderstände zwischen Elektrode und Kopfhaut auf unter $5\text{k}\Omega$ zu verringern. Zur weiteren Reduzierung des Widerstandes wurde ggf. zusätzlich EEG-Präparierpaste verwendet. Die EEG-Aufzeichnung erfolgte referentiell fronto-parietal und fronto- postaurikulär auf zwei Kanälen.

Das Nativ- EEG wurde kontinuierlich mit einer Abtastrate von 1 kHz pro Kanal digitalisiert und simultan mit den prozessierten EEG- Parametern und den oben geschilderten Standardmonitoringparametern auf einem Datenerfassungscomputer mit Hilfe des Datenerfassungsprogramms NeuMonD gespeichert. Bei NeuMonD® handelt es sich um eine eigens entwickelte Software auf der Basis von LabView™ zur synchronisierten Aufzeichnung von Daten [59] [8].

Der Hochpassfilter wurde bei 0.5 Hz gesetzt und ein Tiefpassfilter von 30 Hz wurde aktiviert. Ein Notchfilter wurde nicht verwendet.

Zur AEP- Stimulation wurden die Signale zur Auslösung der Potentiale über spezielle Kopfhörer (Inohr-Kopfhörer, AW 180, Oticon, Strandvejen, Dänemark) appliziert. Der Stimulus war als Klickgeräusch für den Probanden akustisch wahrnehmbar (Klickstimulation 70 dB, überschwellig, 8.3291 Hz, 10% Varianz des Interstimulusintervals). Die AEPs wurden aus 300 EEG- Einzelsweeps (EEG-Abschnitte, die sich unmittelbar an den akustischen Reiz anschließen) gemittelt. Vor der Mittelung der Einzelsweeps wurde das EEG mit einem digitalen 25 Hz Hochpass Filter gefiltert und von jedem Abschnitt von 2 s Länge der Gleichstromanteil (d.h. der Mittelwert) entfernt. Zur visuellen online- Kontrolle wurde das AEP mit Hilfe der AEP-Card (EU-Projekt BIOMED) auch zusätzlich auf dem Bildschirm dargestellt.

Demographische Daten und weitere, diskontinuierlich erhobene Daten bzw. Zusatzinformationen (Beobachtungen von Reaktionen der Probanden, Manipulationen am Probanden usw.) wurden mit Hilfe des an der TU München entwickelten NeuMonD- Programms in standardisierter Form simultan aufgezeichnet und gespeichert.



Abbildung 1 Versuchsaufbau mit Proband

3.5. STUDIENABLAUF

3.5.1. VORUNTERSUCHUNG

Alle Probanden wurden ausführlich über Risiken, die sich aus der Anwendung des Inhalationsanästhetikums Sevofluran und des intravenösen Anästhetikums Propofol ergeben, aufgeklärt. Außerdem erfolgte eine Aufklärung der Probanden über Sinn und Zweck der geplanten Untersuchung.

Die anästhesiologische Maßnahme wurde genau erklärt und eine Probanden spezifische Anamnese erhoben. Nach Einwilligung des Probanden wurden die demographischen Daten erfasst und eine allgemeine körperliche Untersuchung durchgeführt. Ebenso wurden Herzfrequenz und Blutdruck (P_{sys} , P_{dia} , MABP) gemessen.

Die Probanden wurden angewiesen, am Vorabend der Untersuchung keinen Alkohol zu trinken, keine sedierenden Medikamente einzunehmen und eine 8-stündige Nüchternheit vor Untersuchungsbeginn einzuhalten.

3.5.2. UNTERSUCHUNGSABLAUF

Die Durchführung der Studie erfolgte an einem vollständig ausgerüstetem Anästhesie- Arbeitsplatz der Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar. Sämtliche apparativen (nicht- invasive Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie, EKG) und personellen Voraussetzungen

(Anästhesiebereitschaft) zur Überwachung und Unterstützung der kardiorespiratorischen Funktionen standen zur Verfügung.

Die Probanden erhielten keine medikamentöse Prämedikation. Zunächst wurde der Proband gebeten, sich auf eine Operationsliege zu legen; 3-Kanal EKG, Pulsoxymetrie und nicht invasive Blutdruckmessung wurden angeschlossen. Vor Beginn der Untersuchung wurde eine venöse Verweilkanüle gelegt und eine Ringer-Infusion angeschlossen.

Die EEG Elektroden wurden an den vorher entfetteten Hautstellen AT1, M2, Fpz (Referenz) und F7 (Erde) positioniert und die Kopfhörer zur AEP- Klick- Stimulation in den Ohrmuscheln befestigt. Die Probanden wurden nun angewiesen, die Augen zu schließen und sich zu entspannen. Die Ausgangs-Parameter wurden erhoben.

Über eine eng anliegende Beatmungsmaske bekamen die Probanden nun 50% Sauerstoff in Luft verabreicht. Nach einem Randomisierungsschema erhielten die Probanden intravenöse Anästhesie (Propofol) oder Inhalationsanästhesie (Sevofluran). Die Propofolzufuhr erfolgte über die Verweilkanüle mittels einer TCI-Pumpe (openTCI, Space infusion pump, BBraun Medical), die Sevofluran- Zufuhr über einen handelsüblichen Verdampfer.

Die Zeiteinstellungen aller Monitore wurden synchronisiert und die Daten mit Hilfe einer eigens entwickelten Software auf dem PC gespeichert.

Die Messzeitpunkte wurden folgendermaßen gewählt und individuell bestimmt:

Der 1. Messzeitpunkt ist der „Wachzustand“. Der Proband hat dabei die Augen geschlossen und versucht sich zu entspannen.

Der nächste Messzeitpunkt ist der Bewusstseinsverlust. Bei der Einleitung der Narkose wurde die Anästhetikakonzentration langsam gesteigert, bis der Bewusstseinsverlust eintrat. Dieser wurde entsprechend klinischer Einschätzung bestimmt. Wenn der Proband nach klinischer Einschätzung bewusstlos schien, wurde er zum Händedruck aufgefordert. Befolgte er diese Aufforderung nicht, galt er als bewusstlos. Dieser Zeitpunkt wurde von uns als loss of consciousness (LOC = Bewusstseinsverlust) definiert. Die benötigte Medikamentenkonzentration wurde mit „Konzentration 1“(Konz.1) bezeichnet.

Die Medikamentenkonzentration wurde im Anschluss gesteigert bis Burst Suppression (BSPP) im EEG auftrat (Konz.4). Bei Burst Suppression handelt es sich

um ein EEG-Muster, das sich bei jedem Patienten bei jedem Anästhetikum (mit Ausnahme von Ketamin) in sehr tiefer Narkose zeigt.

Die Differenz von Konz.1 (LOC) und Konz.4 (BSPP) wurde in 3 gleichmäßige Intervalle unterteilt. Hierdurch erhielt man zwei Zwischenkonzentrationen (Konzentration 3 und Konzentration 2), die im Folgenden auch als Intermediate 2 (=Inter 2 =Konz.3) und Intermediate 1 (=Inter 1 =Konz.2) bezeichnet werden (siehe Diagramm).

Nach Stufe Inter 2 und Inter 1 wurde erneut die individuell bestimmte Konzentrationsstufe des Bewusstseinsverlustes (LOC) aufgesucht. Es wurde erwartet, dass die Konzentration bei Wiedererlangen des Bewusstseins (return of consciousness, ROC) sich allenfalls gering von der Konzentration bei Bewusstseinsverlust (LOC) unterscheidet. Anschließend wurde die inhalative oder intravenöse Narkotikazufuhr beendet und der Frischgasfluss auf 10 l Sauerstoff pro Minute eingestellt.

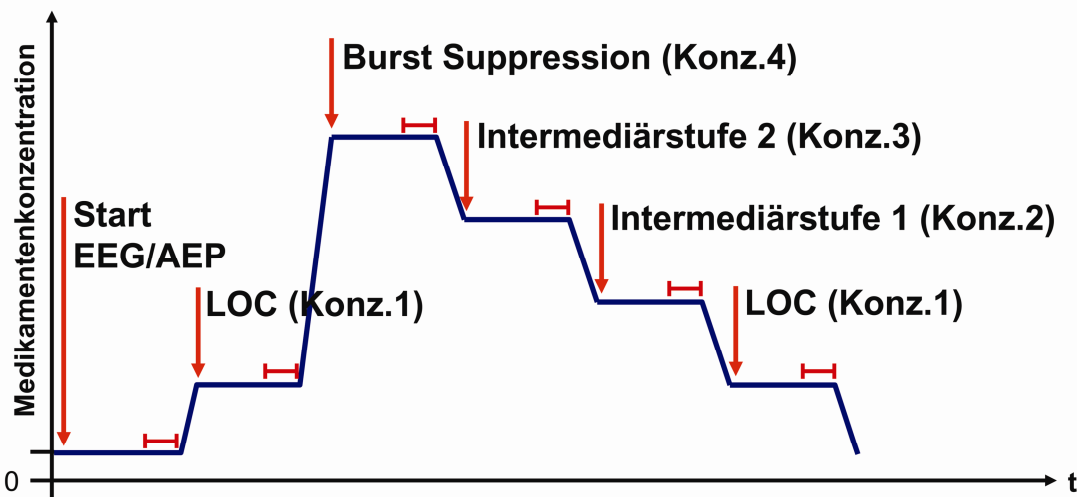


Abbildung 2: Stufendesign

Jede ermittelte Konzentrationsstufe (LOC, BSPP, Inter2, Inter1) wurde für 15 Minuten aufrechterhalten, um eine Äquilibration zwischen Medikamentenkonzentration im Plasma und im Gehirn zu erreichen.

Während der Studie wurde die Atmung wo nötig unterstützt, hierzu wurde u.a. bei Konzentrationsstufe 4 eine Larynxmaske eingeführt. Nach der Aufzeichnung der Zwischenstufe Inter 1 wurde diese wieder entfernt.

Die genannten Zeitpunkte und Daten wurden auf einem speziell für diese Studie vorbereitetem Datenerfassungsprotokoll kontinuierlich aufgezeichnet und markiert. Nach Beendigung der Narkose und des Studienablaufs wurden die Probanden für ca. 2 Stunden an einem Standard- Überwachungsplatz nachbetreut.

3.6. AUFWANDSENTSCHÄDIGUNG FÜR DIE PROBANDEN

Eine Aufwandsentschädigung wurde aus Drittmitteln der Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums rechts der Isar der TUM bezahlt.

3.7. ETHIKANTRAG UND PROBANDENVERSICHERUNG

Die Studie wurde durch die Ethikkommission genehmigt. Für alle Probanden bestand für die Studie der für Probandenversuche vorgeschriebene Versicherungsschutz.

4. AUSWERTUNG

Zur Auswertung konnten EEG- und AEP- Daten von 29 der 30 Studienversuche verwendet werden (15 Propofol, 14 Sevofluran). Ein Datensatz musste aufgrund eines epileptischen Anfalls bei jedoch blander Anamnese von der Auswertung ausgeschlossen werden. Zwischen den Medikamenten wurde bei der Auswertung hier nicht unterschieden. Bei jeder ermittelten Konzentrationsstufe (Ruhephase, LOC, BSPP, Inter 2, Inter 1) wurde die Medikamentenkonzentration für mindestens 15 Minuten aufrechterhalten.

4.1. EEG- ANALYSE: VERFAHREN UND PARAMETER

Aus jeder Konzentrationsstufe wurden nun EEG- Abschnitte von 10 Sekunden Länge selektiert und analysiert. Um hierbei eine möglichst stabile Phase auszuwählen, wurden diese Abschnitte der letzten Minute der Messung einer jeden Konzentrationsstufe entnommen. Eine Ausnahme stellte die Ruhephase vor

Anästhetikagabe dar. Hier wurde ein möglichst artefaktfreier EEG- Abschnitt aus der Mitte der Phase gewählt.

Die Signalanalyse erfolgte mit EEG-Daten, die zuvor visuell inspiziert wurden. Studiendaten, bei denen sich die Anästhetikakonzentrationen bei Bewußtseinsverlust (LOC) und Wiedererlangen des Bewusstseins um mehr als 0,5 Vol.% (Sevofluran) oder 0,5 µg/ml (Propofol) unterschieden, wurden für die Analyse ausgeschlossen. Auch das Auftreten von längeren Burst-Suppression-Phasen während der Zwischenstufen Inter 2 oder Inter 1 führte zum Ausschluss von der Analyse. Ferner konnten Daten aus der Burst- Suppression- Phase nicht verwertet werden, wenn fast ausschließlich Suppression und fast keine Bursts zu sehen waren. Aus diesen Gründen konnten insgesamt 10 der aufgezeichneten Daten nicht für die Analyse verwendet werden, 5 der Sevofluran- und 5 der Propofolanästhesien. Dies ergab 20 Messungen, die ausgewertet wurden.

Ein Hochpassfilter wurde bei 0,5Hz und ein Anti Aliasing Tiefpass- Filter wurde bei 400Hz gesetzt. Um den Einfluss von Muskelaktivität auf die EEG- Signalanalyse zu verringern, wurde ein zusätzlicher Tiefpassfilter bei 30Hz verwendet.

Mittels verschiedener Analyseverfahren, die im Folgenden genauer erklärt werden, wurden verschiedene EEG- und AEP- Parameter berechnet. In einem explorativen Ansatz wurden die ermittelten EEG- und AEP- Parameter aller Probanden zu den jeweiligen Konzentrationsstufen zusammengefasst. In der anschließenden P_K - Analyse wurde nun die Vorhersagewahrscheinlichkeit (P_K) der einzelnen Parameter für unterschiedliche Narkosetiefen berechnet. Die Auswertung konzentrierte sich vor allem auf Frequenz, Amplitude, Form, Verteilung, Häufigkeit und Ordnungsgrad („Komplexität“) der im EEG enthaltenden Wellen.

Bei der Berechnung einiger EEG- Parameter wurde eine Artefakt- Einstellung (A1) vorgeschaltet, um Störeinflüsse zu verringern, d.h. die EEG-Parameterberechnung erfolgte unter Ausschluss von Signalabschnitten von 500ms, die folgende Artefakte enthalten:

- Nullsignale <math><1\mu V</math>
- Bereichsüberschreitungen >250µV
- starke Anstiege >140 µV/ms
- Kalibrierungssignale

4.1.1. BASISANALYSE

In der Basisanalyse werden einfache Parameter direkt aus dem EEG- Signal berechnet. Hierbei orientiert man sich an Standardkenngrößen wie Form, Frequenz und Amplitude des nativen EEG-Signals.

Folgende Parameter wurden berücksichtigt:

- Absolute maximale Amplitude (Abs. max. Ampl.)
- Absolute mittlere Amplitude (Abs. mittl. Ampl.)
- Effektivwert (quadratischer Mittelwert eines zeitlich veränderten Signals, hier: EEG)
- Varianz
- Standardabweichung
- Morphologie
- Crest Faktor
- Form Faktor

4.1.2. STATISTISCHE ANALYSE

Für die statistische Analyse wird das EEG-Signal in mehrere äquidistante Amplitudenbereiche geteilt. Die Anzahl der Punkte, die jeweils in einem bestimmten Intervall liegen, wird in ein Koordinatensystem übertragen. Es entsteht so ein Histogramm. Hieraus können nun folgende, diesen Graphen beschreibende Parameter berechnet werden:

- Skewness („Schiefe“ des Histogramms)
- Kurtosis („Flachheit“ des Histogramms)

4.1.3. SPEKTRAL-ANALYSE

Bei der Spektral-Analyse werden die einzelnen Frequenzkomponenten innerhalb des EEG-Signals analysiert. Mittels Fast- Fourier- Transformation wird das Signal in harmonische Schwingungen unterschiedlicher Frequenzen zerlegt und untersucht, wie stark die einzelnen Frequenzen im Signal vertreten sind (spektrale Amplitude).

Spektrale Amplitude ($\bullet V$) und Frequenz (Hz) der einzelnen Schwingungen werden nun gegeneinander aufgetragen. Der daraus entstandene Graph wird als „Amplitudenspektrum“ bezeichnet. Das Quadrieren der Amplituden führt zum „Leistungsspektrum“ bzw. „Power Spektrum“.

Die folgenden Parameter lassen sich daraus bestimmen:

- absolute Power verschiedener Frequenzen
- Spektrale Eckfrequenz (SEF):

Die SEF beschreibt einen Frequenzwert bei dem die Fläche unter der Kurve in ein bestimmtes Verhältnis geteilt wird. Demnach steht eine SEF 95 für die Frequenz bei 95% der Fläche. Die SEF 50 bezeichnet man als Median (MF); sie teilt die Gesamtleistung des EEG- Signals in zwei gleichgroße Flächen.

Der mittels Fast Fourier Transformation errechnete Parameter Weighted Spectral Median Frequency (WSMF) kann als Weiterentwicklung der klassischen Spektral-Parameter SEF 95 bzw. der MF verstanden werden. [17]

4.1.4. KOMPLEXITÄT UND ENTROPIE

Komplexität und Entropie sind Parameter, welche die Ordnung im EEG-Signal beschreiben. Beide sind ein Maß für die Signalunordnung bzw. für die Unordnung des Spektrums (Spektrale Entropie). Sie beschreiben die Irregularität, Komplexität oder Vorhersagbarkeit des Signals anhand ähnlicher oder Signalabschnitte einer bestimmten Länge. Ein Signal maximaler Ordnung bzw. Regelmäßigkeit hat einen Entropie-Wert von null.

Die Approximate Entropie und die Permutationsentropie sind Beispiele für Parameter, die Ordnung und Regelmäßigkeit des Signals beschreiben. [34] [5] [2] [17]

4.2. AEP- ANALYSE: VERFAHREN UND PARAMETER

Bei der Auswertung der akustisch evozierten Potentiale wurden die letzten 3 Minuten der Messung einer Konzentrationsstufe (LOC, BSPP, Inter 2, Inter 1) analysiert. Das

AEP ist die Antwort der Hörbahn auf einen akustischen Reiz. Die Amplituden liegen im Bereich von $1\mu\text{V}$ und müssen aus der spontanen elektrischen Hirnaktivität im EEG- Signal mit Amplituden von $10\text{-}100\ \mu\text{V}$ herausgelesen werden. Dies geschieht durch Mittelung Trigger- synchroner EEG- Abschnitte von $120\ \text{ms}$ Länge, sog. Sweeps. Vor Mittelung der einzelnen Sweeps wurde das EEG mit einem digitalen $25\ \text{Hz}$ Hochpassfilter gefiltert und der Gleichstromanteil (d.h. der Mittelwert) von jedem Abschnitt von $2\ \text{Sekunden}$ Länge entfernt. Der Tiefpassfilter wurde bei $400\ \text{Hz}$ gesetzt. Dazu wurden durch das Herausfiltern von Schwingungen der synchronen gemittelten Störgeräusche die Störfrequenzen und ihr Oberwellenanteil abgeschwächt. Nach Anwendung der Filter konnten 300 artefaktfreie Sweeps von 120ms Länge für die Berechnungen verwendet werden. AEPs, mit einer Länge von über $90\ \text{Sekunden}$ zwischen erstem und letztem Sweep mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden, da sie mit dieser Länge nicht mehr genau den aktuellen Zustand des Patienten oder Probanden beschreiben.

Die Analyse des evozierten Potentials beinhaltete sowohl eine computergestützte Basisanalyse als auch die Untersuchung mit Hilfe der Wavelet- Transformation (A Trous). Mittels A Trous Wavelet Transformantion (AWT) wurden aus den AEPs die Zeit- Frequenz- Charakteristika ausgewählt. Die AWT wurde unter Verwendung von Daubechies 3 und „Zero Padding“ bis Detaillevel 5 (D5) angewandt. Auf dieser Basis wurden 81 verschiedene AEP Parameter (siehe Anhang) für die Mittleren Latenzen der AEPs für jede der konstruierten Narkosetiefestufen errechnet.

Die AEP Parameter können fünf verschiedenen Kategorien zugeordnet werden. Die Wavelet- Koeffizienten (Kategorie 1), die für die Index- Berechnung ausgewählt wurden, bestehen aus 11 Koeffizienten aus Detaillevel 3 (D3) und 11 Koeffizienten aus Detaillevel 4 (D4). Die AEP- Parameter der Kategorie 2 schließen ein: die Amplituden und Latenzen der ersten drei Minima und Maxima der Wavelet- Koeffizienten aus D4 und der ersten vier Minima und Maxima der Wavelet Koeffizienten aus D5 wie auch die Differenz zwischen diesen Minima und Maxima. Zwei Signal- Stärken der Kategorie 3 wurden errechnet basierend auf den Wavelet- Koeffizienten aus D3 und weitere zwei Signal- Stärken basierend auf Wavelet- Koeffizienten aus D4. Die maximale Amplitude der retransformierten AEPs aus D3 (Kategorie 4) und die Varianz der zweiten Ableitung der Wavelet- Koeffizienten aus D4 (Kategorie 5) wurden als statistische AEP Parameter berechnet.

Tabelle 1 : Einteilung AEP Parameter

| Kategorie | Beschreibung | Anzahl der AEP Parameter |
|-----------|--|--------------------------|
| 1 | Wavelet Koeffizienten | 22 |
| 2 | Amplituden und Latenzen der Minima und Maxima errechnet aus den Wavelet Koeffizienten wie auch die Differenz zwischen diesen Minima und Maxima | 52 |
| 3 | Signal- Stärken auf der Basis der Wavelet Koeffizienten | 4 |
| 4 | Statistische Parameter errechnet aus den retransformieren AEPs | 2 |
| 5 | Statistische Parameter errechnet aus den Wavelet Koeffizienten | 1 |

Die synchronisierte Datenerfassung erfolgte mit dem Programm NeuMonD [8]. Der verwendete EEG Verstärker Biomed digitalisiert zwei EEG Kanäle plus den Triggerkanal des AEPs [16].

Aus den AEPs wurden so verschiedene Parameter berechnet und, ebenso wie für die EEG- Parameter, die Vorhersagewahrscheinlichkeit (P_K) dieser Parameter zur Unterscheidung der Narkosetiefe-Stufen berechnet.

4.2.1. BASISANALYSE

In der Basisanalyse wurden Amplitude, Form und Latenz des evozierten Potentials untersucht. Die Ausmessung der Amplitude erfolgte base- to- peak. Das Ausmaß der Potentialschwankung ist abhängig von der Quantität intakter neuronaler Strukturen [46]. Die Minima werden mit N für negative Signalwerte, die Maxima mit P für positive Signalwerte gekennzeichnet.

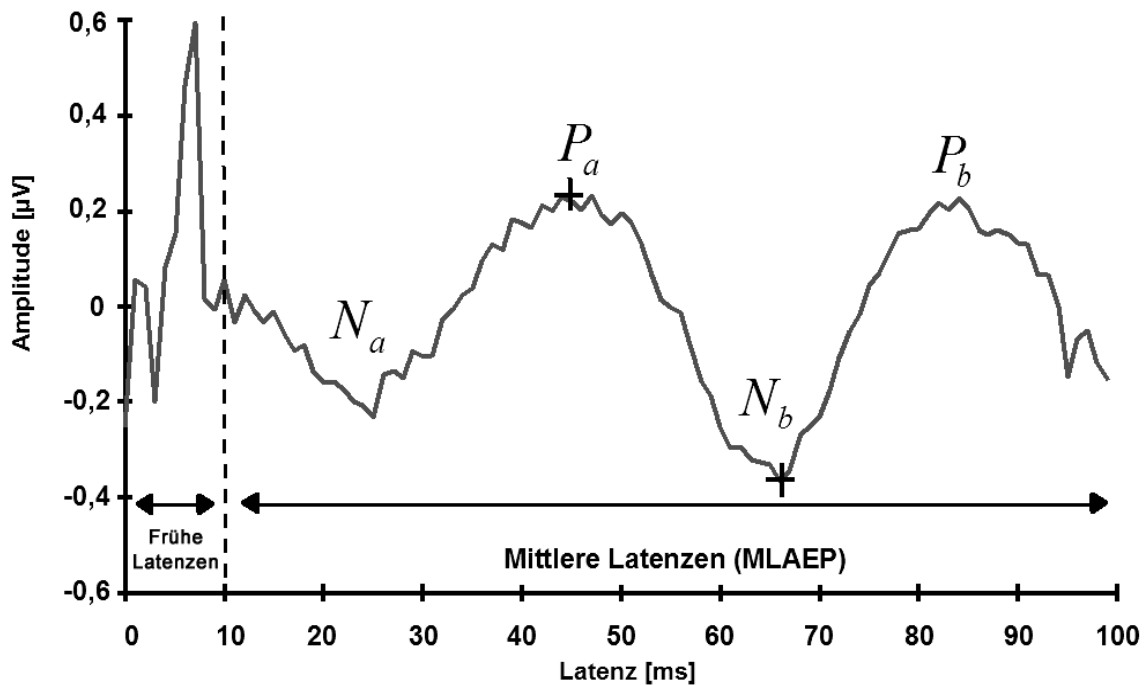


Abbildung 3: AEP Signalform: Schneider, G., Kochs, E.F

Die absolute Latenz ist die Zeitspanne zwischen Beginn des Reizes bis zum Auftreten der Reizantwort. Sie reflektiert die Geschwindigkeit, mit der die Impulse in der akustischen Leitungsbahn fortgeleitet werden. Die Latenzen werden unterteilt in eine frühe Antwort (< 10ms), eine Reizantwort mittlerer Latenz (10 - 50 ms, MLAEP) und in die späten Latenzen (>50 ms). Hier wurden im Besonderen die reizevozierten Antworten mittlerer Latenz (MLAEP) untersucht.

4.2.2. WAVELET-TRANSFORMATION

Bei der Wavelet- Transformation (WT) wird das Signal als Überlagerung von Schwingungen endlicher Energie mit ähnlicher Struktur (Wavelets) dargestellt. Das Ergebnis besteht aus Koeffizienten, die den Anteil des jeweiligen Teilsignals am Signal beschreiben. Die Teilsignale sind Varianten eines einzigen Grundsignals, des sog. Mother- Wavelet, die durch Modifikation der Frequenz- und der Zeitinformation entstehen [58]. In vorliegender Untersuchung stammen die Wavelets aus der

Daubechies Familie und basieren auf A-Trous Algorithmus, einer redundanten Variante der diskreten Wavelet- Transformation.

Analysiert wird somit nicht das Roh- AEP, sondern das AEP wird in den Wavelet- Raum, einen Zeit-Frequenz-Bereich, transformiert (Zeit- Frequenz- Analyse oder genauer Zeit- Skalen- Analyse). Bei dieser Studie wurde das AEP- Signal durch die AWT mit dem Daubechies 3 Wavelet bis zum Detaillevel 5 transformiert.

4.3. KOMBINATION EEG- UND AEP- PARAMETER

EEG- Abschnitte von 10 Sekunden Länge wurden untersucht und Parameter berechnet. Um den Einfluss von Muskelaktivität auf das Signal zu verringern, wurde ein digitaler Tiefpassfilter bei 30 Hz verwendet. Folgende 4 EEG- Parameter wurden für den Kombinations- Indikator verwendet:

- 1 Weighted Spectral Median Frequency (WSMF)
- 2 Approximate Entropie
- 3 Permutations Entropie
- 4 Burst Suppression Ratio

Bei der AEP- Analyse konzentrierte man sich auf Parameter, die eine Zeit- Frequenz- Information beschreiben. Diese wurden mittels einer A Trout Wavelet Transformation (AWT) bestimmt (s.o.). Auf der Basis von AWT wurden für den Kombinationsparameter ausschließlich AEP- Parameter aus Detail-Level 3 (D3) und 4 (D4) verwendet, welche den Frequenzbereich von akustischer Antwort mittlerer Latenz (MLAEP) beschreiben. Im letzten Schritt für die Auswahl der geeigneten AEP- Parameter für den Kombinationsindikator wurden die Parameter bestimmt, die die einzelnen Narkosetiefestufen am besten beschreiben. Folgende zwei AEP- Parameter wurden für den Indikator verwendet:

- 1 maximale absolute Amplitude des retransformierten Wavelet- Koeffizienten aus Detail- Level 3 zwischen 24 und 120 ms (MAA)
- 2 Varianz der zweiten Ableitung des Wavelet- Koeffizienten aus Detail- Level 4 bezogen auf AEP- Signale zwischen 1 und 120 ms (VSD)

Mit Hilfe einer Fuzzy- Interferenz wurden die AEP- und EEG- Parameter nun kombiniert. Bei der Fuzzy- Logik wird zunächst ein sprachlicher Begriff für einen Parameter und seinen Zahlenwert verwendet (z.B. der Parameter ist „sehr hoch“). Die Zuordnung und Gewichtung der Parameter zu den sprachlichen Begriffen folgt sog. Fuzzy- Sets, trapezoiden Funktionen. Bei der Kombination der Parameter werden „Wenn- dann“- Regeln eingesetzt, um die Folgerung der sprachlichen Zuordnung zu beschreiben (z.B. wenn der Parameter *sehr hoch* ist, dann schreibt der Indikator *wach*). Die sprachlichen Folgerungen werden dann unter Verwendung der „Centroid Defuzzifikation“ wieder in einen Zahlenwert zwischen 0 und 100 umgewandelt. [21]

4.4. P_K - ANALYSE

ROC (Receiver- Operating- Characteristics)- Kurven geben einen Überblick über Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests. In ihnen werden für verschiedene Cut-Off-Werte Sensitivität und Spezifität gegeneinander aufgetragen. Werden nur zwei Zustände unterschieden, ist die Fläche unter der ROC- Kurve identisch mit dem P_K- Wert. Beide nehmen Werte zwischen 0 und 1 ein.

Der P_K- Wert steht für die Vorhersagewahrscheinlichkeit eines Ereignisses bzw. Zustandes. Er ist nicht von einem vorgegebenen Schwellenwert abhängig. Er kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei der Wert „0“ eine sicher falsche und der Wert „1“ eine sicher richtige Vorhersage beschreibt. Ein P_K- Wert von 0.5 bedeutet eine Vorhersagewahrscheinlichkeit, die dem Werfen einer Münze gleichkommt. Folglich lassen sich P_K- Werte von 0.5 – 1 gespiegelt mit P_K- Werten von 0.5 – 0 vergleichen.

Für jeden Probanden und seine individuell berechneten Narkosetiefestufen wurden die oben genannten Parameter analysiert. Die berechneten Parameter aller Probanden wurden für die Analyse zusammengefasst und den einzelnen Narkosetiefestufen entsprechend untersucht. In der P_K- Analyse wurde die Vorhersagewahrscheinlichkeit errechnet, mit der ein Parameter die jeweilige Narkosetiefestufe beschreibt.

5. ERGEBNISSE

Die Studie wurde an 15 jungen, gesunden Männern durchgeführt (ASA I). Das Alter der Probanden lag zwischen 21 und 30 Jahren, die Körpergröße zwischen 175 und 200 cm und das Gewicht zwischen 64 und 90 kg (siehe Tabelle 1). Die Probanden erhielten an zwei Terminen jeweils eine Sevofluran oder Propofol Mono-Anästhesie. In einem explorativen Ansatz wurden berechnete EEG- und AEP- Parameter aller Probanden zu den jeweiligen Konzentrationsstufen zusammengefasst.

Tabelle 2: Demographische Daten der Probanden

| Demographische Daten der Probanden | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | Grösse [cm] | Gewicht [kg] | Alter [Jahre] |
| | Mittelwert [min;max] | Mittelwert [min;max] | Mittelwert [min;max] |
| Total | 184,7 [175;200] | 78,8 [64;90] | 23,7 [21;30] |

5.1. ERGEBNISSE EEG

Die Daten von 20 Probanden-Narkosen konnten mit Hilfe der oben genannten Analyseverfahren untersucht werden. Hierbei zeigten einige der errechneten Parameter eine gute Vorhersagewahrscheinlichkeit, d.h. einen P_K -Wert nahe 1.0. Diese Parameter eignen sich demnach gut, Wachheit und die vier Narkosetiefestufen voneinander zu unterscheiden.

Vier der aus dem EEG berechneten Einzelparameter wiesen einen P_K -Wert von mehr als 0.8 auf und sind im Folgenden aufgelistet:

Tabelle 3: EEG- Parameter mit P_K - Wert $>0,8$

| EEG Parameter | P_K- Wert |
|-----------------------------|-------------------------------|
| Approximate Entropie | 0,8779 |
| Morphologie | 0,8348 |
| Maximale absolute Amplitude | 0,8318 |
| WSMF | 0,8048 |

5.2. ERGEBNISSE AEP

Eine Vorhersagewahrscheinlichkeit für die errechneten Narkosetiefestufen von über 80% ($P_K > 0.8$) konnte in unserer Studie für folgende Parameter ermittelt werden: der Effektivwert der 1. Ableitung, der Mittelwert der absoluten Amplitude der 1. Signalableitung und die Varianz der 1. Signalableitung. Diese Parameter eignen sich demnach gut, die in dieser Studie konstruierten Narkosestufen voneinander zu unterscheiden.

Tabelle 4: Geeignete AEP- Parameter ($p_K > 0,8$)

| AEP Parameter | P_K- Wert |
|---|-------------------------------|
| Maximale absolute Amplitude des retransformierten Wavelet- Koeffizienten aus Detail Level 3 zwischen 24 und 120ms | 0,8503 |
| Energieparameter des retransformierten Wavelet- Koeffizienten aus Detail Level 3 zwischen 31 und 131ms | 0,8379 |
| Morphologie 24-100 ms | 0,8348 |

5.3. KOMBINATION EEG UND AEP

In dieser Studie wurden EEG und AEP zeitsynchron aufgezeichnet und analysiert. Somit wurde sowohl die spontane als auch die reizevozierte Aktivität des Gehirns bei Narkose untersucht. Dies beschreibt zwei verschiedene Aspekte der Anästhesie. Die Anwendung beider Verfahren, des EEG und AEP, kann deshalb wichtige, einander ergänzende Informationen generieren.

Für die EEG- und AEP- Parameter wurde die Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K herangezogen, die Fähigkeit einzelnen Narkosetiefestufen zu beschreiben und beurteilen zu können. Die P_K - Berechnung basierte auf folgenden Daten: bei jeder der fünf Stufen (wach, LOC, BSPP, Inter 1, Inter 2) wurde die Anästhetikakonzentration für 15 Minuten konstant gehalten. Die AEP- und EEG- Parameter wurden aus der letzten Minute jeder Stufe berechnet.

Aus 2 EEG- und 2 AEP- Parametern wurde ein kombinierter AEP- EEG- Indikator entwickelt. Der Algorithmus des Indikators basiert auf der „Mamdani Fuzzy Interferenz“. Da so auch das artefaktbedingte Fehlen einzelner Parameter toleriert werden konnte, konnten sehr viele EEG- Werte, mindestens 18 von 20, in die Berechnungen einfließen: wach $n=20$, LOC $n=20$, BSPP $n=19$, Inter 2 $n=18$, Inter 1 $n=18$.

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit des Kombinationsindikators beträgt $P_K = 0,94$.

Tabelle 5: EEG- AEP- Kombinationsindikator

| Kombinations-Index | | | |
|---------------------------|---|------------|----------------------|
| AEP | Maximale Amplitude von retransformierten Wavelet Koeffizienten aus Detail Level 3 zwischen 24-120ms | EEG | WSMF |
| | Varianz der 2.Ableitung der Wavelet Koeffizienten aus Detail Level 4 bezogen auf AEP Signal 1-120ms | | Approximate Entropie |

6. DISKUSSION

6.1. STUDIENDESIGN

Bei 14 der 15 Probanden konnte die intravenöse und die inhalative Monoanästhesie wie oben beschrieben durchgeführt werden. Propofol und Sevofluran gehören beide zu den Standardanästhetika und stehen hier als Vertreter der beiden unterschiedlichen Narkosearten, der Inhalationsanästhesie und der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA). Eine Sevofluran- Narkose musste wegen eines tonisch- klonischen epileptischen Anfalls bei blander Anamnese abgebrochen werden, die Daten wurden bei der Auswertung verworfen. Hieraus ergaben sich 29 Probanden-Narkosen, deren Daten ausgewertet werden konnten.

Aufbau

Die Studie wurde an einem Standardnarkoseplatz in einem Operationssaal des Klinikums rechts der Isar durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, im Studienablauf denselben Sicherheitsstandard wie für eine klinische Allgemeinnarkose zu erfüllen. Die Probanden wurden während der Untersuchung kontinuierlich ärztlich und per Monitor kardio- pulmonal überwacht. Zeitsynchron wurden EEG- und AEP- Signale sowie alle Ereignisse während der Studie aufgezeichnet. Sevofluran wurde über einen handelsüblichen Verdampfer verabreicht, Propofol über eine Target Controlled Infusion- (TCI) Pumpe gewichtsadaptiert gesteuert. So wurde versucht, möglichst authentische Narkosebedingungen zu schaffen.

Die Narkose muss als komplexes Zusammenspiel verschiedener Mechanismen gesehen werden [49] [50]. Um selektiv die hypnotische Komponente untersuchen zu können, mussten die Untersuchungsbedingungen auch daraufhin gerichtet modifiziert werden. Den Einfluss von Störfaktoren wie z.B. Umgebungsgeräusche oder andere Stressfaktoren für den Probanden, die die Datenerhebung von EEG und AEP beeinflussen könnten, galt es möglichst zu minimieren.

Probanden

Schon bei der Probandenauswahl wurde versucht, optimale Voraussetzungen für die Studie zu schaffen. So nahmen an der Studie nur gesunde Probanden (ASA1) im Alter zwischen 21 und 30 Jahren teil. Um in den Ergebnissen auch

geschlechtsspezifische Unterschiede zu vermeiden, wurden nur männliche Probanden in die Studie eingeschlossen.

So entsprachen die Untersuchungsbedingungen zwar nicht den realen Bedingungen im klinischen Alltag, waren aber dadurch als Studienbedingungen besser kontrollierbar [44].

Medikamente

Eine Prämedikation mit Benzodiazepinen vor einer Narkose dient der Stressabschirmung und Beruhigung der Patienten. Sie führt jedoch nachgewiesenermaßen auch zu einem Bewusstseinsverlust bereits bei niedrigeren Anästhetikakonzentrationen [7] und beeinflusst die Gedächtnisfunktion (Amnesie). Ferner werden nach Prämedikation mit Benzodiazepinen Veränderungen in Latenz und Amplitude in AEP sowie charakteristische Änderungen des EEG beschrieben. Aus diesen Gründen wurde in dieser Studie auf eine medikamentöse Prämedikation explizit verzichtet.

In der klinischen Anästhesie werden heutzutage Hypnotika regelmäßig in Kombination mit Analgetika und meist mit Muskelrelaxantien verwendet. Eine Mononarkose, wie in dieser Studie, mit nur einem Hypnotikum, kann den Anforderungen einer adäquaten Narkose zum chirurgischen Eingriff nicht gerecht werden. Uns interessierte jedoch hier Speziellen die hypnotische Komponente der Narkose. Ziel dieser Studie war es, eben unabhängig von Schmerzfreiheit und Relaxierung, den Bewusstseinszustand bzw. Sedierungs- und Hypnosegrad beschreibende Parameter zu finden. Diese Parameter sollten in der Klinik unabhängig vom verwendeten Anästhetikum zuverlässig anwendbar sein.

Die verschiedenen Anästhetika oder die Kombination mit Analgetika können abgeleitete EEG- und AEP- Signale unterschiedlich beeinflussen und verändern [65] [63]. In dieser Studie wurden Parameter gesucht, die universell - d.h. unabhängig von den verabreichten Narkosemedikamenten - die einzelnen Narkosestadien beschreiben. Demnach wurde zwischen den beiden hier verwendeten Anästhetika, Sevofluran und Propofol, bei der Auswertung dieser Studie auch nicht unterschieden.

U.a. durch die genannten Ein- und Ausschlusskriterien und Studienbedingungen wurde versucht, die interindividuelle Variabilität minimal als möglich zu halten. Auch

in den angesteuerten Konzentrationsstufen wurde ein möglichst lineares, monophasisches Verhalten angestrebt.

Orientierungsparameter für Narkosetiefe

Die Anästhesietiefe während Narkose abzuschätzen stellt bislang noch eine Schwierigkeit im klinischen Alltag dar. Zuverlässige Parameter hierfür gibt es kaum. Lange Zeit wurde die Unterdrückung einer Bewegungsreaktion auf einen schmerzhaften Stimulus als ein Eckpunkt der Narkose angesehen und als Orientierung bei der Anästhetikadosierung verwendet. Der MAC- Wert steht für die minimale alveoläre Konzentration (in Vol.%) eines Narkosegases, bei der 50% der Patienten nicht mehr auf einen chirurgischen Stimulus mit Abwehrbewegungen reagieren. Er bezieht sich auf eine Gas- Mononarkose und stellt so einen Richtwert bei der Narkosegasdosierung dar. Bei intravenösen Anästhetika entspricht dem MAC die Cp50i, diese bezieht sich auf die entsprechende Plasmakonzentration des intravenösen Anästhetikums [56]. Unterschiedliche Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass die Unterdrückung von Bewegung auf Schmerzstimulus nicht auf die Anästhetika- Wirkung im Gehirn zurückzuführen sind. So fand Rampil bereits 1993 im Tiermodell Hinweise, dass die chirurgische Ausschaltung des Gehirns den MAC- Wert nicht verändert [35]. Weiter konnten Antognini und Schwarz noch im selben Jahr nachweisen, dass mit dem MAC- Wert die Wirkung von Anästhetika auf Ebene des Rückenmarks erfasst wird [1].

In der klinischen Praxis wird die Tiefe der Narkose vorwiegend anhand von hämodynamischer Suppression als Nebenwirkung der Anästhetika definiert. Herzfrequenz- und Blutdruckveränderungen bei Narkose sind jedoch als Orientierungsparameter mehr als unzuverlässig. Nicht zuletzt die Verwendung von Medikamentenkombinationen (Anästhetika, Opioid, Muskelrelaxans) und eventuelle Dauermedikation des Patienten (z.B. Betablocker) beeinflussen zusätzlich die kardio-vaskulären Reaktionen während Allgemeinanästhesie und erschweren so die Deutung des klinischen Erscheinungsbildes.

Eine zuverlässige Aussage über den eigentlichen Bewusstseinszustand bzw. die Narkosetiefe des Patienten ist auf der Basis von hämodynamischen Reaktion und MAC- Wert in der Klinik demnach nicht möglich.

Stufendesign

Wir konzentrierten uns auf den Hauptwirkungsort der Hypnotika, das Gehirn. Eine Möglichkeit zur Überwachung des Zielorgans ist die Messung der elektrischen Aktivität über dem Kortex. Hierbei lassen sich zwei Formen unterscheiden, die Überwachung der spontanen (Elektroenzephalogramm, EEG) und der reizevozierten (evoziertes Potential, EP) elektrischen Aktivität.

Es konnte gezeigt werden, dass EEG und akustisches EP (AEP) spezifische Veränderungen während Narkose zeigen. So konnten bereits Parameter identifiziert werden, die unter Studienbedingungen den Wachzustand gegenüber Narkose gut abzugrenzen vermögen [42] [50]. Obgleich noch wenig über Narkosetiefe bekannt ist, kann davon ausgegangen werden, dass zunehmende Anästhetikakonzentration eine Zunahme der „Narkosetiefe“ bewirkt. Diese Zunahme muß nicht zwingend linear erfolgen, ist jedoch zumindest monoton. In mehreren Ansätzen wurde auch eine weitere Unterteilung der Narkose versucht zu definieren. Bisher wurden jedoch keine Parameter gefunden, die neben wach/Narkose auch verschiedene Narkosetiefestadien zuverlässig beschreiben.

Um EEG- Daten vergleichbarer Narkosetiefe zu erhalten, bedarf es einer beim Einzelnen anwendbaren Einstufung. Hierbei wurde zwischen den beiden Anästhetika ausdrücklich nicht unterschieden.

Zunächst wurden zwei Eckpunkte definiert, die das gesamte Spektrum der Anästhesie beschreiben. Als Endpunkte der Anästhesie wurden in dieser Studie zum einen der Bewusstseinsverlust (LOC) und zum anderen Burst Suppression (BSPP) im EEG herangezogen. Auf Grundlage der hierfür benötigten Anästhetikakonzentrationen wurden dann zwei Zwischenkonzentrationen errechnet und so zwei Intermediärstadien konstruiert.

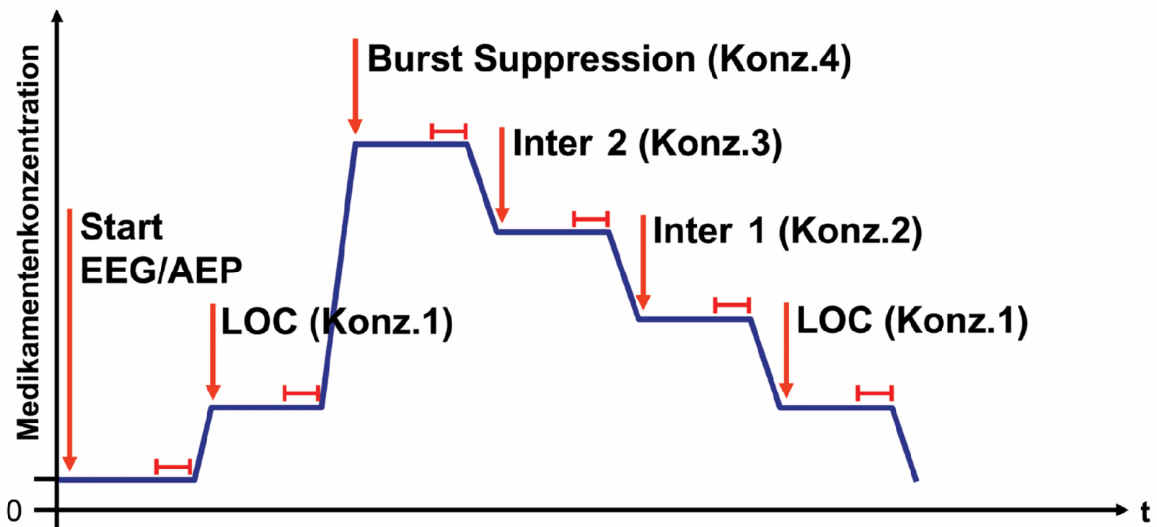


Abbildung 4: Stufendesign

Zunächst müssen hierfür einige Begriffe definiert werden:

In dieser Studie galt „Händedruck auf Aufforderung“ als Wachheit. Hierbei gingen wir davon aus, dass der Proband somit während dieser Phase in der Lage war, zumindest sein Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnis zu nutzen. Er konnte auf Aufforderung eine einfache, aber gezielte Bewegung (Hand drücken) durchführen. Reaktion auf eine simple Aufforderung gilt als sehr konservatives Maß für Wachheit, das die Übergangsphase von Bewusstsein zu Bewusstlosigkeit beschreibt [12] [13]. Der Zeitpunkt, an dem der Proband der Aufforderung nicht mehr nachkam, wurde hier mit Bewusstseinsverlust (loss of consciousness= LOC) benannt. Der Bewusstseinsverlust markierte hier die flachste Form der Narkose.

Eine absolute Maximalkonzentration für Anästhetika gibt es nicht. Nicht zuletzt durch die unterschiedlichen kardio-zirkulatorischen Effekte bei höheren Konzentrationen lässt sich keine einheitliche Höchstkonzentration festlegen. Das Zielorgan der Anästhetika ist das Gehirn. Um einen objektiven Endpunkt für tiefe Narkose zu definieren, bietet sich eine Orientierung an Anästhetikaeffekten im EEG an. In dieser Studie wurde als Eckpunkt des Spektrums der Anästhesie, als Zustand einer (zu) tiefen Narkose, Burst- Suppression- Aktivität im nativen EEG definiert. Burst Suppression (BSPP) ist ein EEG-Muster, das unabhängig von der Art des verwendeten Anästhetikums in (zu) tiefer Narkose auftritt. Charakteristisch hierfür ist ein stark supprimiertes EEG-Signal durchbrochen von plötzlich einsetzender hochamplitudiger Aktivität. Es ist somit als EEG-Muster und hier in dieser Studie als

Marker für ein sehr tiefes Narkosestadium klar und einfach zu erkennen. [67] [68] [32]

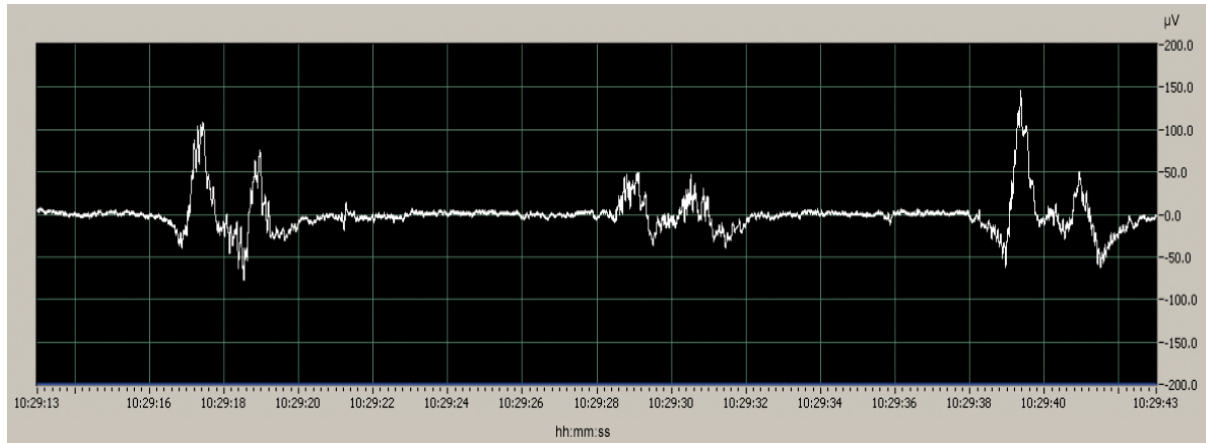


Abbildung 5: Bild Burst Suppression

Es existieren nur wenig klar definierte klinische Parameter zur Abschätzung der Anästhetietiefe. LOC als Beginn der Narkose und BSPP für ein (zu) tiefes Narkosestadium umspannen hier als Endpunkte das gesamte Spektrum der Narkose. Beide Stadien lassen sich wie beschrieben individuell und klinisch eindeutig definieren. Die zwei Zwischenstufen wurden aus der Differenz der Anästhetikakonzentrationen bei den Eckpunkten LOC und BSPP errechnet. Die beiden Endpunkte (LOC und BSPP) bei individuell bestimmter Anästhetikakonzentration ermöglichten uns, vergleichbare Narkosetiefestufen bei individuell bestimmten und daher oftmals unterschiedlichen Konzentrationen anzusteuern.

Da während einer Narkose eindeutige klinische Zeichen für die Einschätzung der Narkosetiefe fehlen, galten hier die „Eckkonzentrationen“ bei Bewusstseinsverlust und sehr tiefer Narkose als Orientierung. Die Orientierung an der Medikamentenkonzentration zur Steuerung der Narkose ist nicht neu. Mit bestimmten Perfusoren sog. „target controlled infusion“(TCI)- Pumpen können in der Klinik Narkosen mit intravenösen Anästhetika oder Analgetika gewichtsadaptiert gesteuert werden. Bei den Narkosegasen gibt der MAC- Wert eine Orientierungshilfe vor. In dieser Studie wurden jedoch zusätzlich zu den demografischen Daten die Minimal- und Maximal- Konzentration mit Hilfe der Überwachung der Hirnaktivität bestimmt. Die Medikamentendosis war hier bei jedem

Probanden unterschiedlich. Die weitere Unterteilung der benötigten Anästhetikakonzentration in drei gleiche Abschnitte ergab eine konstruierte Abstufung der Narkosetiefe. Zwar lässt sich nicht sagen, ob die Drittelung des Anesthesiespektrums genau den für den klinischen Alltag, sprich für eine Allgemeinnarkose, relevanten Narkosetiefestufen entspricht. In dieser Studie jedoch erschien die Unterteilung in diese beiden Zwischenstufen am realitätsnahesten. Mit dieser Abstufung wurden für jeden einzelnen Probanden zwei weitere Narkosetiefestufen gewonnen, die interindividuell verglichen werden konnten. Die benötigte Anästhetikadosis während den einzelnen Stufen war wiederum lediglich von der individuellen Reaktion des einzelnen Probanden auf das Anästhetikum und dem verwendeten Anästhetikum abhängig.

6.2. EEG

Grundlagen EEG

Das Gehirn ist der Hauptzielort der Anästhetika. Das Elektroenzephalogramm (EEG) misst elektrische Potentialschwankungen der Hirnrinde, dem Kortex über dem Skalp. Die Signale zeigen überwiegend die messbare elektrische Aktivität kortikaler Pyramidenzellen der Lamina V auf.

Frequenz, Amplitude und Form sind die entscheidenden Determinanten des EEG. Unterschiedliche Grade des Wachseins (von angespannt bis entspannt) und der Bewusstlosigkeit spiegeln sich im EEG wider. Auch während einer Narkose verändern sich Amplitude und Frequenz des EEG- Signals. [28] Eine Unterteilung der Narkose in einzelne, definierte Stadien anhand des EEG wurde zwar schon mehrfach angestrebt, ist aber bisher noch nicht zuverlässig möglich.

Frequenz und Amplitude des EEG sind neben dem Aktivitätszustand (Wachheitsgrad) und Ableitungsort ferner von Körpertemperatur, Alter und Geschlecht abhängig. Zentralwirksame Medikamente oder neurologische Erkrankungen in der Vorgeschichte können sich ebenfalls auf das abgeleitete EEG-Signal auswirken. Um keinem dieser Störeinflüssen zu unterliegen und vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurde bei der Vorauswahl der Probanden für diese Studie explizit auf die Einhaltung physiologischer Grenzwerte dieser Parameter geachtet. Es wurden nur gesunde, männliche Probanden (ASA1) ohne

neurologische oder andere relevante Vorerkrankungen oder Medikamenteneinnahmen in die Untersuchung eingeschlossen.

Wirkung der Anästhetika am Gehirn

Es existieren nur wenige klinische Parameter, die das Spektrum der Anästhesie spezifisch beschreiben. Das EEG-Signal zeigt unter Narkose bestimmte Veränderungen in Form, Frequenz und Amplitude. Aber eine verlässliche Unterteilung des Anästhesiespektrums in definierte Narkosestadien anhand dessen war bislang noch nicht möglich.

Bei der Korrelation von EEG-Mustern zu unterschiedlichen Anästhesiestadien besteht eine prinzipielle Schwierigkeit darin, eine Stadieneinteilung zu finden, die unabhängig von Patient und Anästhetika anwendbar ist. Unterschiedliche Narkosetiefestufen sollten individuell bestimmt, jedoch auch interindividuell vergleichbar sein. Seitdem mit dem EEG eine Messung der hirnelektrischen Aktivität möglich war, wurde auch versucht, die Veränderungen im Signal während Narkose zu definieren. Bereits 1936 entdeckte Loomis, dass bei zunehmender Schlaftiefe die EEG-Frequenz abnimmt und die Amplitude zunimmt. Ähnliche Signalveränderungen des EEG unter Einfluss von Anästhetika beschrieb Berger bereits 1931. Anhand dieser einheitlichen, generalisiert über dem ganzen Kortex auftretenden Wellenbilder, versuchten sich verschiedene Forschungsgruppen an einer elektrophysiologischen Stadieneinteilung der Narkose. So definierte z.B. John T. Martin et al. bereits 1959 anhand des EEG sechs verschiedene Narkosetiefestadien. Ein Vorschlag für eine weiter differenzierte Stadieneinteilung für Narkose stammte von Kugler (1981). Vom Wachzustand bis zur sehr tiefen Narkose unterschied er Stadien A bis F mit Unterstadien [25].

„Im entspannten Wachzustand ist das EEG bei den meisten Erwachsenen durch Alphaaktivität geprägt. Bei Einleitung der Narkose kommt es zunächst zu einer Amplitudenabnahme und später zur völligen Unterdrückung der Wach-Aktivität. Es treten schnelle Frequenzen auf, die bei Narkosevertiefung zunächst von langsamen Wellen (Theta- und Delta-Bereich) unterlagert sind. Später bestimmt hochamplitudige Delta-Aktivität das Kurvenbild. Frequenz und Amplitude der Wellen im Delta-Bereich nehmen bei weiterer Vertiefung der Narkose ab. Flache bis isoelektrische Kurvenstrecken, die von einzelnen periodischen Gruppen, den sogenannten „Bursts“,

durchbrochen werden, sind dann typisch für eine sehr tiefe bzw. zu tiefe Narkose. Wenn auch die Bursts noch unterdrückt werden, resultiert ein isoelektrischer Kurvenverlauf. Beim Abklingen der Narkose werden die beschriebenen EEG-Bilder in umgekehrter Reihenfolge durchlaufen.“

(Kugler, 1981.: Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis, 3. Auflage, S 61)

Die Einteilungen von Martin und Kugler basierten vorwiegend auf visueller Beobachtung oder Basisanalysen von Frequenz und Amplitude. In neueren Untersuchungen werden nun zusätzlich computergesteuerte Analyseverfahren wie spektrale oder statistische Analyse des EEG Signals verwendet. Obgleich einzelne Parameter identifiziert werden konnten, welche gut zwischen „wach“ und „Narkose“ unterscheiden [42], war die zuverlässige Definition einzelner Narkosestadien bislang noch nicht möglich.

Der medikamenteninduzierte Bewusstseinsverlust (LOC = loss of consciousness) steht in dieser Studie für den Beginn der Narkose. Als Marker für (zu) tiefe Narkose wurde das EEG- Muster Burst Suppression herangezogen. Zwischen den als Rahmen beschreibenden Endpunkten der Anästhesie liegt das gesamte Spektrum der Narkose. Burst Suppression ist ein EEG-Muster, das bei jedem Patienten in (zu) tiefer Narkose auftritt, unabhängig von der Art des Anästhetikums. Bei hohen Anästhetikakonzentrationen werden im EEG Signal Nulllinien- Abschnitte („suppression“) mit intermittierenden Ausbrüchen von hochfrequenten, hochamplitudigen Wellen („bursts“) beobachtet. Diese Burst Suppression tritt also in einem sehr (zu) tiefen Narkosestadium auf. Im AEP oder im klinischen Erscheinungsbild konnte bislang noch kein ebenso klar abgrenzbares und damit auch zuverlässiges Äquivalent für tiefe Narkose identifiziert werden. Burst Suppression ist im EEG- Signal gut zu erkennen und markiert klar den oberen Endpunkt der Narkose. In dieser Studie wurden EEG- und AEP- Parameter während unterschiedlicher Narkosetiefestadien untersucht. Da ein EEG-Parameter (Burst Suppression) für die "klinische" Definition des einen Endpunktes herangezogen wird, ist allerdings zu überlegen, ob Burst Suppression als Bezugspunkt für die Einteilung der Narkosestufen möglicherweise die Ergebnisse in Richtung EEG positiv beeinflusst. Somit ist zu vermuten, dass die EEG- Analyse in der Detektion dieses Endpunktes im Vorteil ist.

Technische Analyse EEG

Die alleinige Darstellung des Roh- EEG- Signals während Narkose ist für eine reproduzierbare Einteilung in verschiedene Narkosetiefestadien nicht ausreichend. Es ist daher erforderlich, das Signal mit Hilfe von verschiedenen mathematischen Analyseverfahren auszuwerten und so die Informationsflut des EEG- Signals in geeigneter Form zu reduzieren.

Wichtige Größen bei der Analyse spontaner EEG- Signale sind Frequenz und Amplitude. Das EEG- Signal ist jedoch sehr komplex und die alleinige visuelle Auswertung ist insbesondere unter OP- Bedingungen nicht zufrieden stellend. Für die Überwachung benötigt man daher Analyseverfahren, die eine überschaubare Zahl an Werten ausgeben und empfindlich auf narkosebedingte Veränderungen reagieren [53].

In den letzten Jahren sind auf dem Markt bereits diverse Monitore erschienen, die mit einer kontrollierten Überwachung der Sedierungs- bzw. der Narkosetiefe werben. Gemeinsam ist den verschiedenen Geräten, dass sie dem Anwender einen Index-Wert berechnen, der aus einer Kombination unterschiedlicher Sub- Parametern bestimmt wird. Die Information wird hierbei auf einen einzelnen Zahlenwert reduziert, der die hypnotische Komponente der Allgemeinanästhesie beschreiben soll. Diese Vereinfachung ist einerseits sehr nützlich im klinischen Alltag, da die Interpretation eines einzelnen Wertes intraoperativ gut und einfach möglich ist. Da auf der anderen Seite aber eine Narkose als ein sehr komplexes Geschehen betrachtet werden muss [49], geht durch eine fixe Zusammenfassung verschiedener Parameter auch immer Informationsgehalt verloren. Die derzeit erhältlichen Narkose- Monitore liefern zum Teil sehr gute Ergebnisse, den Unterschied zwischen „wach“ und „Narkose“ zu beschreiben [42]. Schwieriger scheint eine genaue Differenzierung in den Grenzbereichen, d.h. unmittelbar vor und nach Eintreten der Bewusstlosigkeit. [44] [40] [37] Die Datenlage für unterschiedliche Narkosetiefestufen beschreibende Parameter ist derzeit noch sehr dünn. Jedoch zuverlässige und damit zufrieden stellende Ergebnisse, auch einzelne Stufen der Narkosetiefe zu beschreiben, konnte bisher keiner der Monitore aufweisen [33] [69].

Wir untersuchten hier daher mit Hilfe verschiedener Analyseverfahren EEG- Einzelparameter auf ihre Tauglichkeit, konstruierte Narkosetiefestufen zu beschreiben. Hierfür unterteilten wir das Spektrum der Anästhesie, das sich zwischen Bewusstseinsverlust und BSPP im EEG aufspannt, in zwei errechnete

Zwischenstufen. Für jeden einzelnen Parameter wurde die Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K berechnet. Die unterschiedlichen Narkosestufen wurden hierfür individuell unter Einbezug der benötigten Anästhetikakonzentrationen bei LOC und BSPP errechnet.

Zuverlässige Orientierungshilfen, wie tief die Narkose ist, gibt es keine. Die Basis für die Auswertung der Studie gab das Studiendesign vor, das als sichere Eckdaten den Bewusstseinsverlust und BSPP im EEG definiert. Dazwischen liegt irgendwo die den Anforderungen an eine Allgemeinanästhesie entsprechende Narkosetiefe. Eindeutige klinische Parameter hierfür existieren nicht. (s.o.) In dieser Studie wurden als Kriterium der verschiedenen Narkosetiefestufen die Konzentrationen von den Anästhetika verwendet. Die Differenz der Anästhetikakonzentration bei BSPP und LOC stand demnach hier für das gesamte Spektrum der Anästhesie. Eine Drittelung dieses Spektrums war ein Versuch, vergleichbare Zwischenstufen zu erhalten, die untereinander verglichen werden konnten. Ob eine dieser Zwischenstufen der für eine klinische Anästhesie nötigen Konzentration entspricht, ist letztlich nicht geklärt.

Während des Studienablaufs wurde das EEG kontinuierlich aufgezeichnet und Daten mit Hilfe einer eigens entwickelten Software auf dem PC gespeichert. Verschiedene, im Folgenden näher beschriebene Analyseverfahren, wurden verwendet, die aufgezeichneten Roh- EEG- Daten zu analysieren.

Das EEG- Signal selbst ist an sich aufgrund seiner Komplexität und der Schwierigkeiten seiner Deutung zur Überwachung von Narkosetiefe nur bedingt verwendbar. Eine Standardmethode zur EEG- Auswertung ist die Spektralanalyse. Mit Hilfe der Fourier Transformation, einer mathematischen Analyse- Technik, ist es möglich, ein komplexes Signal in seine einzelnen Bestandteile zu zerlegen. Das EEG- Signal wird hier als eine Überlagerung von statistisch unabhängigen Sinuswellen- Komponenten betrachtet und zur Analyse in seine zugrundeliegenden Frequenzkomponenten zerlegt. Nach dieser Transformation wird ein Leistungs- bzw. Powerspektrum (power =Leistung) berechnet, welches grafisch dargestellt werden kann und als Grundlage für weiterführende Berechnungen dient. So können Parameter wie z.B. die spektrale Eckfrequenz (SEF), die Medianfrequenz (MF) oder Leistung und Amplituden verschiedener spektraler Bänder bestimmt werden. Das Leistungs- Spektrum zeigt mit Vertiefung der Narkose typische Veränderungen. Mit zunehmender Narkose vergrößert sich der Anteil tiefer und verkleinert sich der Anteil

hoher Frequenzen im EEG, was somit z.B. zu einer Abnahme der genannten Medianfrequenz führt. Problem hierbei ist jedoch, dass ein Signal hierfür stationär sein muss, dies beim EEG genau genommen nicht der Fall ist. In einem Artikel in *Anesthesiology* 2000 zeigte Bruhn, dass das EEG keine Summation von Sinusschwingungen ist, sondern ein nicht lineares chaotisches Verhalten aufweist [6]. Diesen Aspekt greifen die Komplexitäts- und Entropie- Parameter auf. Die Entropie ist ein Maß für die Unordnung eines Signals. Sie beschreibt die Irregularität, Komplexität und Unvorhersagbarkeit von einem Signal. Dies bedeutet, ein absolut ordentliches, regelmäßiges Signal hat einen Entropie-Wert von null.

Die Basis-, die statistische und die Komplexitäts- Analyse hier bezogen sich auf das Zeitsignal. Form, Amplitude, Frequenz und Ordnung des Signals wurden in diesen unterschiedlichen Analyseverfahren, wie bereits weiter oben beschrieben, in Relation gesetzt und verrechnet. Bereits in früheren Studien gab es Hinweise, dass sich insbesondere die Komplexitäts- und Entropie- Parameter gut eignen, Narkose zu überwachen [5] [66] [4].

Muskelfaszikulationen oder elektrische Störfelder in der Umgebung können das EEG- Signal und somit auch die daraus errechneten Parameter beeinflussen. Um bei der EEG- Signal- Aufzeichnung den Einfluss bekannter Störfaktoren zu minimieren, wurden sog. Hoch- (bei 0,5 Hz) und Tiefpassfilter (bei 400 Hz) verwendet. Ein zusätzlicher Tiefpassfilter wurde in dieser Studie bei 30Hz gesetzt, um so die EEG- Aufzeichnung im Besonderen gegen hochfrequente Muskelaktivität als Störfaktor abzuschirmen. Der Hochpassfilter für Frequenzen unter 0,5 Hz wurde verwendet, um ein Abdriften des EEG- Signals vermeiden. Die Begrenzung der Darstellung auf Signale im interessierenden Frequenzband hat zur Folge, dass die Signale außerhalb des unteren bzw. oberen Bereiches abgeschwächt werden. So konnte der Einfluss dieser Störfaktoren zwar minimiert werden, auszuschließen war jedoch nicht, dass auf diese Weise auch wichtige Informationen verloren gingen. Hier wurde davon ausgegangen, dass die relevanten Informationen nur in dem ausgewählten Bereich zu finden sind. Für die Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu beachten, dass die Randfrequenzbereiche ausgeklammert sind.

EEG- Parameter und Ergebnisse

Mit Hilfe oben genannter Analyseverfahren wurden zunächst die EEG- Parameter berechnet. Für diese konnte in einem weiteren Schritt mittels der P_K - Analyse die Vorhersagewahrscheinlichkeit (P_K) ermittelt werden, mit der die Parameter zwischen den einzelnen konstruierten Narkosetiefestufen unterscheiden.

Bisher geht man davon aus, dass EEG- Parameter zwar einen guten Indikator für die Narkose bis hin zur tiefen Narkose bilden, jedoch zur Detektion von Wachheit während Narkose weniger geeignet sind [12]. In verschiedenen Studien der letzten Jahre zeigten insbesondere die Komplexitäts- und spektrale Parameter gute Ergebnisse, Narkose zu beschreiben [3] [5].

Jedoch veröffentlichte J.W. Sleight im British Journal of Anaesthesia bereits 1999 eine Studie, in der der Bispektral-Index (ein Narkosemonitor-Index, der spektrale Komponenten enthält), die Parameter Approximate Entropie und die spektrale Eckfrequenz (SEF) 95 nur bedingt als geeignet benannt wurden, den Wachzustand gegen Anästhesie gut zu unterscheiden und intraoperative Wachheit zu detektieren [54]. Auch konnten diese Parameter in späteren Untersuchungen dann nicht überzeugen, einzelne Narkosetiefestadien zu identifizieren [10]. Auf der Suche nach geeigneten Parametern zur Narkoseüberwachung kommt der Spektralanalyse eine besondere Bedeutung zu. Hierbei zeigten sich für das Narkosetiefemonitoring besonders die hohen Frequenzen aus Powerspektrum als geeignet [11]. Jedoch kann man nicht ausschließen, dass beeinflusst von Muskelaktivität im EEG- Signal auch bei Verflachung der Narkose eine Zunahme dieser hohen Frequenzen gemessen wurde. In unserer Studie wurde ein Tiefpassfilter bei 30 Hz verwendet, den Einfluss der hochfrequenten Muskelaktivität auf das zu analysierende EEG- Signal zu verringern. Die verschiedenen Frequenzbänder, die mit Hilfe der Spektralanalyse ausgewertet wurden, erwiesen sich nicht als aussagekräftig, Narkosetiefe und hier die konstruierten Narkosetiefestufen zu beschreiben.

Die in dieser Studie zu definierenden Narkosetiefestufen wurden aus den individuell benötigten Anästhetikakonzentrationen bei LOC und BSPP errechnet. Approximate Entropie, Morphologie, maximale absolute Amplitude [55] und der WSMF- Parameter konnten eine Vorhersagewahrscheinlichkeit größer P_K 0,8 vorweisen, die konstruierten Narkosetiefestufen zu unterscheiden.

Tabelle 3: EEG- Parameter mit einem P_K - Wert $>0,8$

| | |
|-----------------------------|--------|
| Approximate Entropie | 0,8779 |
| Morphologie | 0,8348 |
| Maximale absolute Amplitude | 0,8318 |
| WSMF | 0,8048 |

Approximate Entropie (ApEn) ist ein Maß für die Komplexität und Ordnung eines Signals [34] [20]. Sie beschreibt die Regelmäßigkeit von Datenfolgen und quantifiziert diese. Komplexe Signale können anhand der ApEn klassifiziert und so analysiert werden. In unseren Daten zeigten ApEn und Morphologie die höchsten P_K -Werte.

In einer von Bruhn 1998 veröffentlichten Studie wurde die ApEn ähnlich der SEF95 als geeignet beschrieben, Anästhetikawirkung zu messen; sie erzielten ein besseres Ergebnis als der Median aus dem Powerspektrum [5]. In einer weiteren Studie untersuchte Bruhn 2000 die Entropie- Parameter Shannon- und Approximate- Entropie bei Desfluran- Narkose. Beide Parameter zeigten sich hier als geeignet, die endtidale Narkosegas- Konzentration zuverlässig abzuschätzen. [5] Eine Einteilung der Narkosetiefe wie in unserer Studie wurde hier nicht vorgenommen.

Unsere Ergebnisse bestätigen auch Resultate früherer Studien unserer Arbeitsgruppe. In diesen beschrieb der Parameter ApEn zuverlässig den Unterschied zwischen wach und bewusstlos im EEG- Signal [42] und zeigte bereits gute Ergebnisse, zwischen verschiedenen Narkosetiefestufen zu unterscheiden [9]. Unter anderem konnte mit Hilfe des Parameters ApEn auch BSPP als Stadium (zu) tiefer Narkose definiert werden [9].

Als Einzelparameter kann ApEn, wie in unserer Studie gezeigt, auch die einzelnen, hier konstruierten Narkosetiefestufen am besten unterscheiden.

Tendenziell überzeugten EEG- Parameter bisher vorwiegend in Analyse tiefer Narkosestadien [12] - was unter anderem auch an der geringeren Störung durch Muskelaktivität in tiefer Narkose liegen kann. In unseren Ergebnissen waren EEG- Parameter den AEP- Parametern in der P_K - Analyse, der Vorhersagewahrscheinlichkeit, für sowohl flache als auch tiefe Narkosestufen überlegen. Jedoch ist für die Deutung der Ergebnisse anzumerken, dass sich die

Unterteilung der verschiedenen Narkosetiefestufen an einem EEG- Muster, nämlich BSPP, orientiert - der Bezugspunkt also dem EEG entnommen ist.

6.3. AEP

Grundlagen AEP

In einer Nachbefragung von 45 Patienten, die über explizite Erinnerungen während Operationen berichteten, konnte gezeigt werden, dass alle Patienten akustische Wahrnehmungen wie Gespräche oder Geräusche angaben [48]. Klinisch lässt sich auch beobachten, dass der Hörsinn die Sinnesempfindung ist, die bei der Narkoseeinleitung am längsten aktiv bleibt, sich eher noch verstärkt, und beim Erwachen als erste wieder zurückkehrt. Auch während einer Narkose wird noch vor visueller, taktiler oder olfaktorischer Sinneswahrnehmung am häufigsten von Wahrnehmung akustischer Reize berichtet [29]. In dieser Studie wurde den Probanden während Narkose ein Klick- Stimulus über Kopfhörer dargeboten. Anhand des durch Klickstimulus evozierten Potentials (AEP) und daraus errechneter Parametern, wurde nun versucht, einzelne Stufen der Narkose voneinander abzugrenzen.

Evozierte Potenziale sind durch elektrische Reizung afferenter Bahnen oder durch adäquate Reizung von Sinnesorganen auslösbar [38]. Das akustisch evozierte Potential (AEP) repräsentiert die elektrische Antwort der Hörbahn auf akustische Stimulation ihrer afferenten Bahnen, welche sich in messbaren kortikalen Potentialschwankungen äußert. Es ermöglicht so eine Aussage über Organisation des afferenten Systems (Reizleitung und Verschaltung) und seiner kortikaler Repräsentation [63].

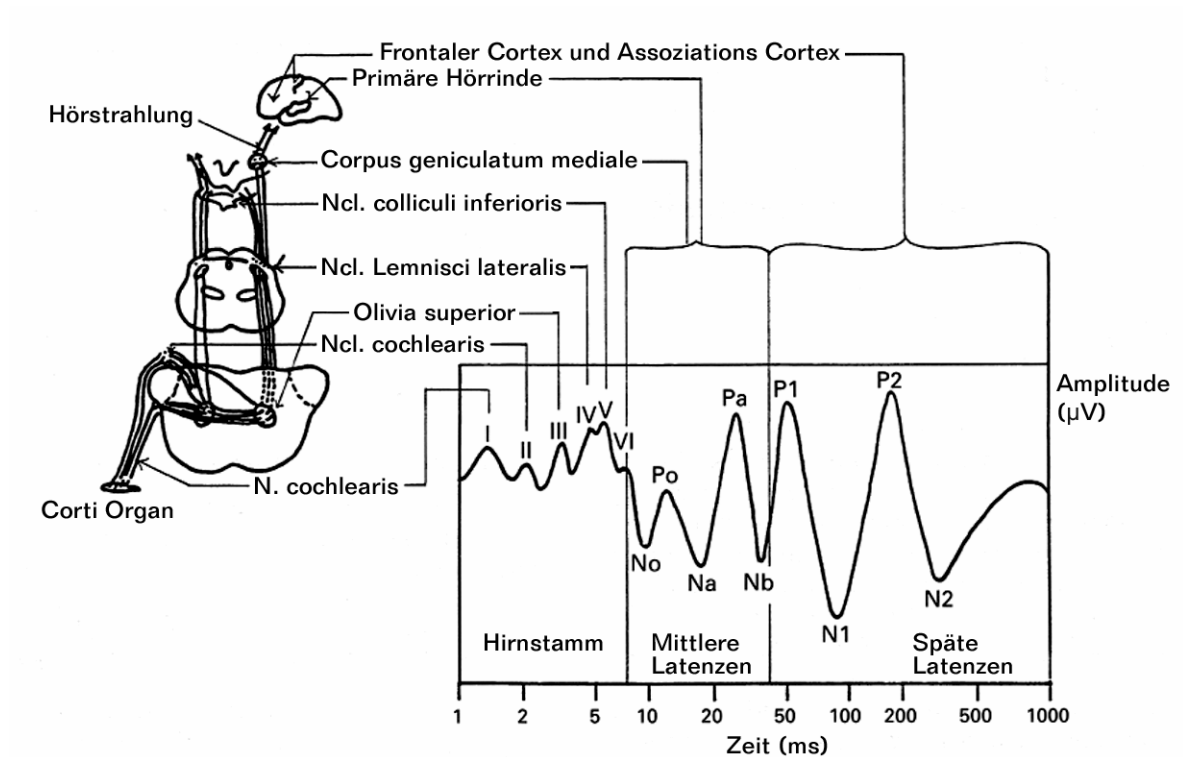


Abbildung 6: AEP - anatomische Korrelate: modifiziert nach Thornton C., Sharpe R.M.: Br J Anaesth 1998; 81: 771-81

Die Reizantwort kann in drei Abschnitte entsprechend ihrem anatomischen Entstehungsort und der Zeit zwischen Stimulus und Antwort eingeteilt werden:

- **Frühe Latenzen :**
„Hirnstamm AEP“; Latenzen < 10ms; anatomische Strukturen: Cochlea, Hörnerv, Hirnstamm
- **Mittlerer Latenzen :**
„MLAEP“; Latenzen zwischen 10 und 50ms; anatomische Strukturen: Corpus geniculatum mediale, Thalamus, primäre Hörrinde
- **Späte Latenzen :**
Latenzen über 50ms; anatomische Strukturen: frontaler Cortex, Assoziationsfelder

Die früheste Komponente (innerhalb der ersten 10ms) ist die Hirnstammantwort. Sie ist von Anästhetika weitgehend unbeeinflusst [45] [46] und demnach nicht sehr hilfreich, deren hypnotische Wirkung zu beschreiben. Eine späte kortikale Antwort zeigt sich zwischen 50 und 1000ms. Diese Komponente zeigt zwar unter Anästhetika

Veränderungen, weist aber zum einen darin nicht genügend Stabilität auf, um beurteilbar zu sein [45] [47] [64]. Zum anderen lassen sich die späten kortikalen Antworten durch die Verlängerung der Latenzen unter Narkose nicht gut darstellen [27]. Auch diese Komponente ist dadurch für das intraoperative Monitoring eher von geringem Nutzen.

Zwischen 10 und 50ms nach Stimulus zeigt sich die evozierte Antwort mittlerer Latenz (MLAEP). Sie repräsentiert die Reizverarbeitung im Thalamus und der primären Hörrinde [45]. Anästhetika beeinflussen insbesondere die mittleren Latenzen des AEP: Mit zunehmender Narkosetiefe nehmen die mittleren Latenzen zu und die Amplitude ab [61] [63] [30] [45]. Somit ist in der Narkoseüberwachung im Besonderen die Untersuchung dieser Komponente interessant.

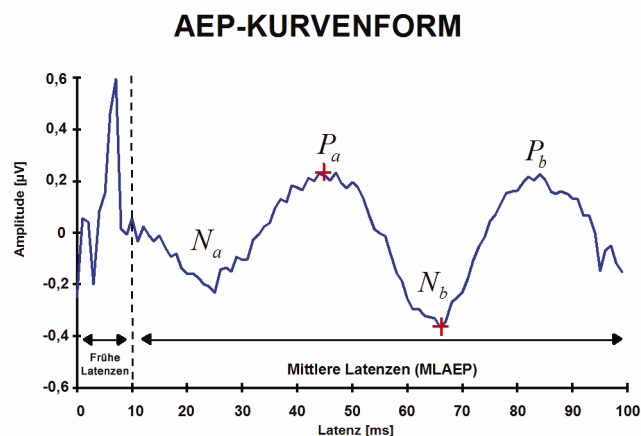


Abbildung 7: AEP Kurvenform : Schneider, G., Kochs, E.F

Bereits 2001 konnten Kochs et al. dem MLAEP und daraus errechneten Parametern eine dem EEG Parametern überlegene Detektion von Wachheit nachweisen [24]. Hier in dieser Studie wurde untersucht, ob anhand der Veränderungen des MLAEP unter Narkose auch verschiedene Stadien der Narkosetiefe bestimmt werden können. Als Stimulus wurde hier dem Probanden während Mononarkose mit 8,3291Hz ein Klickstimulus von 70dB dargeboten.

Erst sicht- und damit beurteilbar wird das akustische Potential, indem man Trigger-synchron aus der Mittelung einer bestimmten Anzahl von EEG- Segmenten (sog. Sweeps), sog. spontan- EEG- Anteile, extrahiert. Je mehr EEG- Segmente in die Analyse einfließen, desto besser ist die Qualität des bestimmten evozierten

Potentials und das Signal-Rauschverhältnis verschiebt sich zugunsten des Signals. Da die gemittelten AEP- Signale je nach Anzahl der verwendeten Sweeps und der unterschiedlichen Signalqualität variieren können, lässt sich eine gewisse Unschärfe in der Auswertung nicht vermeiden.

Die automatisierte Analyse ermöglicht eine beinahe zeitgleiche Untersuchung des AEP Signals. Informationen, die mit dem bloßen Auge nicht beurteilbar sind, konnten erkannt und analysiert werden. Frei von subjektiven Einflüssen gestattet sie dadurch eine objektive, vom Betrachter unabhängige Beurteilung.

Wegen der Verlängerung der mittleren Latenzen unter Narkose, wurden in dieser Studie der untersuchte Latenzbereich auf 120 ms ausgedehnt um alle möglichen Gipfel der mittleren Latenzen darzustellen [46]. Die Anzahl der EEG- Sweeps, aus denen das AEP gemittelt wurde, betrug hier 300.

Ebenso wie das EEG- Signal so kann auch die Aufzeichnung des AEP von verschiedenen Störfaktoren beeinflusst werden. Neben Umgebungsgeräuschen und den Untersuchungsbedingungen (z.B. Temperatur) wirken sich natürlich auch Fortleitungs- und sensorische neuronale Hörschäden oder demyelinisierende Erkrankungen auf Form, Amplitude und Latenz des akustisch evozierten Potentials aus. Die Beachtung dessen ist insbesondere, wenn vergleichbare Ergebnisse angestrebt sind, unabdingbar. In der klinischen Anwendung des AEP muss dies natürlich berücksichtigt werden und beschränkt ggf. die Deutung des AEP als Narkosetiefemonitor. Bei der Vorauswahl der Probanden wurde eine genaue Anamnese erhoben und nur Probanden ohne Vorerkrankungen zur Studie zugelassen. Ferner wurden soweit möglich während der Studie Umgebungsgeräusche vermieden.

Technische Analyse AEP

Die visuelle Auswertung und Deutung des AEP erfordert sehr viel Erfahrung und ist sehr zeitaufwendig [39]. Manuell werden hierbei in der horizontalen Achse die Latenzen der Spitzen und Täler (in ms) und in der vertikalen Achse die Amplituden (in μV) vermessen. Mittlerweile wurden jedoch bereits verschiedene computergesteuerte Methoden wie Wavelet- Analyse [58] entwickelt, die die Auswertung des evozierten Potentials automatisieren und somit vereinfachen.

Das AEP wurde in unserer Studie aus 300 Einzel- EEG- Segmenten, sog. EEG- Sweeps, gemittelt. Die Analyse des AEP umfasste zum einen eine

computergesteuerte Basisanalyse von Amplitude, Form und Latenz. Zum anderen wurde das Potential auch mit Hilfe der Wavelet- Transformation analysiert.

Zur Erklärung: Bei der Wavelet- Transformation wird ein Signal durch eine zuvor definierte Menge zueinander „ähnlicher“ Teilsignale angenähert. Das Ergebnis besteht aus Koeffizienten, die den Anteil des jeweiligen Teilsignals am Signal beschreiben. Die Teilsignale sind Varianten eines einzigen Grundsignals, des sog. Mother- Wavelet, die durch Modifikation der Frequenz- und der Zeitinformation entstehen [58]. Analysiert wird somit nicht das Roh- Signal, sondern das Potential wird in den Wavelet- Raum, einen Zeitfrequenzbereich, transformiert (Zeitfrequenzbereich).

Filter

Um vergleichbare Ergebnisse in der Analyse von Amplitude und Frequenz zu erhalten, wurden einheitliche Filter bei der Aufzeichnung verwendet. Die Hoch- und Tiefpassfilter wurden in dieser Studie bei den Grenzfrequenzen 25Hz und 400Hz gesetzt. Die Verwendung der Filter ermöglichte einen interindividuellen Vergleich der Studienergebnisse und die Reproduzierbarkeit der Daten. Bei der Wahl der Software-Filter, ist zu berücksichtigen, dass obere und untere Grenzfrequenzen Latenzzeiten und die Form der Potentialkurve verändern können [18]. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die Verwendung der Filter u.a. auch relevante Information gedämpft oder völlig unsichtbar gemacht wird.

AEP Parameter und Ergebnisse

Die Beobachtung des akustisch evozierten Potentials (AEP) ist eine Form der Überwachung reizevozierter Aktivität während Narkose. Im Besonderen die reizevozierte Antwort mittlerer Latenz (MLAEP) ist in den letzten Jahrzehnten zunehmend in den Blickpunkt der Untersuchung von Narkosetiefe gerückt. Für das Narkotikum Etomidat konnte Thornton 1985 bereits Anästhetikakonzentrations- abhängige Veränderungen der Antwort mittlerer Latenz beschreiben. Die Verlängerungen der Latenzen und Abflachung der Amplituden des MLAEP wurden im linearen Zusammenhang mit der Etomidatkonzentration gesehen [62].

Auch Brunner wies 2002 in einer Studie mit den Sedativa Propofol und Midazolam nach dem Bewusstseinsverlust für die mittleren Latenzen tendenziell gleiche Veränderungen bei verschiedenen Anästhetikakonzentrationen, nach [7]. Das AEP

scheint demnach schließend gut als Indikator zur Überwachung der Narkosetiefe geeignet [60].

Die visuelle Analyse des AEP findet in der Anästhesie seit langem Anwendung, ist aber von Erfahrung und subjektiver Einschätzung des Untersuchers beeinflusst. [43] Verschiedene errechnete Parameter, auf der Grundlage eines automatischen Analyseverfahrens, wurde in unserer Studie auf ihre Tauglichkeit untersucht, konstruierte Narkosetiefestufen zu unterscheiden.

In unserer Studie wurde das Spektrum der Anästhesie mit den Eckpunkten Bewusstseinsverlust und Burst Suppression im EEG definiert und zwei Zwischenstufen orientierend an der benötigten Anästhetikakonzentrationen bei LOC und BSPP konstruiert. Da die Eckpunkte individuell bestimmt wurden, unterschieden sich zwar die dazu benötigten Anästhetikadosierung, jedoch zeigten sich die Probanden klinisch im vergleichbaren Narkosestadium. Die Zwischenstufen (Inter 2 und 1) wurden aus den Konzentrationen lediglich errechnet. Somit wurde angenommen, dass die Probanden zu den Zeitpunkten LOC, BSPP, Inter 1 und 2 im gleichen „Narkosetiefestadium“ waren. Gesucht waren nun Parameter, die diese Narkosetiefestufen zuverlässig unterscheiden.

Eine Vorhersagewahrscheinlichkeit für die errechneten Narkosetiefestufen von über 80% ($P_K > 0,8$) konnte in unserer Studie für den vier der berechneten AEP- Parameter nachgewiesen werden. Diese Parameter eignen sich demnach gut, die in dieser Studie konstruierten Narkosestufen zuverlässig zu beschreiben.

Für den Bewusstseinsverlust konnte für die mittleren Latenzen schon in früheren Studien eine gute Vorhersagewahrscheinlichkeit (P_K nahe 1) nachgewiesen werden [12]. Burst Suppression, der gewählte Endpunkt der Anästhesie für (zu) tiefe Narkose, ist ein EEG- Muster. Ein ebenso gut tiefe Narkose beschreibendes Äquivalent im AEP konnte bislang noch nicht definiert werden. Dass in unseren Ergebnissen für die tiefe Narkose und die Stufen die Parameter, die aus dem AEP errechnet wurden, in der Vorhersagewahrscheinlichkeit den Resultaten der EEG- Parametern unterlegen waren, könnte eine Folge der Wahl dieses EEG- Bezugpunktes sein.

Ergebnisse der Wavelet- Analyse in der Narkosetiefeforschung überzeugten bereits in früheren Studien [24] [22] [26].

6.4. KOMBINATION AUS EEG- UND AEP- PARAMETERN

Das Zielorgan der Anästhetika ist das Gehirn. Mit EEG und AEP ist eine Überwachung der spontanen (EEG) und der reizevozierten (AEP) elektrischen Aktivität über dem Kortex möglich. Sowohl EEG als auch AEP weisen in Latenz und Amplitude bei Anästhesie medikamentös induzierte Veränderungen auf. Das akustisch evozierte Potential wird zur Analyse aus Überlagerung mehrerer EEG-Segmente gemittelt. Beide Monitoringverfahren sind somit eng miteinander verknüpft. Jedoch beleuchten sie unterschiedliche Aspekte der Anästhetikawirkung.

Die Ableitung von EEG- Signalen hat die längste Tradition bei Neuromonitoring. Mit Hilfe des EEG kann die spontane Hirnaktivität über dem Kortex grafisch dargestellt werden. Die Signale beruhen auf elektrischer Aktivität von den Pyramidenzellen der Lamina V. Demnach kann das EEG elektrische Veränderungen der äußersten des Kortex bis zu 2.5 cm Eindringtiefe wiedergeben.

Das AEP ist die elektrische Antwort auf einen akustischen Reiz. Die verschiedenen Abschnitte der Hörbahn sind bei der Verarbeitung des Stimulus involviert. Auf diese Weise sind auch tiefere Hirnregionen an der Generierung des für uns messbaren evozierten Potentials beteiligt [60].

Die Narkose als reversible Funktionshemmung des ZNS ist als multidimensionales Geschehen zu betrachten [51]. Um diese Vielschichtigkeit annähernd zu erfassen, ist die Betrachtung aus unterschiedlichen Blickwinkeln von Vorteil. Die Kombination aus EEG- und AEP- Parametern zur Überwachung der Narkose ist sehr vielversprechend. Durch Einbezug der spontanen und der reizevozierten Antwort wurden in den Parametern sowohl kortikale als auch tiefere Hirnregionen berücksichtigt. In neueren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die Kombination von AEP- und EEG- Parametern das multidimensionale Geschehen Narkose besser erfassen als die alleinige Verwendung eines dieser Monitoringverfahren [65].

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine Kombination von EEG- und AEP- Parametern verwendet werden kann, verschiedene Narkosetiefestufen zu beschreiben. Für das gesamte Spektrum der Anästhesie, von Bewusstsein bis sehr tiefe Narkose, wurde hier ein Kombinationsparameter entwickelt. Die Endpunkte des Spektrums wurden mit Hilfe der Anästhetikakonzentration bei verschiedenen Bewusstseinsstadien definiert. So wurden fünf vergleichbare Narkosetiefestadien bei

individuell verschiedenen Anästhetikakonzentrationen beschrieben, was zunächst eine sehr große zu analysierende Datenmenge ergab.

Jedoch sind auch einige Einschränkungen des Datensatzes in Betracht zu ziehen. Als eine der möglichen Einschränkung muß zum Beispiel die fehlende Randomisierung der Reihenfolge der Narkosetiefestufen gesehen werden. Diese wäre jedoch so in der Praxis nicht durchführbar gewesen. Im Verlauf wurde von Bewusstseinsverlust (LOC) durch Anästhetikaerhöhung Burst Suppression (BSPP) im EEG angestrebt, um das Spektrum zu definieren. In den Stadien der tiefen Narkose wurde eine Larynxmaske eingeführt. Eine Randomisierung der Anästhesiestufen hätte wiederholtes Platzieren und Entfernen der Larynxmaske zur Folge, welche in leichter Narkose nicht toleriert werden würde.

Zum anderen sind Dosierung und Zeit der Medikamentenverabreichung nicht an ein definiertes Protokoll gebunden. Die Anästhetikakonzentrationen wurden zwar langsam titriert, um LOC und BSPP im EEG zu erreichen. Auszuschließen ist aber nicht, dass die Studienergebnisse von der individuellen Medikamenten-Akkumulation beeinflusst sind. Die Anästhetikakonzentration wurde auf jeder Stufe (wach, LOC, BSPP, Inter 2, Inter 1) für 15 Minuten konstant gehalten, um eine Äquilibration und damit annähernd „steady-state“- Bedingungen zu erreichen. Die EEG- und AEP-Parameter wurden aus der letzten Minute jeder der fünf Stufen berechnet.

Eine weitere Einschränkung der Studienergebnisse muss man die Tatsache sehen, dass die einzelnen Narkosetiefestufen auf verschiedene Weise klassifiziert wurden. Der Wachzustand und der Bewusstseinsverlust (LOC) wurden klinisch bestimmt, wohingegen Burst Suppression nur indirekt klinisch definiert wird, vielmehr ein reiner EEG- Endpunkt ist. Dies kann zur Folge haben, dass EEG- Parameter bei der Stufenbestimmung besser abschneiden als AEP- Parameter. Diese Einschränkung nahmen wir v.a. deswegen in Kauf, da BSPP ohne Alternative leicht und gut im klinischen Ablauf zu definieren ist und die Anästhetikakonzentration am Zielorgan Gehirn widerspiegelt. Es ist jedoch zu überlegen, ob Burst Suppression als Bezugspunkt für die Einteilung der Narkosestufen möglicherweise die Anwendung und spätere Interpretation der AEP- Parameter einschränkt

Ziel der Studie war es, einen Kombinationsindex aus AEP- und EEG- Parametern zu bestimmen, der in der Lage ist, fünf verschiedene Narkosetiefestufen des gesamten Spektrums zu abzugrenzen. Bei der Berechnung wurde die Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K verwendet, eine Methode, die sich eignet, die

Fähigkeit der Parameter zu beschreiben, verschiedene Narkosetiefestufen zu unterscheiden.

Drummond definierte 2000 v.a. folgende Kriterien für einen Narkosetiefemonitor [12]: nicht nur der durchschnittliche Indexwert muss sich statistisch für verschiedene Narkosetiefestufen unterscheiden, sondern auch die Messungen am einzelnen Patienten muss die aktuelle Narkosetiefestufe anzeigen. Das Grundprinzip der P_K -Wert- Berechnung basiert auf dem Vergleich des entsprechenden Indexwertes mit dem Klinischen Bewusstseinszustand des Patienten. Ein P_K - Wert von „0“ sagt aus, dass der Indexwert genau das Gegenteil des klinischen Status beschreibt, z.B. der Wachzustand wird als tiefe Narkose erkannt. Ein P_K von „1“ bedeutet eine richtige Zuordnung des Index zum Patientenstatus. Bei einem P_K von „0,5“ kommt das Ergebnis einem Zufallsergebnis gleich, vergleichbar mit dem Werfen einer Münze.

Der P_K - Wert des neuen Kombinations- Index hier ist sehr hoch ($P_K=0,94$), aber muß mit Vorsicht betrachtet werden. Der Index wurde mit den Daten dieser Studie entwickelt und auf die Daten trainiert. Die Ergebnisse bei den hier untersuchten verschiedenen Narkosetiefestufen sind vielversprechend. Der hier entwickelte EEG-AEP- Index muss nun prospektiv und unter verschiedenen Narkoseverfahren getestet werden.

Umgebungsgeräusche können sich, wie bereits oben beschrieben, auf das aufgezeichnete EEG- Signal störend auswirken. Die akustische Stimulation geschieht während der Studie zeitsynchron mit der EEG- Aufzeichnung. Das EEG- Signal ist somit während der gesamten Untersuchung unter Einfluss von Klickgeräuschen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Klickstimulation auf die gemessene elektrische Spontanaktivität auswirkt. Die ermittelten Parameter könnten aber dennoch eine hohe Vorhersagewahrscheinlichkeit vorweisen. In dieser Studie erzielten für die einzelnen Narkosetiefestufen die EEG- Parameter unter der Klickstimulation interessanterweise bessere Werte als EEG- Parameter aus Studien ohne akustischen Dauerreiz.

Der hier verwendete Kombinationsindex, eine Kombination aus 2 EEG- und 2 AEP- Parametern, beschreibt zuverlässig nicht nur die für diese Studie definierten Eckpunkte LOC und BSPP, sondern auch die Zwischenstufen Inter 2 und Inter 1. Der P_K - Wert des Index liegt über dem der EEG- und AEP- Einzelparameter. Weiterführende Studien sind nun nötig, den hier entwickelten Index unter verschiedenen Narkoseregimen und Medikamentenkombinationen zu testen.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Intraoperative Wachheit während Allgemeinanästhesie kann traumatische Folgen für den Patienten haben, bis hin zu post-traumatischen Belastungsstörungen. Um ausreichende Narkosetiefe für den Patienten zu gewährleisten, wäre es wünschenswert, die anästhetische Wirkung von Medikamenten am primären Zielorgan der Narkose –dem Gehirn– beurteilen zu können. Das Elektroenzephalogramm (EEG) misst elektrische Potentialschwankungen der Hirnrinde, dem Kortex. Diese spontanen elektrischen Potentiale und Änderungen der messbaren elektrischen Aktivität werden zunehmend verwendet, Narkosetiefe zu quantifizieren. Eine Möglichkeit auch reizevozierte Hirnaktivität zu beurteilen, ist die Analyse akustisch evozierter Potentiale (AEP). In der vorliegenden Studie werden ausgewählte EEG- und AEP- Parameter daraufhin analysiert, ob sie verschiedene Stufen der Narkosetiefe von Bewusstseinsverlust bis tiefe Narkose identifizieren können.

Die Studie wurde an 15 nicht prämedizierten Probanden durchgeführt. An zwei verschiedenen Tagen erhielten sie Propofol (target controlled infusion) oder Sevofluran Mono-Anästhesie. In Ergänzung des Narkose- Monitorings wurden EEG und AEP kontinuierlich aufgezeichnet (Elektroden: AT1, M2, Fpz (Referenz), F7 (Erde); binaurale Klickstimulation: 70 dB, 8.3291 Hz, 10% Varianz des Inter-Stimulus Intervalls

Die Messzeitpunkte wurden folgendermaßen gewählt:

1. Wachzustand (Augen geschlossen und entspannt)
2. Bewusstseinsverlust (LOC) (Konzentration 1)
3. Burst Suppression (BSPP) im EEG (Konzentration 4)
4. Zwischenstufen Inter 2 und Inter 1: Die Differenz von Konzentration 1 und Konzentration 4 wurde in drei gleichmäßige Intervalle unterteilt: Hierdurch erhält man Konzentration 3 und Konzentration 2 bzw. Inter 2 und Inter 1.

Bei jeder ermittelten Konzentrationsstufe (LOC, BSPP, Inter 2, Inter 1) wurde die Medikamentenkonzentration über 15 Minuten konstant gehalten. 10-sekündige EEG-Abschnitte aus der letzten Minute jeder Stufe wurden analysiert (n=29; 15 Propofol, 14 Sevofluran) und EEG- Parameter daraus errechnet. Daten, bei denen BSPP auch noch in Inter 2 oder 1 zu finden war oder die Konzentration bei Bewusstseinsverlust (LOC) signifikant von der Konzentration bei Wiedererlangen des Bewusstseins

(„Return of Consciousness“, ROC) abweicht wurden von der Analyse ausgeschlossen. Dies ergab 20 Narkosen zu analysieren (10 Propofol, 10 Sevofluran). Mittels P_K -Analyse wurde für die EEG-Parameter die Vorhersagewahrscheinlichkeit bestimmt, Narkosetiefe-Stufen zu unterscheiden.

Aus der letzten Minute jeder Konzentrationsstufe wurden 300 EEG-Segmente gemittelt und ebenfalls akustisch evozierte Potentiale (AEP) analysiert. Aus diesen AEPs wurden erneut Parameter berechnet und die Vorhersagewahrscheinlichkeit (P_K) dieser Parameter zur Unterscheidung der Narkosetiefe-Stufen bestimmt.

Im Anschluss an die Auswertung der EEG- und AEP-Parameter, wurde aus 2 EEG- und 2 AEP-Parametern mit Hilfe der Fuzzy-Interferenz ein Kombinationsindex generiert und auf dessen Fähigkeit untersucht, ebenfalls diese fünf Narkosetiefestufen zuverlässig zu beschreiben.

Bei den EEG-Parametern zeigen Folgende einen P_K -Wert $>0,8$: (1) die Approximate Entropie, (2) die Morphologie, (3) die maximale absolute Amplitude, (4) WSMF.

Bei der Analyse der AEP-Parameter, zeigten (1) die maximale Amplitude aus Detail-Level 3 (D3), (2) der Energieparameter aus D3 und (3) die Morphologie eine Vorhersagewahrscheinlichkeit von $P_K > 0,81$.

Aus den EEG-Parametern Approximate Entropie und WSMF und den AEP-Parametern Maximale Amplitude aus D3 und Varianz der 2. Ableitung aus D4 wurde unter Verwendung der Fuzzy-Interferenz ein Kombinationsindikator entwickelt. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit des Indikators für die fünf konstruierten Narkosetiefestufen beträgt $P_K=0,94$.

Vier der hier vorgestellten EEG-Parameter und drei AEP-Parameter zeigen eine hohe Vorhersagewahrscheinlichkeit ($p_K > 0,81$) und eignen sich demnach gut, diese Narkosetiefestufen voneinander abzugrenzen. Eine Kombination aus zwei EEG- und zwei AEP-Parametern, die mit Hilfe der Fuzzy-Interferenz entwickelt wurde, angewandt auf diese Studie, weist eine signifikant höhere Vorhersagewahrscheinlichkeit vor als die Einzelparameter ($P_K=0,94$) und scheint demzufolge ein zuverlässiger Indikator zu sein. Da der Indikator aber auf die Daten dieser Studie trainiert wurde, sind weiterführende Studien nötig, um diesen sehr guten P_K -Wert zu bestätigen.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Antognini, J. F. and K. Schwartz (1993). Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. Anesthesiology 79(6): 1244-9.
- [2] Bandt, C. and B. Pompe (2002). Permutation entropy: a natural complexity measure for time series. Phys Rev Lett 88(17): 174102.
- [3] Bruhn, J., T. W. Bouillon, A. Hoeft, S. L. Shafer (2002). Artifact robustness, inter- and intraindividual baseline stability, and rational EEG parameter selection. Anesthesiology 96(1): 54-9.
- [4] Bruhn, J., L. E. Lehmann, H. Ropcke, T. W. Bouillon, A. Hoeft (2001). Shannon entropy applied to the measurement of the electroencephalographic effects of desflurane. Anesthesiology 95(1): 30-5.
- [5] Bruhn, J., H. Ropcke, A. Hoeft (2000). Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. Anesthesiology 92(3): 715-26.
- [6] Bruhn, J., H. Ropcke, B. Rehberg, T. Bouillon, A. Hoeft (2000). Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect. Anesthesiology 93(4): 981-5.
- [7] Brunner, M. D., M. R. Nel, R. Fernandes, C. Thornton and D. E. F. Newton (2002). Auditory evoked response during propofol anaesthesia after pre-induction with midazolam. Br J Anaesth 89(2): 325-7.
- [8] Dressler O., Schäpers G., Stockmanns G., Nahm W., Kochs E. F. (2000). Online- und Offline-Testplattform zur Entwicklung und Optimierung von Monitoringverfahren. Biomedizinische Technik 45 (Erg.1): 176-177.

- [9] Dressler O., Schneider G., Stockmanns G., Kochs E. (2002). Approximate Entropie von Narkose- EEG: Kompromiss zwischen Rechnerzeit und klinischer Aussagekraft. Biomed Tech (Berl) 47 Suppl 1 Pt 2: 570-2.
- [10] Dressler O., Schneider G., Stockmanns G., Kochs E. F. (2003). Detection of Awareness: Performance of EEG Parameters. MAACC Abstracts: A-325.
- [11] Dressler O., Schneider G., Stockmanns G. Kochs E. F. (2004). Awareness and the EEG power spectrum: analysis of frequencies. Br J Anaesth 93(6): 806-9.
- [12] Drummond, J. C. (2000). Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall. Anesthesiology 93(3): 876-82.
- [13] Dutton, R. C., W. D. Smith, N. T. Smith (1995). Wakeful response to command indicates memory potential during emergence from general anesthesia. J Clin Monit 11(1): 35-40.
- [14] Eger, E. I., 2nd, L. J. Saidman, B. Brandstater (1965). Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. Anesthesiology 26(6): 756-63.
- [15] Guedel, A. E. (1920). Third stage of anesthesia: a sub-classification regarding the significance of the position and movements of the eyeball. American Journal of Surgery.
- [16] Jordan, C., C. Weller, C. Thornton, D. E. F. Newton (1995). Monitoring evoked potentials during surgery to assess the level of anaesthesia. J Med Eng Technol 19(2-3): 77-9.
- [17] Jordan D, Stockmanns G, Kochs E F, Schneider G (2007). Median Frequency Revisited: An Approach to Improve a Classic Spectral Electroencephalographic Parameter for the Separation of Consciousness from Unconsciousness. Anesthesiology 2007; 107:397-405

[18] Jörg, J., Hielscher, H. (1997). Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis. 4.Auflage Springer-Verlag, Berlin

[19] Kalkman, C. J. and J. C. Drummond (2002). Monitors of depth of anesthesia, quo vadis? Anesthesiology 96(4): 784-7.

[20] Kaplan, D. T., M. I. Furman, S. M. Pincus, S. M. Ryan, L. A. Lipsitz, A. L. Goldberger (1991). Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. Biophys J 59(4): 945-9.

[21] Kaufmann, A., Gupta, M.M., 1985. Introduction to Fuzzy Arithmetic. V.N. Reinhold

[22] Kochs, E., C. J. Kalkman, C. Thornton, D. Newton, P. Bischoff, H. Kuppe, J. Abke, E. Konecny, W. Nahm, G. Stockmanns (1999). Middle latency auditory evoked responses and electroencephalographic derived variables do not predict movement to noxious stimulation during 1 minimum alveolar anesthetic concentration isoflurane/nitrous oxide anesthesia. Anesth Analg 88(6): 1412-7.

[23] Kochs, E. and G. Schneider (2001). Kann die Narkosetiefe gemessen werden? Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 36(11): 661-3.

[24] Kochs, E., G. Stockmanns, C. Thornton, W. Nahm, C. J. Kalkman (2001). Wavelet analysis of middle latency auditory evoked responses: calculation of an index for detection of awareness during propofol administration. Anesthesiology 95(5): 1141-50.

[25] Kugler, J. (1981). Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis. Stuttgart, Thieme, 3. Auflage: 35-61.

[26] Kurita, T., M. Doi, T. Kato, H. Sano, S. Sato, H. Mantzaridis, G. N. Kenny (2001). Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and

movement in response to skin incision during sevoflurane anesthesia. Anesthesiology 95(2): 364-70.

[27] Litscher, G. (1998). Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin. Wissenschaftliche Verlagsabteilung Abbott GmbH.

[28] Loomis, A. L., E. N. Harvey, G. A. Hobart (1936). Brain potentials during hypnosis. Science 83: 239.

[29] Moerman, N., B. Bonke, J. Oosting (1993). Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings. Anesthesiology 79(3): 454-64.

[30] Newton, D. E., C. Thornton, P. Creagh-Barry, C. J. Dore (1989). Early cortical auditory evoked response in anaesthesia: comparison of the effects of nitrous oxide and isoflurane. Br J Anaesth 62(1): 61-5.

[31] Newton, D. E., C. Thornton, K. M. Konieczko, C. Jordan, N. R. Webster, N. P. Luff, C. D. Frith, C. J. Dore (1992). Auditory evoked response and awareness: a study in volunteers at sub-MAC concentrations of isoflurane. Br J Anaesth 69(2): 122-9.

[32] Nordberg, A. and G. Wahlstrom (1984). Different interactions of steric isomers of hexobarbital to muscarinic agonist and antagonist binding sites in brain. Brain Res 310(1): 189-92.

[33] Pilge, S., R. Zanner, G. Schneider, J. Blum, M. Kreuzer, E. F. Kochs (2006). Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and narcotrend indices. Anesthesiology 104(3): 488-94.

[34] Pincus, S. M. (1991). Approximate entropy as a measure of system complexity. Proc Natl Acad Sci U S A 88(6): 2297-301.

[35] Rampil, I. J., P. Mason, H. Singh (1993). Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. Anesthesiology 78(4): 707-12.

[36] Sandin, R. H., G. Enlund, P. Samuelsson, C. Lennmarken (2000). Awareness during anaesthesia: a prospective case study. Lancet 355(9205): 707-11.

[37] Schmidt, G. N., P. Bischoff, T. Standl, A. Hellstern, O. Teuber, E. J. Schulte (2004). Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanil anesthesia. Anesthesiology 101(6): 1283-90.

[38] Schmidt-Thews (1995). Physiologie des Menschen. Springer-Verlag. Berlin

[39] Schneider, G. (2003). Intraoperative Wachheit. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 38(2): 75-84.

[40] Schneider, G., A. W. Gelb, B. Schmeller, R. Tschakert, E. Kochs (2003). Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices--bispectral index and patient state index. Br J Anaesth 91(3): 329-35.

[41] Schneider, G., Y. Grineisen, B. K. Heindl, E. F. Kochs (2002). Burst-Suppression-MAC and Burst-Suppression-CP50 as a Measure of Anesthetic Effect: Comparison of Sevoflurane and Propofol. MAACC Abstracts: A-312.

[42] Schneider, G., R. Hollweck, M. Ningler, G. Stockmanns, E. Kochs (2005). Detection of consciousness by electroencephalogram and auditory evoked potentials. Anesthesiology 103(5): 934-43.

[43] Schneider, G., E. F. Kochs, H. Arenbeck, M. Galliant, G. Stockmanns (2004). Signal verification of middle latency auditory evoked potentials by automated detection of the brainstem response. Anesthesiology 101(2): 321-6.

[44] Schneider, G., E. F. Kochs, B. Horn, M. Kreuzer, M. Ningler (2004). Narcotrend does not adequately detect the transition between awareness and unconsciousness in surgical patients. Anesthesiology 101(5): 1105-11.

[45] Schneider, G. and P. S. Sebel (1997). Monitoring depth of anaesthesia. Eur J Anaesthesiol Suppl 15: 21-8.

[46] Schwarz GuL, G. (1998). Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin. Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin. G. Litscher. Wiesbaden, Wissenschaftliche Verlagsabteilung Abbott GmbH.

[47] Schwender, D., A. Kaiser, S. Klasing, K. Peter, E. Poppel (1994). Midlatency auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery. Anesthesiology 80(3): 493-501.

[48] Schwender, D., H. Kunze-Kronawitter, P. Dietrich, S. Klasing, H. Forst, C. Madler (1998). Conscious awareness during general anaesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions. Br J Anaesth 80(2): 133-9.

[49] Schwilden, H. (1994). Neuropharmacology of Anesthetics. Curr Opin Anesthesiol: 326-9.

[50] Schwilden, H., E. Kochs, M. Daunderer, Ch. Jeleazcov, B. Scheller, G. Schneider, J. Schüttler, D. Schwender, G. Stockmanns, E. Pöppel (2005). Concurrent recording of AEP, SSEP and EEG parameters during anaesthesia: a factor analysis. Br J Anaesth 95(2): 197-206.

[51] Schwilden, H. and J. Schuttler (1999). Depth of anesthesia: the value of surrogates to measure an unobservable state. Acta Anaesthesiol Belg 50(4): 177-82.

[52] Sebel, P. S. (1997). Awareness during general anesthesia. Can J Anaesth 44(5 Pt 2): R124-30.

[53] Sebel, P. S. (2001). Can we monitor depth of anesthesia? Anesthesia Analgesia 92(Suppl): 94-98.

- [54] Sleigh, J. W. and J. Donovan (1999). Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. Br J Anaesth 82(5): 666-71.
- [55] Sleigh, J. W., D. A. Steyn-Ross, Moira-Steyn-Ross (1998). The First Time Derivative of the EEG: A Possible Proxy for the Order- Parameter for the Cerebral Cortex. Complexity International II. ISSN 1320-0682. Volume 06
- [56] Smith, C., A. I. McEwan, R. Jhaveri, M. Wilkinson, D. Goodman, L. R. Smith, P. S. Glass (1994). The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. Anesthesiology 81(4): 820-8; discussion 26A.
- [57] Smith, W. D., R. C. Dutton, N. T. Smith (1996). Measuring the performance of anesthetic depth indicators. Anesthesiology 84(1): 38-51.
- [58] Stockmanns, G., W. Nahm, J. Petersen (1997). Wavelet- Analyse von akustisch evozierten Potentialen während wiederholter Propofol- Sedierung. Biomed Tech (Berl) 42 Suppl: 373-4.
- [59] Stockmanns, G., M. Ningler, A. Omerovic, E. F. Kochs, G. Schneider (2007). NeuMonD: ein Hilfsmittel bei der Entwicklung eines neuen Indikators für Anästhetikawirkung. Biomed Tech (Berl) 52(1): 96-101.
- [60] Thornton, C. (1991). Evoked potentials in anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 8(2): 89-107.
- [61] Thornton, C., D. M. Catley, C. Jordan, J. R. Lehane, D. Royston, J. G. Jones (1983). Enflurane anaesthesia causes graded changes in the brainstem and early cortical auditory evoked response in man. Br J Anaesth 55(6): 479-86.
- [62] Thornton, C., C. P. Heneghan, M. F. James, J. G. Jones (1985). Effect of etomidate on the auditory evoked response in man. Br J Anaesth 57(6): 554-61.

[63] Thornton, C. and R. M. Sharpe (1998). Evoked responses in anaesthesia. Br J Anaesth 81(5): 771-81.

[64] Tooley, M. A., G. L. Greenslade, C. Prys-Roberts (1996). Concentration-related effects of propofol on the auditory evoked response. Br J Anaesth 77(6): 720-6.

[65] Tooley, M. A., C. L. Stapleton, G. L. Greenslade, C. Prys-Roberts (2004). Mid-latency auditory evoked response during propofol and alfentanil anaesthesia. Br J Anaesth 92(1): 25-32.

[66] Viertiö-Oja, H., M. Paloheimo, P. Talja, H. Tolvanen-Laakso, A. Yli-Hankala (2001). Spectral Entropy of the EEG Signal Provides Early Indication of Emergence from Unconsciousness. MAACC Abstracts: A-560.

[67] Wahlstrom, G. (1978). Increased penetration of barbital through the bloodbrain barrier in the rat after pretreatment with probenecid. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 43(4): 260-5.

[68] Wahlstrom, G. and L. Norberg (1984). A comparative investigation in the rat of the anesthetic effects of the isomers of two barbiturates. Brain Res 310(2): 261-7.

[69] Zanner, R., G. Schneider, E. F. Kochs (2006). Falsely increased bispectral index values caused by the use of a forced-air-warming device. Eur J Anaesthesiol 23(7): 618-9.

9. ANHANG

Tabelle 6: EEG- Parameter gesamt

| Parameter | P _K - Wert |
|--|-----------------------|
| Approximate Entropie 0-30 Hz | 0,87793427 |
| WSMF 0-49 Hz | 0,80477118 |
| Lempl Ziv 2-30 Hz A1 | 0,76876239 |
| WSMF 2-30 | 0,76264856 |
| Lempl Ziv 2-30 Hz | 0,7578298 |
| Relative Power 21-30 Hz | 0,74610592 |
| Approximate Entropie 0-30 Hz A1 | 0,7357689 |
| WSMF 2-30 Hz A1 | 0,73237043 |
| WSMF 0-49 Hz | 0,7127556 |
| WSMF 0-49 Hz A1 | 0,66978193 |
| Permutations-Entropie 0-30Hz A1 | 0,66864911 |
| Quotient zwischen zwei Signalleistungen (20-30Hz; 6-12Hz) | 0,65505523 |
| Spektrale Entropie 0-30Hz mit Suppression-Parameter | 0,63551402 |
| Spektrale Entropie | 0,63551402 |
| Spektrale Entropie 0-30 Hz ohne Suppression-Parameter | 0,61570919 |
| WSMF | 0,59915612 |
| WSMF 8-30 Hz a A1 | 0,586661 |
| WSMF 8-49 Hz a A1 | 0,56088927 |
| WSMF_A1 | 0,55508355 |
| Crest Faktor | 0,53809119 |
| CrDim 8-20 Hz A1 | 0,52364769 |
| 2. Ableitung Mittlere Absolute Amplitude | 0,5193996 |
| Absolute Power 21-30 Hz | 0,51656754 |
| Spektrale Entropie A1 | 0,51146984 |
| 2. Ableitung RMS | 0,5046729 |
| 2.Ableitung Standardabweichung | 0,5046729 |
| 2.Ableitung Varianz | 0,5046729 |
| 1.Ableitung Mode-Parameter | 0,5 |
| 2.Ableitung Mode-Parameter | 0,5 |
| Mode-Parameter | 0,5 |
| Normierte Kurtosis | 0,49136222 |
| Morphologie | 0,49107901 |
| Skalierungskoeffizient 11-30 Hz A1 | 0,48428207 |
| 1. Ableitung Mittlere Absolute Amplitude | 0,4806004 |
| 2. Ableitung Absolute Maximale Amplitude | 0,46700651 |
| Shannon Entropie 0-30 Hz mit Suppression-Parameter | 0,4664401 |
| First Time Derivative Order Proxy 0-30Hz mit Suppression-Parameter | 0,46360804 |
| 1.Ableitung RMS | 0,46360804 |
| 1.Ableitung Standardabweichung | 0,46360804 |
| 1.Ableitung Varianz | 0,46360804 |
| First Time Derivative Order Proxy | 0,46360804 |
| Skalierungskoeffizient 11-26 Hz A1 | 0,45766072 |
| Form Faktor | 0,4372699 |
| Shannon Entropie 0-30 Hz ohne Suppression-Parameter | 0,43167803 |
| 1. Ableitung Absolute Maximale Amplitude | 0,42877372 |
| Morphologie 0-30 Hz ohne Suppparameter | 0,4222655 |
| Schiefe | 0,42169357 |

| | |
|--|------------|
| First Time Derivative Order Proxy 0-30 Hz ohne Suppression-Parameter | 0,39824732 |
| 1. Ableitung Crest Faktor | 0,39620504 |
| Suppression Ratio | 0,38165188 |
| Normierte Schiefe | 0,37666383 |
| Skalierungskoeffizient 7-30 Hz | 0,35721562 |
| 2. Ableitung Crest Faktor | 0,33701501 |
| Absolute Maximale Amplitude | 0,30642877 |
| 1. Ableitung Form Faktor | 0,29679977 |
| Shannon Entropie | 0,29198527 |
| Durchschnitt Absoluter Mittelwert | 0,28150666 |
| Kurtosis | 0,27952421 |
| 2. Ableitung Form Faktor | 0,27924101 |
| RMS | 0,27272727 |
| Standardabweichung | 0,27272727 |
| Varianz | 0,27272727 |

Tabelle 7: AEP- Parameter gesamt

| Parameter | P _K - Wert |
|--|-----------------------|
| D3 Maximale Absolute Amplitude 24-120 ms | 0,85033259 |
| D3 Energieparameter 31-131 ms | 0,83786031 |
| Morphologie 24-100 ms | 0,83481153 |
| Maximale Absolute Amplitude 24-100 ms | 0,83176275 |
| D4 Koeffizient 2.Ableitung Varianz | 0,81014412 |
| D4 Energieparameter 39-164 ms | 0,79240576 |
| D4 Koeffizient Maximale Amplitude 2 minus Minimale Amplitude 1 | 0,77993348 |
| D4 Koeffizient Lokal Maximale 2 Amplitude | 0,77660754 |
| D4 Energieparameter | 0,77272727 |
| D4 Koeffizient Maximale Amplitude 2 minus Minimale Amplitude 2 | 0,76662971 |
| D1 24-120 ms Maximale Absolute Amplitude | 0,75914634 |
| D3 Energieparameter | 0,74002217 |
| D4 Parameter 47 | 0,73198448 |
| D4 Koeffizient Maximale Amplitude 1 minus Minimale Amplitude 1 | 0,73004435 |
| D4 Parameter 48 | 0,71812639 |
| D4 Koeffizient Maximale Amplitude 3 minus Minimale Amplitude 2 | 0,71701774 |
| D4 Parameter 46 | 0,71590909 |
| D5 Koeffizient Maximale Amplitude 1 minus Minimale Amplitude 1 | 0,71452328 |
| D5 Koeffizient Maximale Amplitude 2 minus Minimale Amplitude 1 | 0,71119734 |
| D5 Koeffizient Local Max. 2 Amplitude | 0,69484479 |
| D5 Koeffizient Local Max. 1 Amplitude | 0,68652993 |
| D4 Koeffizient Local Max. 1 Amplitude | 0,672949 |
| D5 Koeffizient Maximale Amplitude 2 minus Minimale Amplitude 2 | 0,67267184 |
| D4 Koeffizient Local Max. 3 Amplitude | 0,65742794 |
| D4 Koeffizient Maximale Amplitude 3 minus Minimale Amplitude 3 | 0,62555432 |
| D4 Koeffizient Local Max. 1 Latenz | 0,61890244 |
| D5 Koeffizient Maximale Amplitude 3 minus Minimale Amplitude 2 | 0,61585366 |
| D4 Parameter 66 | 0,61225055 |
| D4 Koeffizient Local Min. 1 Latenz | 0,61017184 |
| D5 Koeffizient Maximale Amplitude 3 minus Minimale Amplitude 3 | 0,60698448 |
| D5 Koeffizient Local Max.3 Amplitude | 0,60559867 |
| D5 Koeffizient Maximale Amplitude 4 minus Minimale Amplitude 3 | 0,59866962 |
| D3 Parameter 32 | 0,57455654 |
| D5 Koeffizient Local Max.4 Amplitude | 0,57261641 |
| D5 Koeffizient Maximale Amplitude 4 minus Minimale Amplitude 4 | 0,56707317 |
| D3 Parameter 136 | 0,56707317 |
| D5 Koeffizient Local Max.1 Latenz | 0,5625 |
| D5 Koeffizient Minimale Latenz 4 minus Maximale Latenz 4 | 0,53866408 |
| D5 Koeffizient Maximale Latenz 4 minus Minimale Latenz 3 | 0,5385255 |
| D5 Koeffizient Local Min.4 Latenz | 0,53641584 |
| D5 Koeffizient Local Min.1 Latenz | 0,53506098 |
| D4 Koeffizient Local Max.2 Latenz | 0,53367517 |
| D4 Koeffizient Minimale Latenz 1 minus Maximale Latenz 1 | 0,53118071 |
| D4 Parameter 80 | 0,52402235 |
| D5 Koeffizient Local Max.4 Latenz | 0,52355876 |
| D5 Koeffizient Local Max.2 Latenz | 0,52342018 |
| D5 Koeffizient Minimale Latenz 3 minus Maximale Latenz 3 | 0,51094789 |
| D5 Koeffizient Local Min.2 Latenz | 0,50679047 |
| D5 Koeffizient Local Min.3 Latenz | 0,50221729 |
| D5 Koeffizient Local Max.3 Latenz | 0,50194013 |
| D4 Koeffizient Local Min.2 Latenz | 0,4993071 |
| D5 Koeffizient Maximale Latenz 3 minus Minimale Latenz 2 | 0,49016075 |
| D4 Parameter 64 | 0,48281596 |

| | |
|--|------------|
| D5 Koeffizient Minimale Latenz 2 minus Maximale Latenz 2 | 0,48004435 |
| D3 Parameter 88 | 0,47821229 |
| D3 Parameter 40 | 0,4731153 |
| D4 Koeffizient Local Max.3 Latenz | 0,47145233 |
| D4 Parameter 96 | 0,47034368 |
| D4 Koeffizient Maximale Latenz 2 minus Minimale Latenz 1 | 0,46480044 |
| D5 Koeffizient Maximale Latenz 2 minus Minimale Latenz 1 | 0,46092018 |
| D5 Koeffizient Local Min.4 Amplitude | 0,45509978 |
| D4 Koeffizient Minimale Latenz 2 minus Maximale Latenz 2 | 0,44526053 |
| D4 Koeffizient Local Min.3 Latenz | 0,44221175 |
| D4 Koeffizient Local Min.3 Amplitude | 0,422949 |
| D3 Parameter 24 | 0,42045455 |
| D4 Koeffizient Maximale Latenz 3 minus Minimale Latenz 2 | 0,41685144 |
| D5 Koeffizient Minimale Latenz 1 minus Maximale Latenz 1 | 0,41546563 |
| D4 Koeffizient Minimale Latenz 3 minus Maximale Latenz 3 | 0,41380266 |
| D5 Koeffizient Local Min.3 Amplitude | 0,39855876 |
| D5 Koeffizient Local Min.2 Amplitude | 0,37195122 |
| D3 Parameter 34 | 0,33259424 |
| D3 Parameter 39 | 0,32233925 |
| D3 Parameter 35 | 0,29988914 |
| D4 Parameter 55 | 0,28991131 |
| D5 Koeffizient Local Min.1 Amplitude | 0,28076497 |
| D4 Koeffizient Local Min.2 Amplitude | 0,26884701 |
| D4 Koeffizient Local Min.1 Amplitude | 0,26330377 |
| D3 Parameter 36 | 0,25665188 |
| D4 Parameter 56 | 0,24944568 |
| D3 Parameter 38 | 0,24944568 |
| D4 Parameter 57 | 0,23752772 |
| D4 Parameter 58 | 0,23725055 |
| D3 Parameter 37 | 0,23641907 |

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Eberhard Kochs, dass ich die vorliegende Arbeit in seiner Abteilung durchführen konnte.

Herrn Priv.- Doz. Dr. Gerhard Schneider danke ich für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Bei Herrn Dr. rer. nat. Michael Ningler und Herrn Dipl. Ing. Andreas Hock möchte ich mich für ihr unermüdliches Engagement bei der Auswertung der Daten sowie Diskussion und Bewertung der Ergebnisse bedanken.

Mein Dank gilt Frau Dr. Sybille Jochum, die mich maßgeblich bei der Analyse der Daten unterstützt hat.

Ebenfalls gilt mein Dank Herrn Dipl. Ing. Matthias Kreuzer und Herrn Dipl. Math. Denis Jordan, die für viele ungelöste Fragen bezüglich der EEG- und AEP-Parameter immer ein offenes Ohr hatten.