



Klinik für Anesthesiologie des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Eberhard Kochs)

**Einfluss des Klick-Stimulus auf das EEG;
Analyse anhand ausgewählter Parameter**

Anna Camilla Alexandrine Paukner

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Ernst J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. Gerhard Schneider
2. Univ.-Prof. Dr. Herbert Deppe

Die Dissertation wurde am 14.08.2015 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 15.06.2016 angenommen.

Für Kilian

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung.....	1
1.1 Neuromuskuläre Blockade.....	1
1.2 Awareness	2
1.3 Monitoringsysteme	3
1.4 Das AEP	4
1.5 Der Klick-Stimulus	5
2. Fragestellung	7
3. Probanden und Methoden.....	8
3.1 Probanden.....	8
3.1.1 Einschlusskriterien.....	8
3.1.2 Ausschlusskriterien.....	9
3.2 Durchgeführte operative Eingriffe	9
3.3 Anästhesie	9
3.3.1 Angewendete Anästhesieverfahren	9
3.3.2 Eingesetzte Anästhetika	11
3.4 Studiendesign	13
3.4.1 Grundlegendes Studiendesign	13
3.4.2 Studiendesign bezogen auf die Fragestellung.....	14
3.5 Versuchsaufbau und Messparameter	15
3.6 Ethikantrag.....	18
4. Auswertung	18
4.1 Analyse: Verfahren und Methode.....	18
4.1.1 Basisanalyse	19
4.1.2 Statistische Analyse	19
4.1.3 Spektralanalyse	19
4.1.4 Komplexität und Entropie (nichtlineare Parameter)	23
4.2 Statistische Auswertung.....	27
4.2.1 P-Wert	27
4.2.2 Konfidenzintervalle	28
5. Ergebnisse.....	29
5.1 Vom Klick-Stimulus unbeeinflusste Parameter	29
5.2 Durch den Klick-Stimulus beeinflusste Parameter.....	31
5.2.1 Änderung in zwei Narkosephasen	31
5.2.2 Änderung in drei Narkosephasen.....	32
5.3 Phasenanalyse	32
5.4 Vergleich linearer und nichtlinearer Parameter.....	33
5.4.1 Einfluss auf nichtlineare Parameter.....	33
5.4.2 Einfluss auf Spektralparameter.....	34
6. Diskussion	34
6.1 Analyse der einzelnen Frequenzbänder	34
6.1.1 Analyse der Leistungen der einzelnen Frequenzen	34
6.1.2 Analyse der Gesamtleistung anhand der WSMF	36
6.1.3 Analyse der Frequenzbereiche der nichtlinearen Parameter	37
6.2 Zunehmende Bedeutung nichtlinearer Zeitreihenanalysen	38

6.3 Einfluss myogener Aktivitäten auf das AEP	40
6.3.1 Postaurikularis Reflex	41
6.3.2 Problematik bei der Ableitung des AEP/Einfluss des PAR auf das AEP	43
6.3.3 Einfluss des PAR auf das EEG	44
6.4 Das Klickgeräusch als Weckreiz	46
6.4.1 Formen des Arousals	46
6.4.2 Auslösende Faktoren	47
6.4.3 Analyse der Narkosephasen auf Anzeichen für Arousal.....	47
7. Zusammenfassung	50
8. Literaturverzeichnis	53
9. Anhang.....	62
10. Abbildungsverzeichnis.....	64
11. Tabellenverzeichnis	65
12. Lebenslauf	66

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. E. Kochs, Direktor der Klinik für Anästhesiologie am Klinikum rechts der Isar der TU München, der mir die Durchführung der Arbeit an seiner Klinik ermöglichte.

Herrn Prof. Dr. Gerhard Schneider, der meine Betreuung hervorragend übernommen hat und mir damit ermöglichte meine Dissertation weiter fortzuführen. Ohne ihn wäre die Fertigstellung nicht möglich gewesen und ich danke ihm, dass er sich trotz weiter Distanz stets Zeit für mich genommen hat und mich fachlich mit seinen Ratschlägen unterstützt hat.

Herrn Dr. Denis Jordan, für die tatkräftige Unterstützung gerade am Anfang der Dissertation. Er stand mir stets geduldig bei sämtlichen mathematischen Fragen zur Seite und hatte auch sonst immer ein offenes Ohr für meine Anliegen.

Meinem lieben Opa und meiner Mutter, für die finanzielle Unterstützung während des Studiums.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AEP	akustisch evoziertes Potential
ApEn	Approximate Entropie
ASA	American Society Of Anesthesiologists, Klassifizierungssystem
BAEP	brainstem auditory evoked potential
BERA	brainstem evoked response audiometry
CNA	Cerebrales Narkosemonitoring am Arbeitsplatz
CorDim	Correlation Dimension
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
i.v.	intravenös
LLAEP	late latency auditory evoked potential
LZc	Lempel Ziv Complexity
MAC-Wert	minimale alveoläre Konzentration
MF	Medianfrequenz
MLAEP	midlatency auditory evoked potential
ms	Millisekunde
PAR	Postaurikulärer Reflex
PeEn	Permutationsentropie
SEF	Spektrale Eckfrequenz
SEn	Spektralentropie
Tab.	Tabelle
TCI	target controlled infusion
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
WSMF	Weighted spectral median frequency
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

Seit Entwicklung der Anästhesie ist ihre Steuerbarkeit bzw. die Messung ihrer „Tiefe“ ein zentrales Thema. Zum einen aus medizinischer Hinsicht, da starke hämodynamische Reaktionen oder kognitive Langzeitfolgen bei zu tiefer Anästhesie oder mögliches Schmerzempfinden bei zu oberflächlicher Anästhesie den Patienten stark belasten; zum anderen aus ökonomischen Beweggründen: so bergen tiefe Anästhesien hohe Kosten aufgrund verlängerter OP-Saalbelegungen bedingt durch zu lange Aufwachzeiten. Damit verbunden sind zusätzliche Personalbindung und gesteigerter Verbrauch von Anästhetika (Wilhelm, 2006b). Aufgrund großer interindividueller Reaktionen einzelner Patienten auf Anästhesie (Detsch, 2001), hat sich zur Steuerung der Narkosetiefe eine Beurteilung anhand einer Kombination aus hämodynamischen und vegetativen Anzeichen bewährt. Zu den vegetativen Anzeichen zählen Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten, Spontanbewegung des Patienten, Tränenfluss, Schwitzen und Pupillenspiel (Dauderer and Schwender, 2013).

Durch spezifische Beeinflussung einzelner Komponenten der Anästhesie und Einführung gezielter neuromuskulärer Blockade wurden viele der genannten Parameter zunehmend nutzlos und intraoperative Wachheit trat als neue Komplikation im Rahmen der Narkose auf (Kreuer, 2006, Schwender et al., 1997, Evans, 1987).

1.1 Neuromuskuläre Blockade

Der Einsatz neuromuskulärer Blockade mithilfe von Muskelrelaxantien wie Suxamethonium, Mivacurium, Atracurium etc. wird gerade bei Operationen im Thoraxbereich oder Bauchraum notwendig, da hier die reversible Ausschaltung des Muskeltonus von großer Wichtigkeit ist, um optimale Sicht- und Operationsbedingungen für den Chirurgen zu ermöglichen (Madsen et al., 2015). Dies ist auch im Rahmen der endotrachealen Intubation notwendig, da es ohne Ausschaltung der Schutzreflexe zu einem gesteigerten Risiko für eine Verletzung der Stimmlippen kommen kann (Mencke et al., 2003). Muskelrelaxantien bewirken eine Blockade nikotinischer Acetylcholinrezeptoren an der motorischen Endplatte der Skelettmuskulatur, sodass der Botenstoff Acetylcholin nach Freisetzung im synaptischen Spalt keine Wirkung mehr entfalten kann. Als Folge daraus wird der Natriumeinstrom in die Muskelzelle verhindert, der die Muskelkontraktion ausgelöst hätte (Böhm et al., 2012). Durch die Anwendung von

Muskelrelaxantien scheint sich die Inzidenz von intraoperativer Wachheit („Awareness“) zu verstärken, da reflexartige Abwehrbewegungen, die ansonsten ein Anzeichen für unzureichende Anästhesie darstellen, nicht mehr möglich sind (Sandin et al., 2000, Sebel et al., 2004, Myles et al., 2004).

1.2 Awareness

In Verbindung mit Anästhesie ist der Begriff Awareness als intraoperative Wachheit mit expliziter Erinnerung definiert. Diese Definition ist jedoch nur teilweise korrekt, da auch ein Patient der aufgrund von postoperativer Amnesie nur eine implizite Erinnerung an intraoperative Wachheit vorzuweisen hat, trotzdem während der Narkose „aware“ gewesen sein kann (Pilge and Schneider, 2013b). Die Inzidenz von Awareness liegt bei 0,1 – 0,2 %, kann jedoch aufgrund bekannter Risikofaktoren oder Risikoeingriffe bis auf das 10fache ansteigen (Avidan et al., 2011, Avidan et al., 2008, Bosch and Baars, 2013, Ghoneim et al., 2009a, Pilge and Schneider, 2013b, Pollard et al., 2007). Als Folge intraoperativer Wachheit können massive psychische Schäden bis hin zur akuten posttraumatischen Belastungsstörung (ICD10 F43.0) entstehen. Das bewusste Erleben von Schmerzen, Angst, Hilflosigkeit und Ohnmacht löst bei vielen Menschen existenzielle Ängste aus, die anschließend nur mithilfe therapeutischer Unterstützung wieder bewältigt werden können. Je eher man beim Patienten eine Awarenessepisode detektiert, desto schneller können belastende Situationen geklärt werden und kann Chronifizierung vorgebeugt werden (Pilge and Schneider, 2013a). Daher empfiehlt es sich unmittelbar postoperativ, sowie nach 1-3 und 7- 14 Tagen die fünf Fragen nach Brice mit dem Patienten durchzugehen (Liu et al., 1991).

Um intraoperativer Wachheit vorzubeugen, sollte zum einem das patientenbezogene Risiko (Medikamente-/Drogenmissbrauch, eingeschränkte hämodynamische Reserve, Schmerztherapie mit Opioiden, bereits stattgefundene Awareness, ASA-Klasse IV/V, zu erwartende erschwerte Intubation) als auch die operationsbedingten Faktoren (Kardiochirurgische Eingriffe, sectia caesaria, Notfalleingriffe, akute Traumachirurgie, Opioid-Lachgas-basierte-Anästhesieverfahren) beachtet werden (Ghoneim et al., 2009b). Gerade hier sollte entsprechende Aufklärung stattfinden und auf ausreichend tiefe Anästhesie geachtet werden. Auch der Einsatz von Monitoringsystemen würde sich gerade für Risikopatienten und –eingriffe empfehlen (Pilge and Schneider, 2013a).

1.3 Monitoringsysteme

Auf Basis der Elektroenzephalographie wurden im Laufe der Zeit verschiedene Messverfahren entwickelt um die Narkosetiefe zu analysieren. Ziel ist es hierbei, durch stark vereinfachte Frontalableitungen des EEG und anschließende komplexe computerbasierte Algorithmen, eine (meist) dimensionslose Indexzahl zu generieren, die einen schnellen Überblick über die aktuelle „Anästhesietiefe“ erlaubt. Die Analysemethoden dieser kommerziell erhältlichen Monitore basieren auf verschiedenen Algorithmen, wie zum Beispiel auf der Bispektralanalyse, Berechnung von Entropien, Erkennung von Burst-Suppressions-Mustern oder Messung evozierter Potentiale (Beese and Wilhelm, 2006). Bekannteste Vertreter dieser kommerziell erhältlichen Monitore sind der BIS® -Monitor (Aspect Medical, Newton, MA), der Patient State Index (PSI) (Physiometrix, Inc, N. Billerica, MA), der Narcotrend Index (NCI; Monitor Technik, Bad Bramstedt, Germany), das S/5 Entropy Modul (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland) und der Alaris Auditory Evoked Potential (AEP-)Monitor (Alaris Medical Systems, UK) (John and Prichep, 2005, Posch and Baars, 2013). Der am meisten untersuchte Monitor ist der BIS-Index. Hierbei werden zum einen mithilfe der namensgebenden Bispektralanalyse, sowie weiteren Subparametern ein Indexwert zwischen 100 (wach) und 0 (keine EEG-Aktivität) berechnet, der mit dem Vorhandensein und dem Verlust des Bewusstseins korrelieren soll. Obwohl zahlreiche Studien den BIS als guten Hypnoseindex bezeichnen, mit dessen Hilfe auch Anästhetika eingespart werden können (Ekman et al., 2004, Liu et al., 1997, Price, 2001), existieren dennoch Studien, bei denen es trotz adäquaten BIS-Wertes unter 60 zu Fällen intraoperativer Wachheit gekommen ist (Glass et al., 1997, Iselin-Chaves et al., 1998, Kearsse Jr et al., 1998, Liu et al., 1996, Mychaskiw et al., 2001, Kurehara et al., 2001).

Daher wird immer weiter nach einer alternativen apparativen Überwachung der Hypnose geforscht. So unter anderem auch durch Zuhilfenahme akustisch evozierter Potentiale, wie im Alaris AEP-Monitor bereits umgesetzt. Grundlage für den Einsatz akustisch evozierter Potentiale ist die Tatsache, dass der Gehörsinn zu den letzten durch Anästhesie ausgeschalteten Sinnen gehört. Zudem wird er bei Wiedererlangung des Bewusstseins als erster reaktiviert (Davidson et al., 2008). Außerdem gaben Patienten mit expliziter Erinnerung an intraoperative Wachheit häufig an, akustische Wahrnehmungen wie Gespräche oder Geräusche vernommen zu haben (Schwender et al., 1998c). Daher ist die Verwendung des AEPs zur Beurteilung der Bewusstseinslage ein viel untersuchtes Thema.

1.4 Das AEP

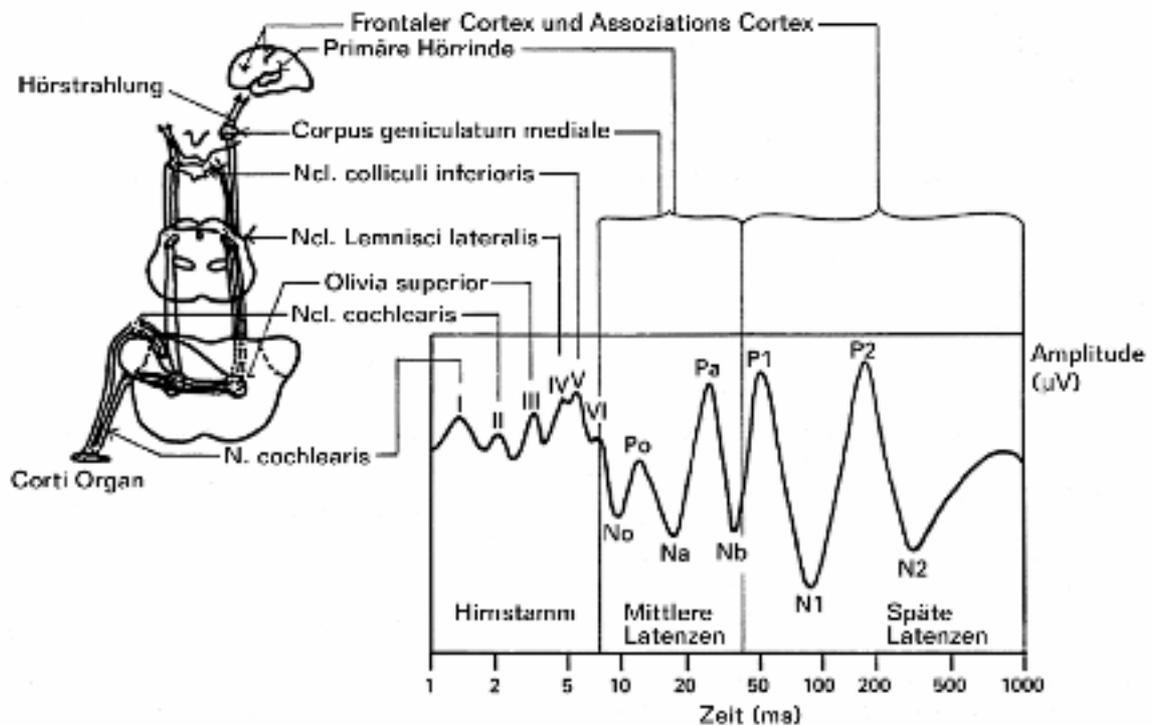


Abbildung 1: AEP- anatomische Korrelate (modifiziert nach (Thornton and Sharpe, 1998))

Das akustisch evozierte Potenzial ist die Antwort des ZNS auf ein Schallereignis und lässt sich mittels EEG elektrophysiologisch darstellen. Diese Antwort, die durch eine Potentialdifferenz messbar ist, ist in ihrer Amplitude um Zehnerpotenzen kleiner als das EEG und kann nur über Mittelungsverfahren visuell erfasst werden. Akustisch evozierte Potentiale werden schon lange in der Medizin zur Überprüfung der Integrität aufsteigender Bahnen als Diagnosemittel eingesetzt. Grundsätzlich wird das AEP in eine frühe (brainstem auditory evoked potential = BAEP), mittlere (mid-latency auditory evoked potential = MLAEP) und späte (late latency auditory evoked potential = LLAEP) Komponente eingeteilt, der jeweils eine anatomische Struktur von der Weiterleitung über die Gehörbahn bis ins Großhirn zugeordnet werden kann (Abb.1) (Bischoff and Schmidt, 2006). Für das Narkosemonitoring ist vor allen Dingen die mittlere Komponente, das sogenannte MLAEP wichtig, da es Ausdruck primärer kortikaler Informationsverarbeitung ist und durch ansteigende Anästhetikakonzentrationen direkt beeinflusst wird. Dies äußert sich in einer Abnahme der Amplitude und einer Zunahme der Latenzen der charakteristischen AEP-Peaks (Schwender et al., 1994a, Schwender et al., 1995, Schwender et al., 1996b). Aufgrund dieser Eigenschaft, die BAEP und LLAEP

nicht aufweisen, wurde das MLAEP zunehmend als Marker für intraoperative Wachheit eingesetzt, da es in der Lage ist zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit zu unterscheiden (Kochs et al., 2001, Davies et al., 1996, Schwender et al., 1994a, Zhang et al., 2001a). In einer Studie aus dem Jahre 1993 konnten Schwender et al. nachweisen, dass bei Patienten, die implizite Erinnerung an intraoperative Wachheit zeigten, keine Veränderung der Amplituden und Latenzen des MLAEP -wie sonst typisch unter Anästhetikaeinfluss- stattgefunden hatte, sondern sich diese vielmehr wie beim wachen Patienten verhielten (Schwender et al., 1994b). Besonders die Verlängerung der Latenzen der Peaks Na, Pa und Nb werden als gute Indikatoren für Bewusstlosigkeit diskutiert (Schwender et al., 1994b, Tooley et al., 2004b). Auf Basis dessen wurden, unter anderem mittels Wavelet-Analyse und Clustering-Verfahren, verschiedene AEP-Parameter entwickelt (Schneider et al., 2005). Ziel war die Vereinfachung des komplexen AEP-Signals zu einem einzigen Zahlenindex, der beim routinemäßigen Einsatz dem Anästhesisten unverzüglich das Auftreten von Wachheit aufzeigen soll. Erste kommerzielle Modelle existieren bereits in Form des A-line AEP-Monitor der Firma Danmeter und seiner Weiterentwicklung, dem AEP-Monitor 2, sowie dem AEPex Monitor. Aufgrund technischer Schwierigkeiten und daraus resultierender Unzuverlässigkeit des Index, wird dieser jedoch, trotz vielversprechender Untersuchungen noch nicht routinemäßig eingesetzt (Bruhn et al., 2006).

1.5 Der Klick-Stimulus

Zur Erzeugung des akustisch evozierten Potentials wurde ein Klick-Stimulus verwendet, der binaural über abgeschirmte In-Ohr-Kopfhörer angeboten wurde. Im Gegensatz zu ebenfalls geeigneten Stimuli wie zum Beispiel tone bursts, tone pips, filtered clicks etc. liegt der Vorteil im klassischen Klick darin, dass es sich hierbei um einen breitbandigen Stimulus handelt, dessen akustische Energie sich über einen weiten Audiofrequenzbereich erstreckt. Der Klick wird durch einen 100 ms langen rechteckigen Puls erzeugt, der sich visuell als monophasische rechtwinklige Welle darstellt (Abb.2) (American-Clinical-Neurophysiology-Society, 2006).

Der Klick selbst wird je nach Polarität als rarefaction oder condensation click bezeichnet. Die Klicks, bei denen die erste Welle einen positiven Druck auf die Membran des Kopfhörers ausübt, werden als „rarefaction“ bezeichnet. Die Klicks, die wiederum einen negativen Druck auf die Membran erzeugen, nennt man „condensation“ clicks (American-

Einleitung

Clinical-Neurophysiology-Society, 2006). Die Antwort des auditorischen Systems auf rarefaction resultiert in einer Auswärtsbewegung der Steigbügelbasis und zu einer Aufwärtsrichtung der Strukturen im gesamten Cortiorgan; beim condensation click kommt es umgekehrt zu einer initialen Steigbügeleinwärtsbewegung und eines Absinkens der Strukturen (Lima et al., 2008). Auch der alternierende Wechsel zwischen rarefaction und condensation clicks wird teilweise angewandt, wobei es jedoch wichtig ist, dass die Klickgeneratoren in der Lage sind beide Komponenten auch jeweils in Reinform darzustellen. Obwohl in der Literatur (vor allen Dingen in Bezug auf die BERA) schon viel über den Unterschied zwischen rarefaction und condensation und die damit verbundenen unterschiedlichen Latenzen in der Reizantwort diskutiert wurde (Coats et al., 1979, Fowler et al., 2002, Maurer et al., 1980, Orlando and Folsom, 1983, Salt and Thornton, 1984), gibt es bis heute keine klare Empfehlung welche Polarität zur Erzeugung von AEPs nun regelmäßig verwendet werden soll. Dennoch werden im klinischen Gebrauch -wie in unserem Falle auch- am häufigsten rarefaction Klicks verwendet, da diese bei der Diagnostik eine höhere Sensitivität besitzen und auch bei Normalhörenden geringere Variabilität aufweisen (Schwartz et al., 1990). Obwohl die Auswirkung der Stimuluspolarität auf die short latency auditory evoked potentials hinreichend untersucht wurde, gibt es nahezu keine Studie, die sich mit der Auswirkung auf die MLAEP beschäftigt. Auch hier sollte der Einfluss der Polarität auf die einzelnen Peaks dringend untersucht werden, da dies eventuell noch unbekannte Einflüsse auf das generierte MLAEP im Rahmen des Narkosemonitorings haben könnte.

Als Empfehlung für die Stimulusintensität werden Werte um die 80 dbnHL angegeben. Mit steigender Intensität kommt es in der neuronalen Antwort linear zu verkürzten Latenzen und steigenden Amplituden. Bereits bei Werten um 20 dBnHL kann Peak V der BERA deutlich erkannt werden; um jedoch auch die einzelnen kleineren Wellen deutlich darzustellen, muss die Reizlautstärke auf 70 bis 80 dB erhöht werden (Lima et al., 2008).

Fragestellung

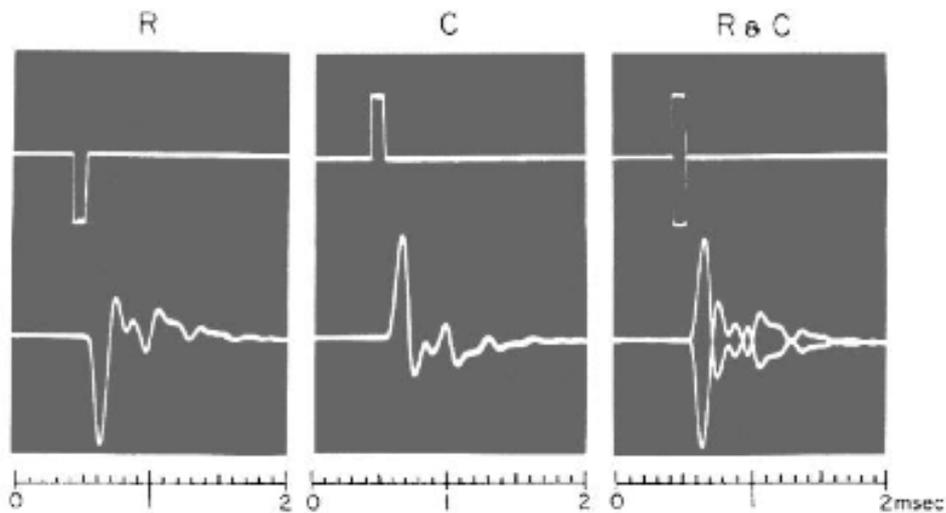


Abbildung 2: Elektrische (oben) und akustische (unten) Wellenformen von rarefaction, condensation und alternierend rarefaction und condensation Klicks (Chatrian et al., 1982)

2. Fragestellung

Das akustisch evozierte Potential könnte dazu beitragen eine Quantifizierung der Narkosetiefe zu ermöglichen. Hierzu wird in zahlreichen Studien immer wieder nachgegangen, ohne jedoch der zugrunde liegenden Fragestellung, ob das AEP andere Parameter zur Narkosebestimmung und womöglich sogar das Roh-EEG selbst beeinflussen könnte, nachzugehen. Die Tatsache, dass das EEG dazu fähig ist Veränderungen im Rahmen einer steigenden Anästhesie aufzuzeigen, ist schon länger bekannt. Da das EEG die elektrische Aktivität des Gehirns widerspiegelt, ist es unbeeinflusst von der teilweise problembehafteten neuromuskulären Blockade. Da die Reaktion des EEG selbst auf einzelne Anästhetika und Anästhesietechniken jedoch völlig unterschiedlich ausfällt, musste eine objektivere Methode zur Beurteilung gefunden werden. Anhand der mittleren Komponente des AEP scheint eine solche Methode gefunden zu sein, die insbesondere Wachheit von Bewusstlosigkeit unterscheiden kann. Zur Quantifizierung stärkerer Anästhetika-Wirkungen dürften hingegen EEG-Parameter besser geeignet sein (z.B. Burst Suppression). Somit könnte eine praktikable Lösung in einer Kombination aus EEG- und AEP-Parametern liegen. Dabei muss jedoch

sichergestellt sein, dass die zur AEP-Generierung erforderlichen Klick-Stimuli die Parameter des EEG nicht beeinflussen. So spielen oft der Klickreiz selbst, seine Erzeugung und Lautstärke, die Positionierung von Elektroden zur Ableitung des erzeugten AEP's und daraus resultierende myogene Komponenten, womöglich eine nicht zu vernachlässigende Einflussgröße bei der Auswertung des EEG's.

Ziel dieser Dissertation ist es, in direkter Gegenüberstellung EEG-Intervalle mit und ohne im Hintergrund ablaufender AEP-Erzeugung anhand ausgewählter, bewährter EEG-Parameter miteinander zu vergleichen. Im Idealfall sollten sich die EEG-Parameter vom Klickreiz unbeeinflusst zeigen. Sollten sich signifikante Unterschiede zwischen EEG mit und ohne AEP-Stimulation finden, wären diese Parameter für weitere Versuche nicht geeignet, beziehungsweise muss die Ursache für den Einfluss aufgefunden gemacht werden. Dies soll im Folgenden analysiert werden.

3. Probanden und Methoden

3.1 Probanden

In die Studie wurden insgesamt 59 Patienten in drei Zentren eingeschlossen. Bei einem präoperativen Aufklärungs- und Einwilligungsgespräch fand neben der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien eine klinikübliche Routineuntersuchung (EKG, Blutbild, Elektrolyte, Gerinnung) statt. Um die Routinebedingungen möglichst gut darzustellen, wurde eine etwaige Prämedikation dem betreuenden Anästhesisten nach rein klinischer Einschätzung überlassen.

Die daraufhin folgende Datenerhebung fand vom 31.07.2001 bis 04.02.2002 in den chirurgischen Operationssälen der FAU Erlangen, der LMU München und der TU München statt.

3.1.1 Einschlusskriterien

- geplante Operation in Allgemeinanästhesie
- Schriftliche Einwilligung nach ausführlicher Aufklärung
- Einteilung in die ASA-Gruppen I und II
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren

- Abwesenheit von Vorerkrankungen, die die Ableitung von EEG und AEP behindern oder verunmöglichen

3.1.2 Ausschlusskriterien

- Vorbestehende neurologische oder psychiatrische Erkrankungen
- Vorbestehende Medikation mit Sedativa, Tranquilizern oder Antipsychotika
- Einteilung in die ASA- Gruppen III, IV, V
- Hinweise auf klinisch auffällige Schwerhörigkeit
- Hinweise auf Drogenmissbrauch oder übermäßigen Alkoholkonsum
- Unkenntnis der deutschen Sprache
- Bestehende Schwangerschaft
- Vorliegen eingeschränkter oder nicht gegebener Aufklärungs- oder Zustimmungsfähigkeit
- Bedingungen, die nach Einschätzung des Untersuchers zu erhöhtem Patientenrisiko oder erhöhter Wahrscheinlichkeit, unbefriedigende neurophysiologische Daten zu erhalten, führen

3.2 Durchgeführte operative Eingriffe

Um in der Studie ein möglichst breites Abbild klinischer Anästhesie darzustellen, wurde darauf geachtet, bei den durchgeführten Eingriffen ein möglichst breites Spektrum unterschiedlicher anästhesiologischer Besonderheiten abzudecken.

Ausgeschlossen wurden lediglich Eingriffe, die mit einer erheblichen Beeinträchtigung der elektrophysiologischen Parameter einhergehen (z.B. intrakranielle, carotischirurgische Eingriffe und kardiochirurgische Eingriffe unter Einsatz extrakorporaler Zirkulation).

Tab. 15 liefert eine Übersicht über die durchgeführten Operationen.

3.3 Anästhesie

3.3.1 Angewendete Anästhesieverfahren

Zum Einsatz kamen die jeweils klinisch erforderlichen und an den jeweiligen Zentren üblichen Anästhesieverfahren. Dabei wurden 25 totale intravenöse Anästhesien und 34

balancierte Anästhesien durchgeführt. Zum Einsatz einer Kombinationsanästhesie kam es in keinem der drei Zentren.

Totale intravenöse Anästhesie (TIVA)

Bei der totalen intravenösen Anästhesie wird auf den Einsatz von Narkosegasen vollständig verzichtet. Stattdessen werden die Komponenten der Allgemeinanästhesie durch intravenöse Gabe einer Kombination von kurzwirksamen Hypnotika (meist Propofol) mit Opioiden und Muskelrelaxantien erreicht. Die Beatmung erfolgt hierbei mit reinem Sauerstoff oder einem Sauerstoff-Luft-Gemisch. Die TIVA zielt darauf ab, einen pharmakokinetischen „steady state“ (d.h. konstanten Plasmaspiegel) zu erreichen, der jederzeit rasch an die jeweilige Operationsphase angepasst werden sollte. Nach initialer Bolusdosis werden die Einzeldosen im weiteren Verlauf nach Aufsättigung durch Bolus per infusionem zugeführt. Während früher die Verabreichung der entsprechenden Medikamente intraoperativ allein nach Einschätzung des Anästhesisten erfolgte, ist mittlerweile der Einsatz von computergesteuerten Spritzenpumpen im Rahmen einer TCI (target controlled infusion) gebräuchlich. Mithilfe der Spritzenpumpen wird die Infusionsgeschwindigkeit genau auf die aktuellen pharmakokinetischen Verhältnisse des Propofols im Blutkreislauf des Patienten angepasst und ermöglicht so eine genauere Dosierung des Hypnotikums (Kretz and Teufel, 2006, am Esch and Bause, 2006).

Besonders durch die Kombination von Propofol mit dem Opioid Remifentanyl gelingt eine gute Steuerbarkeit der Narkose mit postoperativ stark verkürzten Aufwachzeiten (Mandel et al., 2008). Gerade bei Operationen mit gleichförmiger chirurgischer Stimulation, ambulanten operativen Eingriffen, sowie bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck, dem Risiko eine maligne Hyperthermie auszubilden oder die eine bekannte postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) aufweisen, hat sich diese Methode der Anästhesie bewährt (Kretz and Teufel, 2006, am Esch and Bause, 2006).

Balancierte Anästhesie

Die Allgemeinanästhesie beruht auf den Komponenten Hypnose, Amnesie, Analgesie und der Blockade autonomer Reflexe. Das Grundprinzip der balancierten Anästhesie ist es, mithilfe von intravenösen und inhalativen Einzelsubstanzen diese Komponenten jeweils separat zu beeinflussen. So wird zur Einleitung ein kurzwirksames Hypnotikum (meist in Kombination mit einem Opioid und einem Muskelrelaxans) verabreicht; nach Intubation wird die Narkose mit einem Inhalationsanästhetikum in einem Luft-Sauerstoffgemisch

mit zusätzlicher intermittierender Gabe von Opioiden aufrecht erhalten. Die Vorteile der balancierten Anästhesie liegen zum einen in der Reduktion von Nebenwirkungen (Herz-Kreislauf-Depression, Atemdepression etc.) aufgrund geringerer Einzeldosen der Medikamente und zum andern in der Möglichkeit der gezielten Anpassung der Anästhesie an den intraoperativen Verlauf (Kretz and Teufel, 2006, am Esch and Bause, 2006).

3.3.2 Eingesetzte Anästhetika

Auch hierbei wurden die kliniküblichen Kombinationen aus Anästhetika und Analgetika verwendet. Als Hauptkomponenten kamen als Opioid 12 mal Alfentanil, 23 mal Fentanyl und 26 mal Remifentanil zum Einsatz. An Anästhetika wurden hauptsächlich Propofol (25 mal) und Sevofluran (19 mal) verwendet, dreimal wurde auch Isofluran oder eine Kombination aus mehreren Anästhetika (14 mal) eingesetzt.

Opioide (Alfentanil, Fentanyl, Remifentanil)

Die zur Schmerzausschaltung eingesetzten Opioide binden im Körper an spezielle Opiatrezeptoren, wobei der μ -Rezeptor im Rahmen der Narkose neben dem κ -Rezeptor die wichtigste Rolle spielt. Nach Interaktion mit entsprechendem Rezeptor über selektive μ -Agonisten-Reaktion, kommt es zu den gewünschten Effekten der Analgesie mit sedierenden Nebeneffekten, oft jedoch auch zur Atemdepression. Unterschiede zwischen den oben aufgeführten Opioiden bestehen lediglich in der Rezeptoraffinität (Egan et al., 1993). Remifentanil unterscheidet sich vor allem in seiner, im Vergleich zu den gängigen Opioiden stark verkürzte kontextsensitiven Halbwertszeit (die Zeit bis zum 50%igen Abfall der Plasmakonzentration nach kontinuierlicher Applikation), die lediglich 3- 4 Minuten beträgt (Kapila et al., 1995, am Esch and Bause, 2006). Aufgrund der zudem schnellen Eliminationshalbwertszeit von 5-14 Minuten ist Remifentanil ein Opioid, das maßgeblich durch seine gute Steuerbarkeit charakterisiert ist (Burkle et al., 1996). Aufgrund seiner speziellen Pharmakokinetik muss Remifentanil jedoch kontinuierlich über eine Spritzenpumpe appliziert werden.

Anästhetika

Propofol

Beim Alkylphenolderivat Propofol (2,6-Diisopropylphenol) handelt es sich um ein intravenös appliziertes Hypnotikum, das sich vor allem durch seinen raschen Wirkeintritt (15 – 45 sec)(Larsen, 2006) und seine relativ kurze Wirkdauer (4- 6 min)(Schaer, 1986) auszeichnet. Propofol wurde erstmals 1988 in den USA von der Food and Drug Administration und erst 1996 in Deutschland zugelassen. Es handelt sich dabei um eine wasserunlösliche Öl-in-Wasser-Emulsion, bestehend aus Sojabohnenöl, Glycerol und Eiphosphatid. Die Pharmakokinetik des Propofol kann am besten durch ein 2-Kompartimenten-Modell beschrieben werden: Zunächst durch die initiale Verteilungshalbwertszeit, die je nach Durchblutung 2- 8 min beträgt; die Eliminationszeit, die mit der metabolischen Clearance gleichzusetzen ist, variiert stark und kann von einer bis zu drei Stunden betragen; hierbei erfolgt der Abbau zum einem über Konjugation in der Leber, 88% werden anschließend über die Niere ausgeschieden (am Esch and Bause, 2006). Wie bei allen Anästhetika ist der genaue Wirkmechanismus des Propofols nicht bekannt. Nachgewiesen ist die Wirkung am GABA A Rezeptor (Concas et al., 1992, Sanna et al., 1995). Aufgrund der guten Steuerbarkeit, der verkürzten Aufwachzeiten und der geringen postoperativen Nebenwirkungen wird Propofol heute im klinischen Alltag bevorzugt eingesetzt.

Sevofluran

Das Inhalationsanästhetikum Sevofluran ist ein fluorierter Methylisooropylether, das schwach analgetisch, jedoch gut hypnotisierende und muskelralxierende Wirkung zeigt (am Esch and Bause, 2006). Seine Besonderheit liegt an dem sehr niedrigen Blut-/Gas-Verteilungskoeffizienten von 0,69 , der ein rasches An- und Abfluten des Anästhetikums ermöglicht (Dudziak and Behne, 1998), was den Vorteil einer guten Steuerbarkeit der Narkosetiefe hat. Im Gegensatz zu Isofluran und Desfluran zeichnet sich Sevofluran durch angenehmen Geruch und somit fehlender Atemwegsreizung aus, weswegen es sich als das Anästhetikum der Wahl bei der Maskeneinleitung etabliert hat. Der MAC-Wert (= minimale alveoläre Konzentration), also diejenige alveoläre Konzentration in reinem Sauerstoff, bei der 50% der Patienten auf eine Hautinzision keine Abwehr mehr zeigen, liegt bei 2,05Vol% (Kretz and Teufel, 2006). Der genaue Wirkmechanismus ist nicht

vollständig geklärt, aber auch hier sind Einzelwirkungen an GABA-Rezeptoren und zweiporigen Kalium-Kanälen nachgewiesen (Nishikawa et al., 2002, Franks, 2006).

Isofluran

Der fluoriierte Methylethylether Isofluran unterscheidet sich von seinem Nachfolger Sevofluran lediglich durch seinen höheren Verteilungskoeffizienten von 1,43 und seiner starken Atemwegsreizung, wodurch es für eine Maskeneinleitung nur bedingt geeignet ist. Zudem wirkt es stark atemdepressiv (Kretz and Teufel, 2006). Ansonsten weist es sämtliche positive Eigenschaften eines halogenierten Anästhetikums, wie zum Beispiel rascher Wirkeintritt, gute Steuerbarkeit und geringe Verstoffwechslung etc. auf. Jedoch muss bei der Anwendung von Isofluran (wie auch bei Desfluran) beachtet werden, dass es die Wirkung von Muskelrelaxantien verstärkt. Der MAC- Wert beträgt 1,2 (Lüllmann et al., 2006).

3.4 Studiendesign

3.4.1 Grundlegendes Studiendesign

Um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen, wurde die Narkose in klinisch vier stabile Narkosephasen unterteilt. Dies wurde erreicht, indem man retrospektiv anhand intraoperativ protokollierter Daten, diejenigen Intervalle ausfindig machte, in denen von einer stabilen Narkosephase ausgegangen werden konnte. Auf die einzelnen Phasen können beliebig viele Intervalle entfallen. Für diese Unterteilung wurden jedoch folgende Voraussetzungen gefordert:

- die Intervalle sollen eine Länge von mindestens 5 min aufweisen
- innerhalb der Intervalle in den Phasen 2 und 3 sowie 2,5 min davor und danach sollte sich kein Ereignis befinden, das auf eine wesentliche Änderung der Narkosesituation hinweist
- die Intervalle werden einheitlich in Form des zeitlichen Startzeitpunktes und Endzeitpunktes angegeben

Nr	Phase	Definition
1	Wach vor Einleitung	Nach Start der Messung, prämedizierter Patient, jedoch vor Injektion jeglicher Anästhetika (einschließlich Hypnotika / Opioide)
2	Narkose vor Hautschnitt	Frühestens 2.5 Minuten nach Intubation, solange keine dokumentierten Aufwachreaktionen/ Interventionen, bis zum Hautschnitt (ausschließlich)
3	Narkose nach Hautschnitt	Ab 2.5 Minuten nach Hautschnitt, solange keine dokumentierten Aufwachreaktionen / Interventionen bis zu 2.5 Minuten vor Beginn der Ausleitung
4	Wach nach Narkoseausleitung	Unmittelbar nach Extubation oder Reaktion auf Ansprache (falls diese früher als Extubation dokumentiert)

Abbildung 3: Die vier stabilen Narkosephasen

3.4.2 Studiendesign bezogen auf die Fragestellung

In der CNA-Multicenter-Studie war die primäre Zielsetzung, das Labormuster eines Gerätes zu entwickeln, das in der Lage ist, adäquat verschiedene Narkosezustände zu identifizieren und somit in Konsequenz daraus, während der Narkose ungewünscht auftretende Awareness-Episoden und Schmerzzustände effektiv zu verhindern. Eingebettet in diese umfangreiche Studie, bei der evozierte Potenziale wie das akustisch evozierte und das somatosensibel evozierte Potenzial in Kombination mit dem EEG als potenzielle Marker für Bewusstsein herangezogen wurden, liegt natürlich die essenzielle Frage zugrunde, ob die Stimuli zur Erzeugung eben jener Potentiale das EEG an sich auch wirklich unbeeinflusst lassen.

Daher wurde auf Basis dieser Datenreihe ein weiterer Versuchsaufbau konstruiert, bei dem es lediglich darum ging den möglichen Einfluss des AEP's auf das Spontan-EEG darzustellen. Dazu wurden zunächst Daten aus einem reinen EEG-Intervall gewonnen, an welches in direktem Anschluss ein Intervall mit überlagerten AEP zusätzlich zum EEG extrahiert wurde.

Auf folgende Punkte wurde dabei geachtet:

- EEG und AEP Intervalle mussten direkt aneinander angrenzen (Abb. 4)
- Da die Parameterberechnung 10s dauert, wurden die ersten 10s des zweiten Blockes nicht in die Analyse einbezogen
- Die Länge der Blöcke wurde auf 89s beschränkt, sodass das Tool „Parameterauswahl.llb“ genau 90s Signal analysiert
- Insgesamt fanden sich 602 Pärchen aus EEG und AEP, welche die Einschlusskriterien zur Analyse erfüllten. Von diesen wurden nachträglich 25 ausgeschlossen, da deren Dauer zu kurz war

Zum Schluss wurde die Phasentabelle noch nach Phasen aufgeteilt (Abb.3).

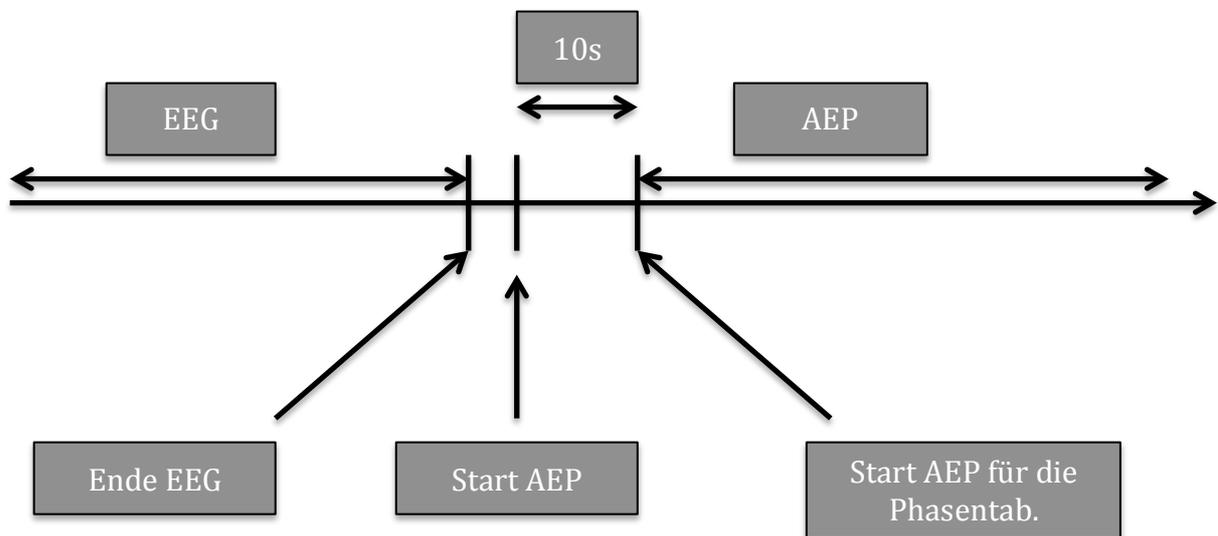


Abbildung 4: Studiendesign

3.5 Versuchsaufbau und Messparameter

Die Studie wurde an einem Standard-Narkosearbeitsplatz durchgeführt (Abb. 5). Die Patienten wurden während der gesamten Studie kardio-pulmonal anhand folgender Parameter überwacht:

- nicht invasiv gemessener arterieller Blutdruck; systolischer (Psyst), diastolischer (Pdiast), mittlerer arterieller Blutdruck (MABP)
- Herzfrequenz (EKG, Pulsoxymetrie): HF
- Arterielle Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie): SaO₂

Probanden und Methoden

- Endtidaler Kohlendioxid-Partialdruck (Kapnographie): pet-Co₂
- Inspiratorische und expiratorische Gaskonzentration (O₂Air, Sevofluran, Isofluran)
- Beatmungsparameter (Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, Beatmungsdruck und -flow)

Zusätzliches Monitoring:

- Elektroenzephalogramm (EEG)
- Akustisch evoziertes Potential (AEP)
- Propofol-Plasma-Spiegel berechnet durch eine TCI-Pumpe



Abbildung 5: Narkoseplatz mit anästhesiertem Patienten (übernommen aus (Horn, 2009))

Zum Neuromonitoring wurde eine Kombination aus dem Jaeger-Toennis Neuroscreen und dem Siemens EEG Infinity POD eingesetzt, die zuvor an den drei Zentren auf Gerätefunktion und -zuverlässigkeit getestet wurde.

Zur Ableitung des EEG wurden Goldnapfelektroden der Firma Jaeger verwendet, die an den Positionen F1, F2, M2, Fz (Referenz) und Fp1 (Erde) nach dem internationalen 10-20 System platziert wurden (Abb.6). Um die Übergangswiderstände zwischen Elektrode und Kopfhaut auf unter 5 k Ω zu verringern, wurden die entsprechenden Hautstellen zuvor gereinigt und mit Alkohol entfettet. Die EEG-Aufzeichnung erfolgte fronto-parietal und postaurikulär auf vier Kanälen, da jeweils zwei EEG-Kanäle, ein SEP- und ein AEP-Kanal benötigt wurden. Das Nativ-EEG wurde kontinuierlich mit einer hohen Abtastrate von 4kHz pro Kanal (4000 Samples pro Sekunde und Kanal) digitalisiert und simultan mit den prozessierten EEG-Parametern auf einem Datenerfassungscomputer mithilfe der von der

Probanden und Methoden

Erich Jaeger GmbH entwickelten Software NaMo verarbeitet. Mithilfe dieser Software ist die Erfassung von Studien- und Patientendaten, die Parametrierung der Stimulatoren und die Dokumentation der Untersuchungsergebnisse möglich.

Das EEG-Signal wurde mit einem digitalen FIR-Filter bei 32Hz tiefpassgefiltert, bei 125Hz resampelt und danach mit einem digitalen FIR-Filter bei 0,5Hz hochpassgefiltert.

Zur Generierung des akustisch evozierten Potentials wurden rarefaction clicks über abgeschirmte In-ear Kopfhörer binaural mit einer Reizfrequenz von 9.0-9.3Hz und einer Lautstärke von 70dB über der normalen Hörschwelle dargeboten. Die Mittelung eines akustisch evozierten Potentials erforderte über 1000 Click-Stimuli. Die Generierung des AEP-Signals ist bei der jetzigen speziellen Fragestellung jedoch von untergeordneter Bedeutung, da hier nur EEG-Intervalle verglichen wurden, bei denen die Klick-Stimulation zur Generierung des AEP erfolgte.

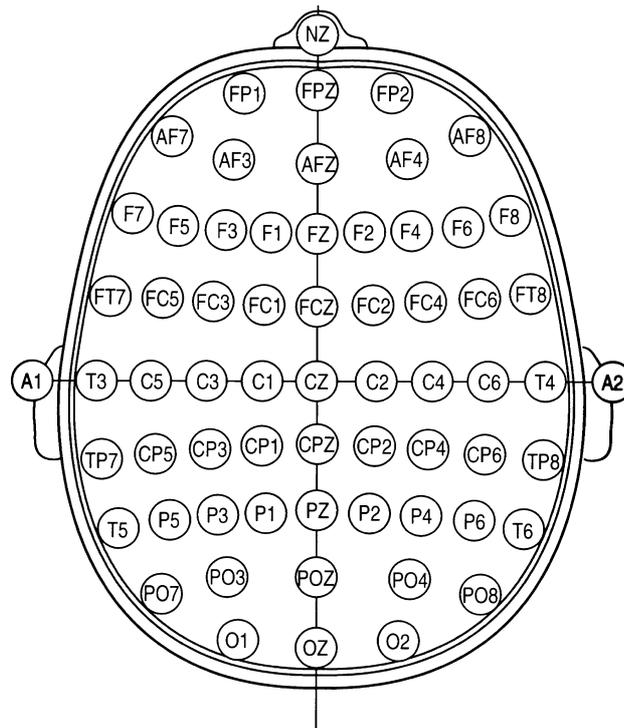


Abbildung 6: Elektrodenpositionen im internationalen 10-20-System (Nuwer et al., 1998)

3.6 Ethikantrag

Die Studie wurde durch die zuständigen Ethikkommissionen genehmigt. Es bestand für alle Studienteilnehmer der vorgeschriebene Versicherungsschutz.

4. Auswertung

Zur Auswertung konnten 577 Intervallpaare à 89 Sekunden Länge verwendet werden. Die Pärchen bestehen zum einen aus reinen EEG-Intervallen und zum andern aus EEG-Intervallen, aus denen zusätzlich akustisch evozierte Potentiale extrahiert wurden, und zu deren Erzeugung somit ein Klick-Stimulus unterlegt wurde. Anfangs konnten 602 Pärchen gewonnen werden, von denen jedoch nachträglich 25 ausgeschlossen wurden, da sie zu kurz waren und somit für die Analyse nicht geeignet. Es wurde bei der Auswertung nicht nach Medikament unterschieden.

4.1 Analyse: Verfahren und Methode

Nun wurden aus dem Roh-EEG pro Narkosephase jeweils ein Intervall mit und ein Intervall ohne AEP-Generierung erzeugt. Zwischen den Intervallen wurden jedoch 10 Sekunden Abstand gehalten, da diese Zeitverzögerung für die Parameterberechnung benötigt wird. Hierfür wurden 45 unterschiedliche Parameter ausgewählt, die Aussagen über die Frequenz, Amplitude, Form und die Ordnung des betreffenden EEG-Abschnitts erlauben. Eine genaue Auflistung der 45 Parameter befindet sich im Anhang (Tab.16). Hier werden jedoch nur 21 ausgewählte Parameter analysiert und anschließend diskutiert, da hauptsächlich diese in Bezug auf die Fragestellung Relevanz besitzen. Das Augenmerk dieser Studie liegt darin, gerade die Parameter zu untersuchen, deren Detektion von Wachheit, beziehungsweise verschiedener Bewusstseinszustände bereits in Studien nachgewiesen werden konnte. Da es bekannt ist, dass sich Umgebungsgeräusche störend auf das EEG-Signal auswirken können, muss angenommen werden, dass möglicherweise diese Parameter durch die simultan zum EEG laufenden Klick-Geräusche beeinflusst werden. Um diese Marker aber effektiv im Narkosemonitoring einsetzen zu können, dürfen diese in Bezug auf das AEP-Signal keine

Empfindlichkeit aufweisen, d.h. ihr Wert darf durch den Klick-Stimulus nicht beeinflusst und somit gegebenenfalls verfälscht werden.

4.1.1 Basisanalyse

Bei der Basisanalyse werden direkt EEG-Parameter aus dem Roh-EEG berechnet, die vor allem die Verteilung der EEG-Amplituden beschreiben. Zu diesen Parametern zählen:

- Absolute maximale Amplitude
- Absolute mittlere Amplitude
- Varianz
- Standardabweichung
- Morphologie
- Crest Faktor
- Form Faktor

4.1.2 Statistische Analyse

Deskriptive Statistik

Im Bereich der deskriptiven Statistik wurden die Parameter Skewness („Schiefe“) und Kurtosis („Wölbung“) berechnet. Hierbei erfolgt eine Aufteilung des EEGs in Amplitudenbereiche. Die Daten beziehungsweise Punkte werden jeweils in Klassen mit konstanter oder variabler Breite eingeteilt. Die dabei entstehenden Rechtecke der jeweiligen Klassen werden in ein Koordinatensystem übertragen, wobei ihr Flächeninhalt die absolute oder relative Häufigkeit beschreibt. Die Höhe der Rechtecke stellt die absolute oder relative Häufigkeitsdichte der Klasse dar. Aus diesem so entstandenen Histogramm lässt sich ein Graph ableiten, dessen Form mit den besagten Parametern Skewness und Kurtosis beschreiben lässt.

- Skewness
- Kurtosis

4.1.3 Spektralanalyse

Die Spektralanalyse zählt zu den Analysemethoden, die bei der Extrahierung von EEG-Monitoring-Parametern die längste Tradition aufweist. Das ihr zugrunde liegende Prinzip

Auswertung

ist die Theorie, dass jede zeitliche Funktion als eine Überlagerung von Sinuswellen verschiedener Frequenzen verstanden werden kann (Schwilden, 2006b). Mithilfe der Fast-Fourier-Transformation können die einzelnen Frequenzkomponenten („Spektrum“) innerhalb des EEG-Signals analysiert werden. Die Summe der Sinuswellen liefert Informationen über die Amplitude und Phasenlage des untersuchten EEG-Abschnitts. Anhand dieser Analysemethode kann das sogenannte Leistungsspektrum („Powerspektrum“) berechnet werden, das visuell Aufschluss über die Verteilungen der Frequenzen in der betreffenden EEG-Epoche gibt. Besonders haben sich hierbei die Einführung der Monoparameter Medianfrequenz (bzw. dessen aktuellere Modifikation als Weighted spectral median frequency (WSMF) (Jordan et al., 2007) und der spektralen Eckfrequenz bewährt, mithilfe deren Werte eine grobe Einschätzung zur adäquaten Narkosetiefesteuerung gegeben werden kann (Bruhn, 2003, Otto, 2008, Schwender et al., 1998a, Schwender et al., 1996a, Doi et al., 1997a, Drummond et al., 1991, Tonner and Bein, 2006). Folgende Parameter wurden daraus bestimmt:

- absolute Power verschiedener Frequenzen
- Spektrale Eckfrequenz (SEF)
- Weighted spectral median frequency (WSMF)

Die verschiedenen Frequenzbänder im EEG

Alpha-Wellen findet man im entspannten Zustand bei geschlossenen Augen. Mit einer Frequenz von 8-13Hz und einer Amplitude zwischen 50 und 100 μ V bilden sie den Grundrhythmus des Gehirns.

Durch Augenöffnung oder konzentrierter Aufmerksamkeit kommt es zu einer Blockade dieses Rhythmus, der nun durch niedrigamplitudige und hochfrequente (13-30Hz) Beta-Wellen abgelöst wird. Bei 80% der Menschen kommen sie als normale EEG-Variante vor.

Gamma-Wellen bezeichnet man den Frequenzbereich über 30Hz. Sie können im Standard-EEG aufgrund der üblichen Filtermethoden jedoch nicht sichtbar gemacht werden. Sie werden mit hochkognitiven Gedächtnisleistungen und Lernprozessen in Verbindung gebracht.

Theta-Wellen (4-8Hz) sind in der leichten Tiefschlafphase zu finden, während Delta-Wellen als niedrigster Frequenzbereich (0-4Hz) der Hirnaktivität eher in der traumlosen Tiefschlafphase auftreten.

Power

Die Leistung kann als absolute und relative Power angegeben werden. Die absolute Power stellt die Aktivität des EEGs pro Frequenzband dar. Errechnet wird diese als Amplitude im Verhältnis zur jeweiligen Frequenz. Wenn man ein bestimmtes Frequenzband im Powerspektrum betrachtet, kann die Summe der Powerwerte unter der Kurve als Integral, beziehungsweise Fläche unter der Spektralkurve dargestellt werden. Wenn man dies auf die einzelnen Frequenzspektren anwendet, erhält man ein Flächenmaß, das die Aktivität des EEGs im jeweiligen Frequenzband angibt. Addiert man alle Frequenzbänder erhält man die Gesamtaktivität.

Spektrale Eckfrequenz

Die spektrale Eckfrequenz (SEF95) wurde 1983 eingeführt und bildet -wie auch die Medianfrequenz- einen von der Spektralanalyse abgeleiteten Monoparameter, der Auskunft darüber gibt, wie stark eine bestimmte Frequenz zum Signal beiträgt (Beese and Wilhelm, 2006). Grundlage der SEF ist die Powerspektrumanalyse, eine der Methoden, die bei der Narkosetiefemessung die längste Tradition besitzen. Eingeführt wurde sie, um einen vereinfachten Parameter zu generieren, der die Frequenzverteilung in der jeweiligen EEG-Epoche widerspiegelt (Schmidt et al., 2008).

Je nach Autor wird sie als entweder 90% (SEF90) oder 95% (SEF95) der Gesamtaktivität definiert. Während der Anästhesie zeigt die SEF charakteristisches Verhalten. Zunächst kommt es aufgrund der zugeführten Anästhetika (und somit steigendem Wirkspiegel) zu einer Beschleunigung des EEG mit höheren Amplituden und verkürzten Frequenzen. Dann findet eine Verschiebung der Power in den Bereich der niederen Frequenzen, also dem Delta- und Thetaband statt. Im Alpha- und Beta-Band sinkt sie hingegen ab. Dabei sinkt auch die SEF auf Werte um 12-14 Hz ab. Der Grundwert beim wachen Patienten beträgt 18-20 Hz (Schwender et al., 1996a). In zahlreichen Studien (Schwilden, 2006a, Doi et al., 1997b, Bruhn, 2003, Doi et al., 1997c, Dressler et al., 2004, Otto, 2008, Otto et al., 2012, Schwender et al., 1998a, Schwender et al., 1996a) hat sich die SEF seit ihrer Einführung als verlässlicher Parameter zum Monitoring bewährt, was zum einen auch mit der sehr guten Korrelation mit steigenden Anästhetikadosen zusammenhängt (Schwender et al., 1998b). Zudem korreliert sie ebenfalls gut mit klinischen Anzeichen und weist ein geringes Signal-Rausch-Verhältnis auf.

Auswertung

Problem der SEF ist die biphasische Reaktion, d.h. der initiale Anstieg vor Bewusstseinsverlust (Struys et al., 1998, Katoh et al., 1998, Tonner and Bein, 2006). Dies macht sie in der Klassifizierung des klinischen Zustandes bei Einleitung der Anästhesie unbrauchbar. Trotz ihres vielfachen Einsatzes werden die klassischen Spektralparameter zunehmend von neuen Parametern abgelöst. Dies ist zum einen darin begründet, dass sowohl SEF, als auch MF keinen monophasischen Verlauf aufweisen. Während zwei Phasen der Narkose zeigen sie keine korrekte Abbildung der entsprechenden Situation. Dies liegt vor in der Exzitationsphase während leichter Anästhesie, bei der es zu einer Zunahme hochfrequenter EEG-Anteile kommt und zum andern während der Burst-Suppression, die sich durch komplett unterdrückte kortikale EEG-Aktivität im Wechsel mit hochamplitudigen Aktivitäten darstellt (Bruhn et al., 2000b, Rampil, 1998).

Weighted spectral median frequency

Der Parameter Weighted spectral median frequency kann als eine Verallgemeinerung von Spektraler Eckfrequenz (siehe oben) und Medianfrequenz angesehen werden. Als Medianfrequenz wird die Frequenz des Leistungsspektrums bezeichnet, unter- und oberhalb derer 50% der Leistung liegen. Während diese beim wachen Patienten bei 12Hz liegt, werden während chirurgischen Eingriffen Werte zwischen 2 und 3Hz empfohlen (Schwilden and Stoeckel, 1993). Die Medianfrequenz (MF) die bereits 1980 zum Einsatz kam, gilt als der erste im klinischen Gebrauch eingeführte prozessierte EEG-Parameter. Da die spektralen Parameter trotz ihrer Vorteile im Monitoring eben auch bereits genannte Limitierungen aufweisen, wurde nach einer Möglichkeit gesucht auf Grundlage der Spektralanalyse eben jene Parameter noch weiter zu modifizieren und somit in ihrer Anwendbarkeit im Narkosemonitoring weiterhin zu verbessern. So wurde der neue Kombinationsparameter Weighted spectral median frequency geschaffen. Hierbei wird bei einem Signal der Länge s das Amplitudenspektrum mittels Fast Fourier Transformation berechnet. Bei der p' ten Leistung werden die Amplituden gewichtet; der Bereich unter dem gewichteten Spektrum wird von zwei Frequenzen, einmal f_{low} und f_{high} begrenzt; die Frequenz, die das Areal in zwei gleiche Hälften teilt wird als WSMF bezeichnet. Durch den Einfluss des P-Werts besitzt die WSMF eine gute Stabilität, die selbst beim Auftreten hochfrequenter Artefakte gewährleistet werden kann. Im Prinzip kann die Eigenschaft der WSMF je nach Modulation der sich im Algorithmus befindlichen Variablen $f_{low}/high$, p und r positiv beeinflusst werden. Jordan et al konnten zeigen, dass WSMF(8-49Hz) und WSMF(8-30Hz) besser in der Lage waren die hypnotische

Komponente der Narkose darzustellen als MF und SEF95 (Jordan et al., 2007). Gerade das monotone Verhalten und die Stabilität machen WSMF zu einem aussagekräftigen Parameter um zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit zu unterscheiden. Das Ziel weiterer Forschung ist es, mittels bereits genannter Variablen die Parametereigenschaften weiterhin anzupassen, um eine noch bessere Darstellung der Hypnose zu erreichen. Auch sollte die Anwendung für die gängigen Frequenzbereiche weiter zugänglich gemacht werden, sodass das Erkennen von Wachheit nicht nur auf elektromyographischer Aktivität basiert ist. Die Berücksichtigung von Frequenzen lediglich über 8Hz, ist einer der Nachteile des ansonsten vielversprechenden Parameters, da dies seinen Einsatz während tieferer Anästhesiestadien einschränkt, der Einschluss des δ - und θ -Bandes aber gerade bei dem Versuch die komplette Narkosebandbreite zu erfassen unerlässlich ist (Jordan et al., 2006, Jordan et al., 2007, Rampil, 1998).

4.1.4 Komplexität und Entropie (nichtlineare Parameter)

Im Gegensatz zu der klassischen Spektralanalyse etablieren sich immer mehr Parameter nichtlinearer dynamischer Systeme, die zusätzliche Informationen liefern, wenn das Leistungsspektrum an seine Grenzen stößt. So werden heute Parameter gefordert, die mit zunehmenden Anästhetikakonzentrationen einen monophasischen Verlauf aufweisen. Dies können MF und SEF teilweise nicht (Bruhn, 2003, Bruhn et al., 2000b, Rampil, 1998). Zunehmend kommt man von der Betrachtung des EEG als lineares System, das sich aus der Summe von Sinusschwingungen zusammensetzt ab und betrachtet das EEG als Messgröße eines nichtlinearen dynamischen, „chaotischen“ Systems. Daher werden für die Analyse mathematische Konzepte der nicht-linearen Dynamik angewendet (Fell et al., 1996). Komplexität und Entropie sind Konzepte, die in der Lage sind nichtlineares Verhalten zu beschreiben. Die Entropie ist ein Begriff der ursprünglich aus der Wärmelehre stammt und zur Systemanalyse von Gasen oder Flüssigkeit verwendet wurde (Beese, 2006). Wie auch in der Thermodynamik trifft die Entropie eine Aussage über die „Ordnung“ beziehungsweise „Unordnung“ eines Systems, wobei ein System maximaler Regelmäßigkeit den Wert „Null“ hat. Übertragen auf die Informationstheorie lässt sich daraus eine Zufälligkeit oder Vorhersagbarkeit dieses Systems ableiten. Auf dieser Grundlage wurden im Laufe der letzten Jahre für das EEG weitere Algorithmen wie die Approximate Entropie und die Permutationsentropie entwickelt, die sogar Basis kommerzieller Narkosemonitore wie zum Beispiel dem Entropie Monitor sind (Vakkuri et

al., 2005, Viertiö - Oja et al., 2004) und im weiteren noch genauer erläutert werden. Folgende Parameter wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber AEP-Stimulation hin untersucht:

- Approximate Entropie verschiedener Frequenzen
- Permutationsentropie verschiedener Frequenzen
- Spektralentropie
- Lempel Ziv Komplexität
- Correlation Dimension

Approximate Entropie

Die Approximate Entropie (ApEn), 1991 von Pincus eingeführt (Pincus, 1991), ist eine Modifikation der Kolmogorov-Sinai-Entropie und wurde speziell zur Bestimmung der Regelmäßigkeit biologischer Signale entwickelt. Sie stammt aus dem Gebiet der nichtlinearen Dynamik und beschreibt die Unvorhersagbarkeit oder die Zufälligkeit eines Signals (Pincus, 1991, Pincus et al., 1991).

Ihr Vorteil gegenüber anderen Entropieformen liegt zum einen in ihrer Stabilität gegenüber Rauschen und zum anderen in der Eigenschaft auch bei kleinen Datensätzen Informationen zu liefern. Dies gelingt dadurch, dass die Vorhersagbarkeit des neuen Amplitudenwerts auf Basis des vorherigen Werts des Datensatzes beruht.

Das bedeutet also, dass wenn die Unregelmäßigkeit in einem System zunimmt, auch die Vorhersagewahrscheinlichkeit des nachfolgenden Werts zunimmt. Der Entropiewert wäre 1. In einer perfekt regelmäßigen Datenreihe hingegen, bleibt die Vorhersagewahrscheinlichkeit immer gleich. Der Wert der ApEn wäre in dem Falle 0 (Bruhn et al., 2000a, Wilhelm, 2006a).

Im Bereich des Narkosemonitorings wurde die ApEn 1998 erstmals von Bruhn eingeführt. Hierbei konnte er zeigen, dass die ApEn gut mit steigender Hypnotikadosis, wie z.B. mit Desfluran korreliert. Hiermit konnte diese in ihrem Pk- Wert durchaus mit klassischen spektralen Parametern wie der SEF und der MF auf eine Ebene gesetzt werden. Vielmehr war nun ein Parameter geschaffen, dem es gelang die Mängel der Spektralanalyse, wie ihr biphasisches Verhalten bei niedrigen Anästhetikakonzentrationen und ihre Missinterpretation der Burst Suppressionen bei tiefer Anästhesie als Abschwächung der Anästhesie, auszugleichen (Bruhn et al., 2000a). Mit zunehmender Interpretation des EEG als nichtlineares System wird auch die ApEn vermehrt zum Monitoring verwendet

und konnte bereits in mehreren Studien erfolgreich als Narkosetiefemarker eingesetzt werden (Jordan et al., 2006, Jordan et al., 2008, Horn et al., 2009, Schwilden et al., 2005). Daher ist ihre Unbeeinflussbarkeit durch das AEP besonders wichtig.

Permutationsentropie

Die erst 2002 von Bandt et al. eingeführte Permutationsentropie (PeEn) misst wie andere Entropien auch die Unregelmäßigkeit eines Signals, basiert aber speziell auf dem Vergleich zwischen benachbarten Anordnungen von Signalwerten (Bandt and Pompe, 2002). Ähnlich wie die ApEn analysiert sie aufeinanderfolgende Subvektoren konstanter Länge n in einem bestimmten Signalintervall. Dabei wird eine Reihenfolge von Mustern jedes Subvektors errechnet und anschließend eine Anzahl n der dabei stattfindenden Vertauschungen/Permutationen errechnet. Der Parameterwert beschreibt am Ende eine Entropie der Verteilung der beobachteten Permutationen und misst somit das monotone Verhalten benachbarter Signalamplituden. Der Vorteil dieses Algorithmus –im Gegensatz zur ApEn– liegt darin, dass hierbei keine absoluten Amplitudenwerte benötigt werden, sondern lediglich deren Rangordnung. Damit kann die PeEn als nichtparametrisches Maß auch angewendet werden, wenn das Signal fehlerhafte Amplituden (Ausreißer) enthält oder verzerrt vorliegt (Jordan et al., 2008). Gerade diese Robustheit gegenüber Signalartefakten und die Unabhängigkeit von hohen Frequenzen und Einbettungsdimensionen machen die PeEn zu einem vielversprechenden Parameter im EEG-Monitoring. Die PeEn konnte bereits erfolgreich als Marker zur Unterscheidung zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit eingesetzt werden (Jordan et al., 2008, Li et al., 2010, Li et al., 2008, Olofsen et al., 2008) und übertraf dabei sogar teilweise die verwandte ApEn.

Spektralentropie

Die Spektralentropie entsteht dadurch, dass das Leistungsspektrum als Verteilungsdichte angesehen wird, wofür dann die korrespondierende Entropie errechnet wird. Diese basiert also nur auf dem Spektrum und enthält keine Phaseninformationen (Viertiö - Oja et al., 2004).

Lempel-Ziv-Komplexität

Dieses von Lempel und Ziv eingeführte Maß der Komplexität (LZc) (Lempel and Ziv, 1976) ist eine Maßeinheit, die die Quote für das Auftreten neuer Muster-Generationen in einer festgelegten Symbolreihe angibt. Dieser, aus der Informationstechnologie stammende Algorithmus wurde früher hauptsächlich zur Datenkompression und -verschlüsselung angewandt, entwickelte sich aber zunehmend als Mittel zur Beschreibung biomechanischer Signale (Aboy et al., 2006). So wurde sie zur EEG-Analyse nicht nur im Bereich der Narkosetiefemessung, sondern ebenso im Bereich der Alzheimer- und Epilepsieforschung eingesetzt (Zhang and Roy, 2001, Zhang et al., 2001b).

Das Prinzip beruht hierbei –stark vereinfacht gesagt– in einer Übersetzung des zu analysierenden Signals in eine aus weniger Symbolen und Subsymbolen bestehende Sequenz. Ein Komplexitätszähler misst hierbei das Auftreten neuer wiederkehrender Muster in Relation zur Zeit. Zhang setzte bereits 2001 die LZc erfolgreich als Marker zur Unterscheidung von Wachheit und Bewusstlosigkeit während der Allgemeinanästhesie ein. Ihr Vorteil besteht zum einen in ihrer, von der Art der Anästhesie unabhängigen universellen Anwendbarkeit und zum anderen aufgrund ihres vereinfachten Algorithmus in ihrer Echtzeitfähigkeit. Vor allem aufgrund Letzterem weist die LZc eine klare Überlegenheit gegenüber der ApEn und der Spektralanalyse auf, deren recht komplexe Algorithmen immer mit einer geringen Zeitverzögerung einhergehen und damit, trotz Eignung fürs Monitoring, für den klinischen Gebrauch stark von der Leistung der eingesetzten Rechner abhängig sind. Zudem ist die LZc sowohl auf deterministische als auch stochastische Systeme ausgelegt und somit modellunabhängig. Damit spiegelt sie als Parameter auch die moderne Auffassung des Gehirns als Kombination beider Modelle wider (Zhang et al., 2001b).

Korrelationsdimension

Der Begriff der Korrelationsdimension wurde zum ersten Mal 1983 von Grassberger und Procaccia eingeführt und wird vor allem zur Analyse experimenteller Zeitreihen verwendet (Grassberger and Procaccia, 1983). Die Korrelationsdimension kann als ein Maß zur Quantifizierung der Regularität eines Signals definiert werden, das von einem niedrigdimensionalen System erzeugt wird (Lai et al., 2002). Bereits in früheren Studien wurde sie als EEG-Parameter zur Unterscheidung von Wachheit und Bewusstsein eingesetzt und wies während zu- und abnehmenden Anästhetikakonzentrationen

monotones Verhalten auf (Schwilden, 2006b). Aufgrund dieser Eigenschaft ist die Korrelationsdimension als interessanter Marker von Wachheit beim Monitoring einsetzbar und sollte daher auch auf AEP-Empfindlichkeit hin untersucht werden.

4.2 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde die bewährte Kombination aus P-Wert und Konfidenzintervallen eingesetzt, da beide Konzepte einander ergänzende Informationen beinhalten und somit eine genauere Aussage nicht nur über die statistische, sondern auch über die klinische Relevanz einer Stichprobe erlauben.

4.2.1 P-Wert

Der P-Wert ist das Ergebnis eines statistischen Signifikanztests zur Prüfung einer vorab aufgestellten Nullhypothese. Er macht eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit –wenn man davon ausgeht die aufgestellte Nullhypothese ist wahr- dass sich die Daten wie beobachtet oder extremer entwickeln (Bender and Lange, 2007b). In unserem Fall lautet die Nullhypothese: Das AEP hat keine Auswirkungen auf das EEG.

Da vor der Datenerhebung ein Signifikanzniveau α (= maximale Irrtumswahrscheinlichkeit) von 0,05 festgelegt wurde, bedeutet dies, dass Werte kleiner 0,05 statistische Signifikanz zu α aufweisen. Für jeden der ausgewählten Parameter wurde nun pro Phase ein P-Wert bestimmt, der eine schnelle Entscheidung zulässt, ob dieser Parameter einen Unterschied aufweist oder nicht. Anhand des Abstandes zum Signifikanzniveau, konnten die Parameter pro Phase selektiert werden, die mit AEP-Stimulation im Hintergrund einen Unterschied zum „unstimulierten“ EEG aufwiesen. Wenn man dies auf die Nullhypothese überträgt bedeutet das, dass das AEP auf den entsprechender Parameter Einfluss nimmt.

Auch wenn die P-Wert-Analyse eine schnelle und übersichtliche Methode ist statistische Signifikanz aufzuzeigen, darf nicht vergessen werden, dass er sowohl von der Effektstärke, als auch der Variabilität der Werte und der Fallzahl abhängig ist. So muss gerade bei der unterschiedlichen Datenanzahl pro Phase vorsichtig bei der Analyse vorgegangen werden. Der P-Wert kann lediglich eine Aussage darüber treffen, dass eine statistische Signifikanz vorliegt, sagt jedoch nichts über die Effektstärke. Um aber mithilfe

einer Studie auch eine klinische Relevanz zu erzielen, benutzt man zur weiteren Informationsgewinnung neben dem P-Wert Konfidenzintervalle (du Prel et al., 2010).

4.2.2 Konfidenzintervalle

Das Konfidenzintervall gibt einen Unsicherheitsbereich für die Schätzung eines unbekanntem interessierenden Parameters einer Stichprobe an. Zur Berechnung muss vorher die gewünschte Überdeckungswahrscheinlichkeit spezifiziert werden. Meist wird diese mit 95% angegeben, was bedeutet, dass der gewünschte Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% in dem vom Konfidenzintervall angegebenen Bereich liegt. Wie breit, beziehungsweise groß das Konfidenzintervall ist hängt zum einen vom Umfang der Stichprobe und von der Standardabweichung in den Gruppen ab (Bender and Lange, 2007a). So liefert eine große Stichprobe mehr Vertrauen, was sich in einem engeren Konfidenzintervall widerspiegelt, während eine kleine Stichprobe mit großer Streuung ein eher breites Konfidenzintervall erzeugt. Mithilfe dieser Konfidenzintervalle kann im Gegensatz zum P-Wert eine Aussage über die Effektstärke und die Effektrichtung gemacht werden. Dies kann wichtige Informationen über die klinische Relevanz der Ergebnisse liefern, die teilweise allein mit dem P-Wert nicht möglich sind (Prel et al., 2009).

5. Ergebnisse

Die Studie wurde an 30 Männern und 29 Frauen an drei Zentren durchgeführt. An jedem der drei Zentren wurden Durchschnittsalter, -größe, -gewicht und ASA-Klassifikation analysiert. Eine Übersicht über die demographischen Daten, der in der Studie eingeschlossenen Patienten liefert Tab. 1. Mit den an dem jeweiligen Zentrum gängigen Anästhesieverfahren wurden die Patienten in Narkose versetzt, währenddessen neben EEG-Aufzeichnung auch die Erfassung akustisch evozierter Potentiale erfolgte. Nach der Aufteilung der Narkose in vier stabile Narkosephasen, wurden pro Phase EEG-Intervalle mit und ohne im Hintergrund ablaufenden Klick-Stimulus zur AEP-Erzeugung verglichen und daraus der Einfluss des AEP-Stimulation auf ausgewählte Parameter analysiert. Bei einigen der Parameter, wie Leistung, Approximate Entropie etc. wurden zur genaueren Analyse Niedrigpassfilter eingesetzt, um die einzelnen Frequenzbänder zusätzlich separat erfassen zu können.

Tabelle 1: Demographische Daten der Probanden

	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Alter (Jahre)
	Mittelwert (+SD)	Mittelwert (+SD)	Mittelwert (+SD)
Total	171.3; 10	75.6; 15	45.8; 13

SD = Standardabweichung

5.1 Vom Klick-Stimulus unbeeinflusste Parameter

Ziel der Analyse ist es, sowohl diejenigen Parameter herauszuarbeiten, bei denen es durch den Klick-Stimulus zu einer signifikanten Änderung ihres ursprünglichen Werts gekommen ist, als auch die einzelnen Phasen zu vergleichen, in denen diese Änderungen stattfinden. Anhand der P-Wert-Analyse kann eine schnelle Entscheidung getroffen werden, ob es zu der gesuchten Abweichung gekommen ist oder der Wert konstant bleibt. Die Effektrichtung, also ob der Wert des Parameters aufgrund des neuen Stimulus steigt oder absinkt, wird anhand der Konfidenzintervalle bestimmt. Vorerst werden nur die reinen Änderungen im EEG durch den akustischen Reiz dargestellt.

Ergebnisse

Als statistisch signifikant wurden P-Werte von 0,000 bis 0,009 angesehen. Im Folgenden werden die einzelnen Parameter in allen vier Narkosephasen miteinander verglichen und je nach Häufigkeit ihrer Abweichungen aufgrund des Stimulus in vier Kategorien unterteilt.

Tabelle 2: Vom Klick komplett unbeeinflusste Parameter

	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
LZc (0-49Hz)	-	-	-	-
LZc (0-90Hz)	-	-	-	-
ApEn (0-30Hz)	-	-	-	-
ApEn (0-49Hz)	-	-	-	-
ApEn (0-90)	-	-	-	-
WSMF(8-30Hz)	-	-	-	-

- Parameter durch Klick unbeeinflusst
- X Parameter durch Klick beeinflusst

Sowohl die LZc als auch die ApEn zeigen in keiner Phase signifikante Unterschiede zwischen Ruhe-EEG und Klick-stimuliertem EEG. Auch die WSMF zeigte im Bereich von 8 bis 30 Hz keine signifikante Änderung durch die Klicks. Das Gamma- und das Deltaband sind hierbei jedoch ausgeschlossen.

Tabelle 3: Vom Klick-Stimulus nur geringfügig beeinflusste Parameter (Änderung in einer Narkosephase)

Parameter	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
SpectralEntropy	-	-	X	-
PeEn (0-90Hz)	-	X	-	-
SEF95	-	-	(X)	-
P (0-30Hz)	-	-	X	-
P (0-4Hz)	-	-	X	-
CrDim (8-20Hz)	X	-	-	-
PeEn (0-30Hz)	-	(X)	-	-

- Parameter durch Klick unbeeinflusst
- X Parameter durch Klick signifikant beeinflusst
- (X) Parameter durch Klick nicht signifikant beeinflusst

Ergebnisse

Bei den Parametern, bei denen eine Abweichung von ihrem Ursprungswert, also eine Beeinflussung durch den Klick, lediglich in einer Phase vorlag, wurde diese Änderung zunächst auf statistische Signifikanz überprüft. Daher werden folgende Parameter nur unter Vorbehalt unter dem Punkt Änderung in einer Narkosephase aufgelistet, da ihr P-Wert zwar im allgemein vorgegebenen Signifikanzbereich kleiner 0,05 liegt, im Vergleich zu den anderen Werten jedoch nicht aussagekräftig genug erscheint, da unser Signifikanzbereich bei maximal 0,009 festgesetzt wurde. Dazu zählen:

- SEF95
- PeEn(0-30Hz)

Aufgrund dieser fehlenden Signifikanz kann auch diesen Parametern stabiles Verhalten trotz Klick-Stimulus zugeschrieben werden. Signifikante Abweichung konnte bei der CorDim in Phase 1, der PeEn(0-90Hz) in Phase 2, den Leistungen 0-4 Hz, 0-30Hz und der Spektralentropie jeweils in Phase 3 beobachtet werden.

5.2 Durch den Klick-Stimulus beeinflusste Parameter

5.2.1 Änderung in zwei Narkosephasen

Tabelle 4: Durch den Klick-Stimulus beeinflusste Parameter (Änderung in zwei Narkosephasen)

Parameter	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
PeEn (0-49Hz)	-	(x)	x	-
P (30-128Hz)	-	-	x	x
P (4-8Hz)	x	x	-	-
P (8-12Hz)	x	x	-	-
P (0-128Hz)	-	-	x	x

- Parameter durch Klick unbeeinflusst
- X Parameter durch Klick beeinflusst
- (X) Parameter durch Klick nicht signifikant beeinflusst

Die Parameter, bei denen in zwei Phasen der Narkose eine Beeinflussung durch den Klick des AEP's stattfindet, betreffen hauptsächlich die Leistungen in einzelnen

Ergebnisse

Frequenzbändern. Bei der PeEn ist nur in Phase 3 ein signifikanter Unterschied festzustellen, weswegen die Zuordnung zu dieser Gruppe nur teilweise gerechtfertigt ist. Signifikante Abweichungen waren hierbei vor allen Dingen im θ - und α -Band und bei der Gesamtleistung festzustellen.

5.2.2 Änderung in drei Narkosephasen

Tabelle 5: Durch den Klick-Stimulus beeinflusste Parameter (Änderung in drei Narkosephasen)

Parameter	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
WSMF (8-200Hz)	x	-	x	x
P (12-20Hz)	x	x	x	-
P (20-30Hz)	x	x	-	x

- Parameter durch Klick unbeeinflusst
X Parameter durch Klick beeinflusst

Bei oben genannten Parametern fällt auf, dass hauptsächlich das β -Band (12-30Hz) vom Klick-Stimulus beeinflusst wird. In jeder der drei Phasen konnten jeweils signifikante Unterschiede zum β -Band ohne den im Hintergrund ablaufenden AEP-Stimulus aufgezeigt werden. Auch die WSMF(8-200Hz) zeigt eine starke Empfindlichkeit auf den akustischen Reiz, die erst aufgrund von Miteinschluss des γ -Bandes aufzutreten scheint.

Ein Parameter der in allen vier Phasen durch den Klick signifikante Abweichungen aufzeigt ist nicht vorhanden.

5.3 Phasenanalyse

Tabelle 6: Fallanzahl gesamt

	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Gesamt
Fälle insgesamt	1908	3024	14904	792	20628
Prozentuale Verteilung	~ 9,2%	~ 14,7%	~ 72,3%	~ 3,8%	100%

Davon zur Analyse eingeschlossene Fälle:

Tabelle 7: Ausgewertete Fallanzahl

	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Gesamt
Fälle eingeschlossen	1265	2806	12751	417	17239
Prozentuale Verteilung	~ 7,3%	~ 16,3%	~ 74,0%	~ 2,4%	100%

Bei kritischer Betrachtung der Anzahl der zur Auswertung gewonnenen Daten, fällt der deutliche Unterschied der Datenanzahl in den einzelnen Phasen ins Auge. Nach prozentualer Verteilung stammen demzufolge ca. 74% der verwendeten Daten allein aus Phase 3 (Narkose nach Hautschnitt). Somit sind aufgrund der hohen Anzahl die Ergebnisse hier als aussagekräftiger und verlässlicher zu erachten, als die Ergebnisse aus Phasen 1,2 und 4, welche aufgrund ihres geringen Datenvolumens eine große Variabilität der Ergebnisse zulassen.

5.4 Vergleich linearer und nichtlinearer Parameter

5.4.1 Einfluss auf nichtlineare Parameter

Im Rahmen unserer Untersuchungen konnten die getesteten nonlinearen Parameter ApEn, LZc und CrDim robustes Verhalten gegenüber dem Klick-Stimulus zeigen. Während die ApEn und LZc keinerlei Einfluss durch das AEP aufweisen, war bei der CrDim und der PeEn(0-90Hz) ein signifikanter Unterschied in einer Narkosephase zu erkennen. Gerade bei Betrachtung der Permutationsentropie, die als einer der neueren, vielversprechenden Werte gehandelt wird, fällt die scheinbare Empfindlichkeit auf den Reiz des akustisch evozierten Potentials auf. Während die PeEn bei den Frequenzen bis 30 und 90Hz jeweils nur in Phase 2 einen Unterschied zum EEG ohne Klickstimulus zeigt, ist bei Frequenzen bis 49Hz bereits ein Einfluss in Phase 2 und 3 zu erkennen.

5.4.2 Einfluss auf Spektralparameter

Die Spektralparameter SEF95, Spektralentropie und WSMF(8-30Hz) zeigen sich vom Klick-Stimulus nahezu unbeeinflusst. Zwar findet sich eine Abweichung bei der Spektralentropie in Phase1, dieser entstammen jedoch prozentual die wenigsten Daten, wodurch dies nur geringe Aussagekraft besitzt.

Lediglich die WSMF unter Einschluss des γ -Bandes lässt deutlich eine Änderung in Phase 1, 3 und 4 erkennen. Aufgrund der Tatsache, dass dieser Parameter bei Ausschluss des γ -Bandes stabiles Verhalten vorgewiesen hat, liegt die Vermutung nahe, dass es sich hierbei um den Einfluss von Muskelartefakten handeln könnte. Als Verursacher wird im Folgenden der Ohrstellerreflex, hervorgerufen durch den Klick diskutiert.

6. Diskussion

6.1 Analyse der einzelnen Frequenzbänder

Ein wichtiger Aspekt bei der Analyse ist die differenzierte Betrachtung der einzelnen Frequenzbänder.

Hierbei sollen die klassischen EEG Frequenzen Alpha (α), Beta (β), Theta (θ), Delta (δ) und Gamma (γ) auf ihre Klickempfindlichkeit hin untersucht werden.

6.1.1 Analyse der Leistungen der einzelnen Frequenzen

Tabelle 8: Leistungen der einzelnen Frequenzbänder

(klassischer EEG-Bereich 0-30Hz)

		Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
β	P(20-30Hz)	↑	↓	↓	↓
	P(12-20Hz)	↑	↑	↓	↓
α	P(8-12Hz)	↑	↓	↑	↓
θ	P(4-8Hz)	↑	↓	↓	↓
γ	P(0-4Hz)	↑	↑	↑	↑

↑/↓ Anstieg/Abfall im Konfidenzintervall mit signifikanter Änderung
↑/↓ Anstieg/Abfall im Konfidenzintervall ohne Änderung

Diskussion

Wie zuvor beschrieben, ist die Leistung innerhalb der einzelnen Frequenzen das, was bedingt durch den akustischen Reiz die größte Abweichung zum Roh-EEG aufweist. Bei genauer Betrachtung der einzelnen Frequenzen fällt zunächst wieder der signifikante Einfluss des Klickreizes auf das β -Band, vor allem in den ersten beiden Narkosestadien ins Auge. Grund hierfür scheint vermutlich, die noch nicht vorhandene beziehungsweise geringere Narkosetiefe zu sein. Gerade in Phase 1 finden noch Aufmerksamkeits- und kognitive Prozesse statt, die diese Frequenzverteilung rechtfertigen könnten. So zeigt sich später in Phase 3, der stabilsten Narkosephase eine verminderte Anfälligkeit des Roh-EEG für den dargebotenen akustischen Reiz und eine Verschiebung der Parameter in den niederfrequenten Bereich. Hierbei scheint es aufgrund der erhöhten Anästhesiedosis zu einer verminderten Reizempfindlichkeit des Cortiorgans oder einer blockierten afferenten Reizweiterleitung gekommen zu sein. Wenn man hiervon ausgeht, müsste es aber im Umkehrschluss in Phase 4 (wach nach Ausleitung) mit sinkendem Anästhetikaspiegel wieder zu steigender Aktivität im β -Band kommen, was aber nicht zu beobachten war. Als weitere Möglichkeit für die verstärkte Aktivierung im β -Bereich könnte der erste Peak des PAR, dessen Spektrum bei 20-25Hz liegt, verantwortlich gemacht werden. Auf dies wird in Punkt 6.3 näher eingegangen.

Grundsätzlich zeigt das EEG bei Narkose bestimmte Veränderung in Form, Frequenz und Amplitude. Diese sind sowohl medikamentenabhängig, als auch patientenindividuell von Körpertemperatur, Alter und Geschlecht beeinflusst. Eine genaue Korrelation von bestimmten EEG-Mustern zu unterschiedlichen Anästhesiestadien ist bisher nicht möglich. Dadurch ist es schwer zu definieren, inwieweit die Veränderungen im β -Band während der Narkose durch den Klick-Reiz von ihrer ursprünglichen Form abweichen. Grundsätzlich verhält sich das EEG während der Narkose ähnlich des EEG's bei zunehmender Schlafentiefe. Bei Einleitung der Narkose kommt es zunächst zu einer Abnahme der Amplituden. Schnelle Frequenzen treten auf, die bei Vertiefung der Narkose von langsamen Wellen (θ - und δ -Bereich) unterlagert sind. Bei tiefer Narkose wird das Kurvenbild von hochamplitudigen δ -Wellen dominiert. Bei zu tiefer Narkose kommt es zu isoelektrischen Kurvenstrecken, die durch einzelne periodisch wiederkehrende Bursts durchbrochen werden. Bei Ausleitung der Anästhesie werden diese Stadien in umgekehrter Reihenfolge durchlaufen (Kugler, 1981).

6.1.2 Analyse der Gesamtleistung anhand der WSMF

Tabelle 9: Weighted spectral median frequency

WSMF	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
8-30 Hz	↑	↓	↑	↓
8-200 Hz	↓	↑	↑	↑

↑/↓ Anstieg/Abfall im Konfidenzintervall mit signifikanter Änderung
 ↑/↓ Anstieg/Abfall im Konfidenzintervall ohne Änderung

Die WSMF im Frequenzbereich bis 30Hz mit Ausschluss des γ - und δ -Bandes zeigt sich, wie bereits beschrieben unbeeinflusst vom Klickreiz. Das γ -Band wird bei der WSMF oft ausgespart, um die reine kortikale Aktivität während der Hypnose besser analysieren zu können und so Surrogatparameter, die durch EMGs entstehen bewusst von der Analyse auszuschließen. Dennoch wäre es für das Monitoring gerade bei steigender Anästhesietiefe wichtig den δ - und θ -Bereich miteinzuschließen. Bei einer Studie aus dem Jahr 2006 in der verschiedene gut erprobte Narkosetiefemarker mithilfe einer Fuzzy-Interferenz kombiniert wurden, um somit auch ihr Kombinationsvermögen mit anderen Parameter zu testen, konnten Jordan et al. nachweisen, dass ApEn und LZc gerade im Bereich der tiefen Narkose und Burst Suppression gute Ergebnisse liefern (Jordan et al., 2006). Dieses ähnliche Trendverhalten, das auch hier zu beobachten war, spricht ebenfalls für eine mögliche Verbindung beider Parameter.

Bei Einschluss des γ -Bandes fällt jedoch sofort die starke Beeinflussung des Parameters durch den Klick auf, der die Werte der Gesamtaktivität zu erhöhen scheint. Interessanterweise spiegelt sich die, durch den Klick stark betroffene Leistung im β -Band nicht in der WSMF bis 30Hz wider, die sich in diesem Frequenzbereich komplett unbeeinflusst zeigt.

6.1.3 Analyse der Frequenzbereiche der nichtlinearen Parameter

Tabelle 10: ApEn, PeEn, LZc, Sen

		Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
0-30 Hz	ApEn	↑	↑	↓	↓
	PeEn	↑	↓	↓	↓
	Sen	↑	↓	↑	↓
0-49 Hz	ApEn	↑	↑	↓	↓
	LZc	↑	↑	↓	↓
	PeEn	↑	↓	↓	↓
0-90 Hz	ApEn	↑	↑	↓	↓
	LZc	↑	↑	↓	↓
	PeEn	↑	↓	↑	↓

↑/↓ Anstieg/Abfall im Konfidenzintervall mit signifikanter Änderung
↑/↓ Anstieg/Abfall im Konfidenzintervall ohne Änderung

Die nichtlinearen Parameter verhalten sich, wie bereits analysiert dem Klickreiz gegenüber verhältnismäßig stabil. Bei der Frequenzanalyse der nichtlinearen Parameter wie der ApEn, der PeEn, der Sinaientropie (Sen) und der LZc, wurde eine gröbere Unterteilung gewählt, die nicht die einzelnen Frequenzbänder berücksichtigt. Hierbei wurden die Parameter zunächst auf ihre Sensibilität auf den Klick im Rahmen des Frequenzbereichs des klassischen EEGs (0-30Hz) untersucht. In einem zweiten Schritt wurde dann stufenweise das γ -Band in die Analyse miteinbezogen. Zunächst dehnte man hierfür den Frequenzbereich auf 49Hz und in einem weiteren Schritt auf 90Hz aus. Bei einer Abtastfrequenz von 200Hz, stellt 90Hz die oberste Grenze für die Analyse des γ -Bandes dar. Deutlich zu erkennen ist hierbei, dass sowohl die LZc als auch die ApEn dem Klickreiz sehr stabil gegenüberstehen. Lediglich die PeEn zeigt besonders in Phase 2 Anfälligkeit, wobei darauf verwiesen sei, dass bei P-Wert-Auswertung nur bei der PeEn(0-90Hz) ausreichende Signifikanz vorlag. Bei PeEn(0-30Hz) und (0-49Hz) war zwar eine Abweichung zu verzeichnen, diese lag aber über dem Maximalwert unseres bestimmten Signifikanzniveaus von 0,009.

Da bei allen nichtlinearen Parametern das empfindliche β -Band in die Analyse miteinbezogen wurde, kann davon ausgegangen werden, dass dies ein möglicher Grund für die veränderten Werte in Phase 2 sein könnte, da sich hier das β -Band aufgrund der noch verhältnismäßig leichten Narkose für den externen Reiz anfällig zeigt.

6.2 Zunehmende Bedeutung nichtlinearer Zeitreihenanalysen

„Es gibt im Gehirn weder einen singulären Ort, zu dem alle sensorischen Systeme ihre Ergebnisse senden könnten, noch gibt es eine zentrale Lenkungs- und Entscheidungsinstanz. Offensichtlich hat die Evolution das Gehirn mit Mechanismen zur Selbstorganisation ausgestattet, die in der Lage sind, auch ohne eine zentrale Instanz globale Ordnungszustände herzustellen. (...)

Wir werden zur Analyse und Beschreibung dieser Systemzustände mathematisches Rüstzeug und den Einsatz sehr leistungsfähiger Rechner benötigen. Und wir werden das gleiche Problem haben, mit dem die moderne Physik konfrontiert ist. Die Modelle werden unanschaulich sein und auch unserer Intuition von der Verfasstheit unserer Gehirne widersprechen.“

Wolf Singer, Direktor des Max-Planck-Instituts für Hirnforschung in der „Zeit“ 2007

Das menschliche Gehirn, seine Funktionsweise und die Verarbeitung von Informationen stellen trotz zahlreicher neuer Erkenntnisse die Wissenschaft immer noch vor ein Rätsel. Zunehmend wird uns bewusst, dass man um dieses zu begreifen, auf immer neue Methoden zurückgreifen muss. Bereits 1980 wurden zu diesem Zwecke neue mathematische Analysemethoden eingeführt, die zum ersten Mal das Gehirn als das komplexe, dynamische und teilweise sogar chaotische System begreifen, das es tatsächlich ist. Unter das System nichtlinearer Zeitreihenanalysen fallen Entropiemessungen, Komplexitätsmessung und das Bisppektrum. Obwohl die auf dem Frequenzspektrum basierenden Parameter wie die SEF und MF in der klinischen Praxis immer noch vermehrt eingesetzt werden und sich deren Funktion auch in kommerziellen Monitoringsystemen widerfindet, geht der Trend immer mehr in die Richtung diese bewährten Werte durch neue Methoden zu ergänzen, die zusätzliche wertvolle Informationen zum genaueren Verständnis kortikaler Signalverarbeitung liefern können. Gerade in der Schlaf- und Epilepsieforschung, wie auch in der Narkosetiefemessung werden Lösungen gesucht, die die komplizierte EEG-Analyse auch für den nicht erfahrenen Behandler erleichtern und effizienter gestalten können.

Das EEG ist als die Überlagerung postsynaptischer Potenziale zu verstehen, die in Lage V des Kortex von Pyramidenzellen erzeugt werden. Der dabei entstehende Rhythmus ist das Ergebnis von Summationseffekten tausender exzitatorischer und inhibitorischer Potenziale. Als Ursprungsort wird hierbei der Thalamus angesehen, dessen Oszillationen das Feuern kortikaler Neuronen aktiviert (Alkire et al., 2008). Da im Gehirn ständig Informationen weitergleitet und verarbeitet werden und ein permanenter Austausch zwischen peripherem und zentralem Nervensystem stattfindet, hat die Betrachtung als ultrahochdimensionales

dynamisches System zunehmend die traditionelle Anschauung abgelöst. Während man früher davon ausging, dass es sich beim EEG-Signal um einen stochastischen linearen Prozess handelt, hat man heute begriffen, dass es vielmehr als pseudostochastisch, dynamisch und nicht-stationär zu charakterisieren ist (Thakor and Tong, 2004). Eine Stationarität ist beim EEG nur für eine kurze Zeitspanne gegeben (beim wachen Patienten mit 90%iger Vorhersagewahrscheinlichkeit Stationarität von ca. 20 Sekunden), nimmt jedoch bei zunehmender Anästhesie zu (Kreuzer et al., 2014).

Nichtlineare Systeme können diese Probleme aufgrund ihres Konzepts zum Teil überwinden. Dabei benötigen sie einen sogenannten „Phasenraum“. Dieser entsteht durch die Anzahl möglicher Zustände, die ein System erreichen kann. Jeder Zustand wird dann durch einen Punkt in einem n-dimensionalen Phasenraum repräsentiert, bei dem die Koordinaten durch den Wert von n Zustandsvariablen festgelegt sind. Im Zeitverlauf betrachtet, wird die Abfolge solcher Zustände als Trajektor bezeichnet. In energieaufnehmenden Systemen nähert sich der Trajektor bei Zeitreihen die ins Unendliche verlaufen, einer niedrigeren Teildimension des Phasenraums an. Diese Teildimension wird Attraktor genannt. Die Grundlage aller nichtlinearen Zeitreihenanalysen basiert auf der mathematischen Theorie, die die Rekonstruktion eben jenes Attraktors anhand der Messung nur einer Zustandsvariablen seines Systems erlaubt (Fell et al., 1996).

Das Verhalten nichtlinearer Parameter wurde schon in vielen Studien erforscht. Am häufigsten sind die sogenannten „dimension estimations“, die Kolomogrov Sinai Entropie und die Approximate Entropie Gegenstand der Untersuchungen, die sich auch gerade im Bereich des Monitoring neben den klassischen Spektralparametern einen festen Platz bei der Auswertung von EEG-Signalen gesichert haben. Der Grund liegt zum einen in ihrer Anwendbarkeit auch bei kleineren Analysefenstern und ihrem -im Gegensatz zur Spektralanalyse- beständigen monotonen Verhalten bei steigender Anästhetikakonzentration (Widman et al., 2000).

Generell lässt sich sagen, dass heutzutage trotz Zunahme nonlinearer Methoden immer noch vermehrt die Zeit-Frequenz-Analysen in klinischem Gebrauch sind. Aufgrund der bekannten Problematik, aufgrund biphasischen Verhaltens während der Anästhesie keine verlässlichen Ergebnisse zu liefern, werden sie zunehmend durch nichtlineare Parameter ergänzt. Die ausschließliche Verwendung eben jener Parameter, wird trotz zahlreicher vielversprechender Ergebnisse dennoch noch nicht empfohlen, da diese zum einen nicht immer zuverlässig zwischen wach und bewusstlos unterscheiden können und zum andern viel von sogenannten „Settings“ wie Frequenzen und Einbettungsdimensionen etc. abhängig sind. Dennoch erscheint gerade die Verbindung von Spektralparametern mit Muster-Analyse-Parametern

wie Entropien und Komplexitätsmessungen in dem Bestreben sinnvoll, einander zu ergänzen und in ihren jeweiligen Schwachstellen auszugleichen. So wird vermehrt an der Entwicklung von Kombinationsparametern gearbeitet, die die Vorteile der jeweiligen Analysemethoden in sich vereinen und so eine differenzierte Aussage über unterschiedliche Level der Anästhesie zulassen. Da gerade die Erforschung der verschiedenen Anästhesietiefen mittels akustischer Stimulation wichtige Informationen über die kortikale Signalweiterleitung bietet, ist es von essentieller Bedeutung, dass die dafür eingesetzten Parameter keine Beeinflussung durch den im Hintergrund ablaufenden Reiz zeigen. Sollte der Parameter durch den Klick-Stimulus im Vergleich zum einfachen EEG eine Änderung vorweisen, wäre er für weitere Analysen ungeeignet, da er so das Studienergebnis verfälscht. In dieser Analyse konnte festgestellt werden, dass die entscheidenden Parameter bis auf eine Ausnahme kaum durch den Reiz gestört werden und somit für Studien mit akustisch evozierten Potentialen weiterhin eingesetzt werden können.

Wie bereits herausgearbeitet, hat der Klick-Stimulus hauptsächlich merklichen Einfluss auf das β -Band des EEGs. Dessen Frequenzbereich von 12-30Hz wurde auch bei der Analyse nichtlinearer Parameter miteingeschlossen. Aufgrund der signifikanten Ergebnisse, könnte man davon ausgehen, dass die Parameter bei Einschluss dieses sensiblen Frequenzbereichs gerade in Phase 1 und 2 Anfälligkeit auf den Stimulus zeigen. Bis auf die PeEn zeigen sich diese jedoch komplett unbeeinflusst. Die PeEn wird, wie bereits beschrieben nur in Phase 2 vom Klick in ihrem ursprünglichen Verhalten beeinflusst, was durch die noch flache Narkose bedingt sein könnte. Wie auch hier beobachtet, beeinflussen die Änderungen im Frequenzbereich des β -Bandes von 12-30Hz, obwohl in vielen Parametern mitanalysiert und nicht ausgespart, nur die wenigsten Parameter direkt in ihrer Regelmäßigkeit. Außer der PeEn könnte lediglich die veränderte Narkosephase 1 der CorDim durch die vermehrte β -Aktivität erklärt werden.

Vielmehr scheint das γ -Band Grund für einen Anstieg der Gesamtleistung zu sein, weswegen gerade EMG's, die als Ursache für Verunreinigungen im γ -Bereich diskutiert werden, als Auslöser in Betracht gezogen werden müssen. Darauf soll im folgenden Punkt genauer eingegangen werden.

6.3 Einfluss myogener Aktivitäten auf das AEP

Wie bereits erwähnt, fällt bei der Auswertung der Ergebnisse deutlich der Anstieg der Gesamtleistung, verdeutlicht durch den Parameter WSMF ins Auge. Vermutlich aus

Konsequenz daraus, nehmen auch die Leistungsparameter gerade in den Frequenzbereichen des β - und γ -Bandes stark zu. Die niedrigeren Frequenzen scheinen hingegen kaum betroffen zu sein. Es liegt also die Vermutung nahe, dass es sich um einen hochfrequenten Einflussfaktor zu handeln scheint. Dieser Charakterisierung entsprechen Elektromyogramme verschiedener, durch akustische Stimuli hervorgerufener evozierter Potentiale und Reflexe im Kopf-, Nackenbereich.

1958 beschrieb Geisler zum ersten Mal das für die Narkosetiefemessung wichtig gewordene MLAEP (Geisler et al., 1958). Bereits hierbei stellte er fest, dass das AEP aus einer neurogenen und einer myogenen Komponente besteht. Um das AEP deutlich ableiten zu können, müssen die Elektroden an ganz bestimmten vorgefertigten Positionen am Kopf befestigt werden. Um das AEP sowohl ipsi- als auch kontralateral zum stimulierten Ohr erfassen zu können, wird in der Regel –wie auch in unserem Fall- bei der Elektrodenpositionierung das internationale 10-20 System angewandt (Abb. 6).

Hierbei werden Referenzelektroden unter anderem auch direkt über dem rechten und linken Mastoid (M1 und M2) angebracht. Obwohl diese gängige Elektrodenposition die beste Ableitung erlaubt, bringt diese auch Probleme mit sich. So befindet sich die Elektrode in direkter Nähe zu großen Muskeln, deren oft reflexartige Aktivierung bei Geräuschen hoher Intensität bereits bekannt ist. Obwohl bereits Picton derartige Reflexe als myogene Komponente des AEP's beschrieben hat, kann ihr Einfluss die Ergebnisse verschiedener Parameter der neuronalen AEP-Komponenten hinsichtlich ihrer Latenz und Amplitude beeinflussen. Somit werden wichtige diagnostische und wissenschaftlich interessante Werte verfälscht. Zu den myogenen Komponenten zählen der Postaurikularis Reflex, der Temporalis Reflex, der Nackenmuskelreflex und der Frontalisreflex (Picton and Hillyard, 1974, Picton et al., 1974).

In unserem Fall wurden die zu untersuchenden EEG-Parameter zwar nicht über die Mastoidelektrode abgeleitet, dennoch kann durch das Vorhandensein eines großen EMG's wie dem PAR eine mögliche Kontamination des EEG's hervorgerufen werden und soll daher ausführlich diskutiert werden.

6.3.1 Postaurikularis Reflex

Der am häufigsten beobachtete Reflex ist der Postaurikuläre Reflex (PAR), beziehungsweise „Ohrstellreflex“. Dessen afferenter Schenkel läuft über die Hörbahn bis

zur oberen Olive und erreicht so den Fazialiskern. Sobald der N. facialis aus dem Foramen stylomastoideum austritt gibt er unmittelbar einen Ast zum M. auricularis posterior ab (Buettner and Trost, 1985). Der niedrighschwellige und leicht erregbare PAR ist sowohl durch Klick- als auch durch Schallstöße auslösbar; bei steigender Intensität dieser Stimuli, kommt es charakteristischerweise zu einem Anstieg der Amplituden und einer verringerten Latenz (Yoshie and Okudaira, 1969, O'Beirne and Patuzzi, 1999). Die biphasische Antwort besteht aus einem großen, niederfrequenten negativen Peak, der durchschnittlich mit einer Latenz zwischen 12,5 und 15ms auftritt und einem anschließendem kleinen positiven Peak zwischen 15 und 18ms Latenz. Während der erste Peak, dessen elektrische Aktivität unter 20Hz liegt, vermutlich durch die umliegenden größeren Muskeln (Nacken, Unterkiefer, Stirn) zustande kommt, beschreibt erst der zweite Peak, der bei ca. 100Hz liegt, die Aktivität des PAR selbst. So variiert das Spektrum zwischen 25 und 300Hz (O'Beirne and Patuzzi, 1999).

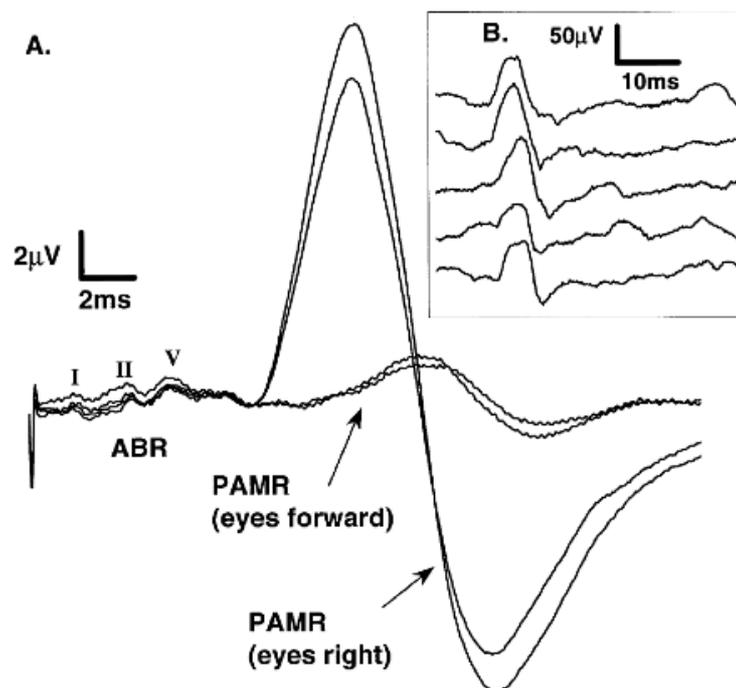


Abbildung 7: Vergleich PAR zu ABR, Darstellung der vier durchschnittlichen Wellenformen des PAR, zwei niedrigere bei entspanntem Blick nach vorne und zwei bei angespanntem Muskeltonus und Blick nach recht (Patuzzi and O'Beirne, 1999a, O'Beirne and Patuzzi, 1999)

Patuzzi und O'Beirne konnten nachweisen, dass der PAR von der Augenstellung, der Anspannung der Nackenmuskulatur, Elektrodenposition und der Lautstärke des Klicks abhängig ist (O'Beirne and Patuzzi, 1999, Patuzzi and O'Beirne, 1999a, Patuzzi and O'Beirne, 1999b). In der Literatur ist man sich einig, dass der PAR von Individuum zu

Individuum stark variiert und somit kein klarer Einheitswert festgelegt werden kann; zumal er bei einigen Menschen sogar gar nicht vorhanden zu sein scheint (Picton and Hillyard, 1974, Picton et al., 1974). Bei direkter Ableitung über dem Muskel können so sogar Werte bis zu 250 μV gemessen werden. Da die neurogene Komponente des AEP's selbst nur mit 1 μV angegeben ist, bedeutet dies dass der PAR 250-fach so groß wie das AEP werden kann und somit teilweise auch klar im Roh-EEG visuell erfassbar ist (Bell et al., 2004).

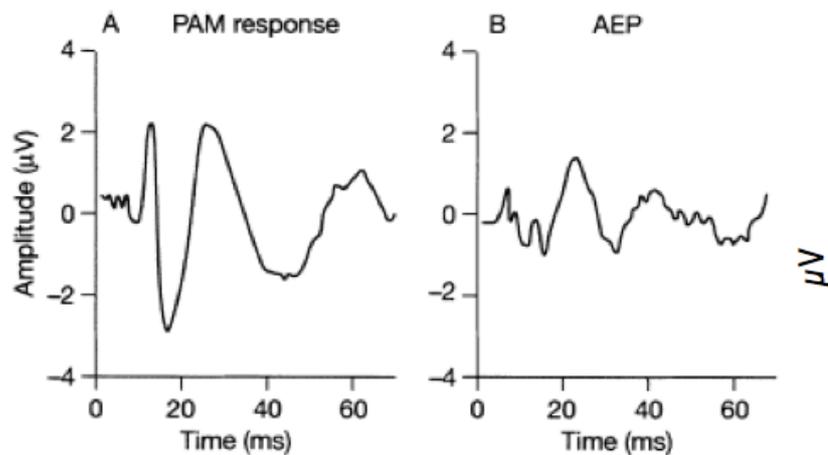


Fig 3 A Typical postauricular muscle (PAM) response (A) and a normal auditory evoked potential (B). Note that the PAM response is much larger in amplitude.

Abbildung 8: Typischer PAR und normales AEP im Vergleich (Bell et al., 2004)

Der PAR verläuft fast „synchronisiert“ mit dem MLAEP und taucht mit einer Latenz von 15 bis 20ms nach Stimulusdarbietung auf (Bell et al., 2004, Geisler et al., 1958, O’Beirne and Patuzzi, 1999). Die Komponenten des AEPs die hierbei betroffen sind, sind vor allem Peak V der Auditory Brainstem Response (ABR) sowie N0, P0 und Na.

Die PAR Interferenz ist als großer Abfall in der AEP-Spur bei 15ms gut zu erkennen und verändert die Morphologie des gesamten MLAEP. So beschreibt Bell eine Verschiebung der Nb-Welle von 35 auf 45ms, die sich durch einen großen negativen Abfall darstellt (Bell et al., 2004).

6.3.2 Problematik bei der Ableitung des AEP/Einfluss des PAR auf das AEP

Ein qualitativ hochwertiges AEP intraoperativ zu erfassen, stellt Forscher auf diesem Gebiet seit Jahren vor Herausforderungen. Selbst unter Experten herrscht keine

Übereinstimmung, wie im Rahmen einer Multicenterstudie von Schneider et al aus dem Jahr 2003 deutlich hervorging. Hierbei wurde die Signalqualität von 180 randomisiert ausgewählten AEPs, die während Narkose erfasst wurden, visuell beurteilt und von entsprechenden Fachleuten in die Kategorien „ungültig“, „schwach“ und „gut“ eingeteilt. Innerhalb dieser Studie kam es zu massiven Interferenzen der Expertenmeinungen, mit dem Schluss, dass lediglich 4% der 180 AEPs als „gut“ befunden wurden. Daher forderten die Autoren eine objektive, automatische Analyseverfahren zur AEP-Auswertung (Schneider et al., 2003). Mit kommerziellen Monitoringsystemen, wie dem A-Line Monitor, scheint diese Forderung zwar erfüllt zu sein, eliminiert jedoch immer noch nicht die Problematik der myogenen Einflussfaktoren auf das AEP selbst. Zwar wird durch Muskelrelaxantien während der OP der PAR reduziert, kann anscheinend jedoch immer noch nicht komplett vermieden werden (Bell et al., 2004). Wie bei den meisten Monitoren werden auch beim A-Line Monitor der Firma Danmeter Elektroden auf dem Mastoid platziert, wodurch es durch den PAR immer wieder zu einer Überlagerung der neurogenen Komponente kommt. Auch beim Cerebral State Monitor ist die Ableitung über dem Mastoid empfohlen. Die mögliche Verunreinigung des EEG's aufgrund der entstehend EMGs ist jedoch prinzipiell bekannt (Fisch and Spehlmann, 1999). Einige Autoren empfehlen daher schon seit längerem eine alternative gegebenenfalls nichtenzephalische Ableitungsposition (Tooley et al., 2004a).

Nicht nur der Ohrstellerreflex bereitet Probleme bei der Aufnahme. Das sehr kleine MLAEP ist anfällig für viele weitere Artefakte, wie zum Beispiel hervorgerufen durch Elektrokauter im OP, Filtereinstellungen oder der bereits erwähnten Elektrodenpositionierung.

6.3.3 Einfluss des PAR auf das EEG

Nachdem klar hervorgeht, dass der PAR doch großen Einfluss auf das AEP zu besitzen scheint, stellt sich nun die Frage, wie sich dieser auf das EEG selbst verhält. Bisher gab es keine Studien, die sich explizit mit dieser Frage auseinandergesetzt haben. Auch werden in dieser Studie zum ersten Mal reine EEG-Abschnitte mit Abschnitten eines EEG's inklusive AEP nebeneinandergestellt. Dies ermöglicht endlich eine direkte Gegenüberstellung, die eventuell sogar auf eine „Verunreinigung“ des EEG's durch den akustischen Stimulus hinweisen könnte. Anhand der doch beachtlichen Größe des PAR,

die von 5 bis sogar 250 μ V reichen kann, ist eine Auswirkung auf das Roh-EEG vermutlich nicht auszuschließen. Vielmehr liegt sogar die Vermutung nahe, dass es durch den regelmäßigen Stimulus zu einer klickgetriggerten Synchronisation des EEG's, oder einen rhythmisch auftretenden Muskelreflex kommen könnte. Durch die alle Viertelsekunde auftretende Reflexauslösung könnte das EEG durchaus mehr synchronisiert erscheinen, als es tatsächlich ist. Durch diese so entstehende zunehmende „Ordnung“ im System, müssten die Entropiewerte in Konsequenz daraus abnehmen. Interessanterweise konnte bei näherer Betrachtung der Permutationsentropie (sowohl bei 0-30Hz als auch 0-49Hz) durchaus eine Abnahme des Wertes in Phase 2 und 3 festgestellt werden. Die ApEn scheint sich jedoch vom Klick unbeeinflusst zu zeigen.

Tabelle 11: PeEn

Phasen	Phase 1	Phase 2	Phase3	Phase 4
PeEn (0-30Hz)	↑	↓	↓	↓
PeEn (0-49Hz)	↑	↓	↓	↓

↑/↓ Anstieg/Abfall im Konfidenzintervall mit signifikanter Änderung
↑/↓ Anstieg/Abfall im Konfidenzintervall ohne Änderung

Die Pfeile verdeutlichen nach Auswertung der entsprechenden Konfidenzintervalle eine Abnahme der Werte der Permutationsentropien. Dies bedeutet, dass mit Einleitung der Anästhesie scheinbar eine vermehrte Synchronisation des EEG entsteht. Ob dies tatsächlich auf den vermeintlichen Einfluss des PAR zurückzuführen ist, bleibt zunächst nur eine Vermutung. Dagegen spricht, dass es mit steigender Anästhetikadosis zu einer Dämpfung der muskulären Reflexe kommt und somit der PAR langsam verschwinden müsste, wie es bei tiefer Anästhesie zu beobachten ist. Vielmehr könnte die Synchronisation durch eine anästhesiebedingte Verminderung der kortikalen Aktivität bedingt sein.

Der wohl signifikanteste Unterschied im EEG, ist die starke Beeinflussung der Leistungen durch den Klick-Stimulus. Nicht nur ist davon die Gesamtleistung in Form des Parameters WSMF(8-200Hz) in drei Phasen signifikant betroffen, auch die einzelnen Bänder (vor allem β) zeigen mit AEP im Hintergrund deutliche Unterschiede im Vergleich zum Roh-EEG. Auch dafür könnte als Grund wieder der Einfluss des PAR diskutiert werden, da es sich bei den Änderungen vor allem auf die Phasen der Wachheit, beziehungsweise leichter Narkose kurz nach Hautschnitt zu beziehen scheint. Dies sind die Phasen, bei der die

muskuläre Reflexantwort des PAR noch vorhanden sein kann. Grundsätzlich ist anzumerken, dass es sich bei der Diskussion über den Einfluss des PAR zunächst um eine Hypothese handelt. Zur Verifikation müssten AEPs verschiedener Narkosephasen in einer separaten Untersuchung speziell auf den PAR hin untersucht werden.

6.4 Das Klickgeräusch als Weckreiz

Während der Narkose kann ein Stimulus als Weckreiz wirken. Im EEG kann man die Reaktion auf einen Weckreiz mithilfe von Powerspektrumanalysen kurzer Abschnitte als Desynchronisationserscheinung erkennen. Dies äußert sich in einem Abfall der Gesamtleistung und einem deutlichen Wechsel in der dominierenden Frequenz hin zu hochfrequenter Aktivität (18-30Hz) (Bimar and Bellville, 1977). Zum ersten Mal wurde sie von Berger 1930 beschrieben. Er beschrieb das Phänomen, bei welchem der Alpha-Rhythmus (10-12Hz) bei Augenschluss dominiert und beim Öffnen der Augen unverzüglich Desynchronisation einsetzt, bei welcher der Alpha-Rhythmus mit niedrigamplitudigen Wellen hoher Frequenz (18-24 Hz) durchsetzt wird (Berger, 1929). Diese sogenannte Alpha-Wellen-Blockade ist ebenfalls als Form der Arousalreaktion zu verstehen.

Man hat allerdings mit der Zeit herausgefunden, dass eine Desynchronisation des EEG durch jede Art von Stimulus, die für den Menschen einen Weckreiz darstellt, hervorgerufen werden kann (Raschke, 2015). Somit muss auch die Möglichkeit, dass der mit 70 dB enorm laute Klickreiz selbst als Arousalreiz fungieren könnte diskutiert werden.

6.4.1 Formen des Arousals

Schon bald nach Bergers Forschungen ergaben frühe Studien an Katzen, dass durch direkte elektrische Reizung der *Formatio reticularis* typische Arousalreaktionen hervorgerufen werden (Moruzzi and Magoun, 1949, Prince and Shanzer, 1966). Es kommt zu einem Abfall im Powerspektrum mit Abbruch der hochamplitudigen langsamfrequenten Aktivitäten zugunsten niedrigamplitudiger hochfrequenter Anteile. Dies zeigt auch die enorme Bedeutung der *Formatio reticularis* für das Bewusstsein auf (Bimar and Bellville, 1977). Die Weckreaktion kann zwei Formen annehmen; zum einen die klassische bereits beschriebene Desynchronisationsform und auf der anderen Seite

vermehrte Synchronisation mit Verlangsamung der Frequenzen. Diese Form wird als paradoxes beziehungsweise reverses Arousal bezeichnet und lässt oft fälschlicherweise auf eine Vertiefung der Narkose schließen. Welche Ursachen für welche Form des Arousals verantwortlich sind ist bisher ungeklärt, man geht aber davon aus, dass es sowohl von der Anästhesietiefe, als auch der Stimulusfrequenz und -intensität abhängig ist (Otto, 2008). Beim Menschen wurde im Zusammenhang mit Arousalreaktionen ein Anstieg in der MF (Schwilden and Stoeckel, 1980, Stanski, 1987), der SEF (de Beer et al., 1996) und in den Power Band Ratios (Schwilden and Stoeckel, 1980) gemessen. Umgekehrt konnte bei der reversen Weckreaktion ein Absinken der SEF festgestellt werden (Kochs et al., 1994, Bischoff et al., 1993).

6.4.2 Auslösende Faktoren

Das Arousal lässt sich als Weckreaktion auf äußere Reize und bei nachlassender Wirkung auf Anästhetika definieren (Bischoff, 1994). Aufgrund des Reizes kommt es zu einer Steigerung des zerebralen Funktionszustandes. Dennoch ist es klar abzugrenzen von der Awareness, die bereits an kognitive Leistungen gebunden ist (Bischoff, 1994). Welche Reize können ein Arousal auslösen und wenn ja wie groß müssen sie sein? Prinzipiell können Stimuli, die über Aktivierung afferenter Leitungsbahnen eine komplexe Reflexantwort auslösen einen Einfluss auf das Anästhesieniveau nehmen (Bischoff, 1994). In der Literatur wurde hauptsächlich der Zusammenhang zwischen Arousal und Schmerzreizen untersucht. So können Stimuli wie Laryngoskopie, Intubation (Freye et al., 1999), Hautschnitt (Stanski, 1987) oder Abdomeneröffnung (Ropcke et al., 2001) als Ursache in Frage kommen. Die Verbindung zwischen akustischen Stimuli und Arousal wurden hingegen fast kaum untersucht, obwohl Studien zeigten, dass das Hörvermögen während der Anästhesie aufrecht erhalten bleibt (Levinson, 1965, Schwender et al., 1991). So darf eine etwaige Auswirkung des Klicks auf das Anästhesieniveau nicht ausgeschlossen werden.

6.4.3 Analyse der Narkosephasen auf Anzeichen für Arousal

Im Folgenden sollen die Narkosephasen 2 (Narkose vor Hautschnitt) und 3 (Narkose nach Hautschnitt) genauer auf mögliche Hinweise, die Tendenz Richtung Wachheit -also potentielle Erweckbarkeit- darstellen könnten hin untersucht werden. Phase 2 stellt die

Diskussion

Anfangsphase der Narkose frühestens 2,5 Minuten nach Intubation, ohne Interventionen oder dokumentierten Aufwachreaktionen bis zum ersten Hautschnitt dar. Phase 3 beginnt 2,5 min nach dem ersten Hautschnitt und endet 2,5 min vor Beginn der Ausleitung. Phase 3 stellt somit eine tiefere und stabilere Phase der Narkose dar, da die Anästhetika hier ihre jeweiligen Sättigungszustände optimal erreicht haben. Sollte es durch den Klick zu Arousalreaktionen gekommen sein, würden sich nun in diesen Phasen konkrete Hinweise auf eine Abflachung der Narkose oder verstärkte kortikale Aktivität aufzeigen lassen. Anhand der Konfidenzintervalle soll hierbei die Effektrichtung, also das Verhalten der Werte während der Narkose genauer untersucht werden. Anhand dieser kann geschlussfolgert werden, inwieweit der Klick-Stimulus den Wert beeinflusst. Daher werden nun bevorzugt diejenigen Parameter und ihre Effektrichtung aufgelistet, die eine signifikante Abweichung vom Roh-EEG während Narkose vorweisen. Die Einteilung erfolgt wieder in Entropien und Leistungen. In rot dargestellt wieder die signifikante Änderung aufgrund des Klick-Stimulus.

Tabelle 12: Entropien

ENTROPIEN	Phase 2 (kurz vor Hautschnitt)	Phase 3 (kurz nach Hautschnitt)
PeEn (0-30Hz)	↓	↓
PeEn(0-49Hz)	↓	↓
PeEn(0-90Hz)	↓	↑
SpectralEntropy	↑	↓

↑/↓ Anstieg/Abfall im Konfidenzintervall mit signifikanter Änderung
↑/↓ Anstieg/Abfall im Konfidenzintervall ohne Änderung

Bei der Betrachtung der Permutationsentropie fällt auf, dass es während der Narkose zu einer Abnahme des Wertes in beiden Phasen kommt. Dies spricht aufgrund der Zunahme der Ordnung für eine verstärkte Synchronisation des EEG's, wie es für tiefer werdende Narkose typisch sein sollte. Lediglich bei Einschluss des γ -Bandes bis 90Hz steigt der Parameterwert in Phase 3 an, was jedoch auch durch Einspiel von Muskelartefakten erklärt werden könnte. Die Spektralentropie verhält sich wie die vom Klickstimulus unbeeinflussten Parameter ApEn und Lzc (siehe Tab. 14). Diese verzeichnen ebenso einheitlich eine Zunahme der Werte zu Beginn der Narkose in Phase 2, die dann jedoch in darauffolgender Phase mit steigender Anästhesie wieder sinken.

Tabelle 13: Übersicht Frequenzbänder

LEISTUNGEN		Phase 2	Phase 3
β	P(20-30Hz)	↓	↓
	P(12-20Hz)	↑	↓
α	P(8-12Hz)	↓	↑
θ	P(4-8Hz)	↓	↓
δ	P(0-4Hz)	↑	↑
$\delta - \beta$	P(0-30Hz)	↑	↑
$\delta - \gamma$	P(0-130Hz)	↑	↑

 Anstieg/Abfall im Konfidenzintervall mit signifikanter Änderung
 Anstieg/Abfall im Konfidenzintervall ohne Änderung

Bei näherer Analyse der Leistungen ist kein einheitliches Bild erkennbar. Am signifikantesten betroffen erscheint das β -Band. Bei Betrachtung der beiden Narkosephasen fällt eine Leistungszunahme im δ -Band auf. Die vermehrte Leistungsverschiebung ins δ -Band bei steigender Narkose in Kombination mit Abnahme der hochfrequenten Anteile, so wie auch in der Tabelle erkennbar, könnte als charakteristische Zunahme der Anästhesietiefe interpretiert werden. Im Widerspruch dazu verhält sich jedoch das θ -Band. Bemerkenswert bei Betrachtung der Gesamtleistung, sowohl mit als auch ohne Einschluss des γ -Bandes ist, die gerade in Phase 3 deutliche Aktivitätszunahme.

Die Vermutung liegt nahe, dass sich womöglich trotz anästhesiebedingter Verlangsamung des EEG's desynchronisierte Anteile hochfrequenter β -Aktivität finden lassen, die möglicherweise durch den akustischen Reiz des Klicks hervorgerufen werden und für den Anstieg der Gesamtleistung verantwortlich sind. Sollte dies der Fall sein, könnte der Klick durchaus als Arousal hervorrufender Reiz fungieren. Da jedoch die Entropieparameter fast nahezu keine Anzeichen für Wachheit zeigen, scheint die Auswirkung des Klicks nur minimal zu sein. Das Arousal macht sich in der Regel durch eine abrupte Verschiebung im Powerspektrum hin zu höheren Frequenzen oder wie beim reversen Arousal hin in den niederfrequenten Bereich bemerkbar. Dieser Shift von Phase 2 zu Phase 3 kann gerade bei den stabilen Parametern wie der LZc und der ApEn gut beobachtet werden. Die

Verschiebung der Entropiewerte Richtung Wachheit in Phase 2 könnte womöglich die exzitatorische Phase unter steigender Anästhetikakonzentration darstellen.

Tabelle 14: LZc, ApEn

	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
LZc(0-49Hz)	↑	↑	↓	↓
LZc(0-90Hz)	↑	↑	↓	↓
ApEn(0-30Hz)	↑	↑	↓	↓
ApEn(0-49Hz)	↑	↑	↓	↓
ApEn(0-90Hz)	↑	↑	↓	↓

↑/↓ Anstieg/Abfall im Konfidenzintervall mit signifikanter Änderung
↑/↓ Anstieg/Abfall im Konfidenzintervall ohne Änderung

7. Zusammenfassung

Nachdem die vegetativen Zeichen zur Beurteilung der Anästhesie als nicht zuverlässig gelten, liegt zunehmend die Überwachung des Gehirns als Hauptangriffspunkt der Anästhetika im Fokus (Spahn et al., 2001). Mit der Entwicklung neuer prozessierter EEG-Parameter scheint man dem Ziel der Awarenessvermeidung und der vereinfachten Narkoseüberwachung immer näher zu kommen. Die Nutzung der kortikalen Signalverarbeitung von akustisch evozierten Potentialen konnte bereits wertvolle Hinweise zur Unterscheidung zwischen Wach und Bewusstlosigkeit liefern (Schwender et al., 1994b, Thornton and Sharpe, 1998, Tooley et al., 2004b). Um weiterhin das AEP in Kombination mit neuen effektiven EEG-Parametern nutzen zu können, dürfen diese von dem zur Erzeugung notwendigen Klick-Stimulus nicht gestört werden. So birgt zum einen der Klick-Stimulus, sowie dessen Ableitung über dem Mastoid das Risiko, das Roh-EEG und seine Parameter zu verfälschen. Die möglichen Auswirkungen wurden im Rahmen einer Multicenterstudie an 59 Patienten getestet.

Um den Einfluss des Klicks deutlich zu machen, wurden Intervalle aus dem Spontan-EEG mit Intervallen, bei denen AEP-Stimulation erfolgte, auf signifikante Änderungen hin untersucht. Die Intervallpärchen wurden anschließend vier stabilen Narkosephasen zugeordnet:

Zusammenfassung

- Phase 1: Wach vor Einleitung
- Phase 2: Narkose vor Hautschnitt
- Phase 3: Narkose nach Hautschnitt
- Phase 4: Wach nach Ausleitung

Die gewonnenen Werte aus EEG und EEG+AEP wurden mit Hilfe von P-Wert-Analyse und Konfidenzintervallen auf Signifikanz und Effektrichtung hin untersucht. Dabei wurden bei der Analyse hauptsächlich Parameter ausgewählt, deren gute Detektion von Wachheit bereits bewiesen ist. Dies betrifft nicht nur Parameter der klassischen Spektralanalyse, sondern auch Parameter, deren Ursprung in der nichtlinearen Zeitreihenanalyse liegt.

Aussagekräftigen Abweichungen wurden innerhalb der einzelnen Phasen untersucht und je nach Häufigkeit gegliedert. Parameter, die trotz Stimulus keine signifikante Abweichung vom Ursprungswert zeigen, sind:

- Lempel-Ziv-Complexity (in allen Frequenzbereichen)
- Approximate Entropie (in allen Frequenzbereichen)
- Weighted spectral median frequency (bis einschließlich 30Hz)
- Spektrale Eckfrequenz 95
- Permutationsentropie (bis einschließlich 30Hz)

Die Parameter, deren Werte am häufigsten signifikante Unterschiede vorweisen, sind:

- Leistung im β - Band
- WSMF (8-200Hz)

Weitere Änderungen waren hauptsächlich im Bereich der Leistungen innerhalb der einzelnen Frequenzbänder und bei der Permutationsentropie unter Einbeziehung des γ -Bandes zu verzeichnen. Die meisten Abweichungen vom Spontan-EEG aufgrund der AEP-Stimulation liegen in Phase 3, also der stabilsten Narkosephase, vor. Dazu muss jedoch angemerkt werden, dass aus dieser Phase prozentual die meisten Daten stammen. Dies macht eine genaue Interpretation der einzelnen Phasen aufgrund der enormen Variabilität der Daten nahezu unmöglich.

Robustes Verhalten dem Klick gegenüber war sowohl bei den nichtlinearen neuen Parametern, als auch den traditionellen Spektralparametern zu verzeichnen. Lediglich bei Einschluss des γ -Bandes konnten Abweichungen festgestellt werden, deren Ursache aber in einer der myogenen Komponenten des AEP, insbesondere dem PAR, zu finden sein könnte. Somit können die Parameter, die als gute Indikatoren für Wachheit gelten auch weiterhin bedenkenlos in Kombination mit akustisch evozierten Potentialen verwendet werden.

Zusammenfassung

Interessanterweise zeigten sich die Leistungen, gerade im β -Band und der Gesamtleistung stark vom Klick beeinflusst. Als mögliche Gründe hierfür wurden Peak I des PAR und das Vorliegen einer Arousalreaktion bedingt durch den lauten Stimulus diskutiert. Hierbei handelt es sich jedoch nur um Hypothesen, da die vorliegenden Daten keine eindeutige Schlussfolgerung zulassen.

8. Literaturverzeichnis

- ABOY, M., HORNERO, R., ABASOLO, D. & ALVAREZ, D. 2006. Interpretation of the Lempel-Ziv complexity measure in the context of biomedical signal analysis. *IEEE Trans Biomed Eng*, 53, 2282-8.
- ALKIRE, M. T., HUDETZ, A. G. & TONONI, G. 2008. Consciousness and anesthesia. *Science*, 322, 876-80.
- AM ESCH, J. S. & BAUSE, H. 2006. *Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie; 217 Tabellen*, Georg Thieme Verlag.
- AMERICAN-CLINICAL-NEUROPHYSIOLOGY-SOCIETY 2006. Guideline 9C: guidelines on short-latency auditory evoked potentials. *Am J Electroneurodiagnostic Technol*, 46, 275-86.
- AVIDAN, M. S., JACOBSON, E., GLICK, D., BURNSIDE, B. A., ZHANG, L., VILAFRANCA, A., KARL, L., KAMAL, S., TORRES, B. & O'CONNOR, M. 2011. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *New England Journal of Medicine*, 365, 591-600.
- AVIDAN, M. S., ZHANG, L., BURNSIDE, B. A., FINKEL, K. J., SEARLEMAN, A. C., SELVIDGE, J. A., SAAGER, L., TURNER, M. S., RAO, S. & BOTTROS, M. 2008. Anesthesia awareness and the bispectral index. *New England Journal of Medicine*, 358, 1097-1108.
- BANDT, C. & POMPE, B. 2002. Permutation entropy: a natural complexity measure for time series. *Phys Rev Lett*, 88, 174102.
- BEESE, U. 2006. *Überwachung der Narkosetiefe: Grundlagen und klinische Praxis*, Deutscher Ärzteverlag.
- BEESE, U. & WILHELM, W. 2006. *Überwachung der Narkosetiefe: Grundlagen und klinische Praxis; mit... 32 Tabellen*, Deutscher Ärzteverlag.
- BELL, S., SMITH, D., ALLEN, R. & LUTMAN, M. 2004. Recording the middle latency response of the auditory evoked potential as a measure of depth of anaesthesia. A technical note. *British journal of anaesthesia*, 92, 442-445.
- BENDER, R. & LANGE, S. 2007a. [What is a confidence interval?]. *Dtsch Med Wochenschr*, 132 Suppl 1, e17-8.
- BENDER, R. & LANGE, S. 2007b. [What is the p-value?]. *Dtsch Med Wochenschr*, 132 Suppl 1, e15-6.
- BERGER, H. 1929. Über das elektrenkephalogramm des menschen. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 87, 527-570.
- BIMAR, J. & BELLVILLE, J. W. 1977. Arousal Reactions during Anesthesia in Man. *Anesthesiology*, 47, 449-454.
- BISCHOFF, P. 1994. [Perioperative EEG monitoring: studies of the electrophysiological arousal mechanism]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*, 29, 322-329.
- BISCHOFF, P., KOCHS, E., DROESE, D., MEYER-MOLDENHAUER, W. & SCHULTE, A. E. J. 1993. [Topographic-quantitative EEG-analysis of the paradoxical arousal reaction. EEG changes during urologic surgery using isoflurane/N₂O anesthesia]. *Der Anaesthesist*, 42, 142-148.
- BISCHOFF, P. & SCHMIDT, G. 2006. 7 Akustisch evozierte Potenziale-Grundlagen. *Überwachung der Narkosetiefe: Grundlagen und klinische Praxis*, 64.

- BÖHM, S., FREISSMUTH, M. & OFFERMANN, S. 2012. *Pharmakologie und Toxikologie: von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*, Springer. 255-258.
- BOSCH, M. J. & BAARS, J. H. 2013. Awareness-Stellenwert des Neuromonitorings von Analgesie und Hypnose. *AINS-Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie*, 48, 40-46.
- BRUHN, J. 2003. Vergleich verschiedener EEG-Parameter: Spektrale Eckfrequenz 95, approximate Entropie und Bispektral-Index. *Anesthesiologie und intensivmedizin*, 17-21.
- BRUHN, J., MYLES, P. S., SNEYD, R. & STRUYS, M. M. R. F. 2006. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *British Journal of Anaesthesia*, 97, 85-94.
- BRUHN, J., ROPCKE, H. & HOEFT, A. 2000a. Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 92, 715-26.
- BRUHN, J., ROPCKE, H., REHBERG, B., BOUILLON, T. & HOEFT, A. 2000b. Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect. *Anesthesiology*, 93, 981-5.
- BUETTNER, U. W. & TROST, E. 1985. [Acoustic evoked potentials of medium latency]. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*, 16, 145-7.
- BURKLE, H., DUNBAR, S. & VAN AKEN, H. 1996. Remifentanyl: a novel, short-acting, mu-opioid. *Anesth Analg*, 83, 646-51.
- CHATRIAN, G. E., WIRCH, A., LETTICH, E., TURELLA, G. & SNYDER, J. 1982. Click-evoked human electrocochleogram. Noninvasive recording method, origin and physiologic significance. *American Journal of EEG Technology*, 22, 151-174.
- COATS, A., MARTIN, J. & KIDDER, H. 1979. Normal short - latency electrophysiological filtered click responses recorded from vertex and external auditory meatus. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 65, 747-758.
- CONCAS, A., SANTORO, G., MASCIA, M. P., SERRA, M., SANNA, E. & BIGGIO, G. 1992. The action of the general anesthetic propofol on GABAA receptors. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 47, 349-63.
- DAUNDERER, M. & SCHWENDER, D. 2013. 4.2 Vegetative Zeichen, PRST-Score. *Neuromonitoring*, 359.
- DAVIDSON, A. J., SHEPPARD, S. J., ENGWERDA, A. L., WONG, A., PHELAN, L., IRONFIELD, C. M. & STARGATT, R. 2008. Detecting awareness in children by using an auditory intervention. *Anesthesiology*, 109, 619-24.
- DAVIES, F., MANTZARIDIS, H., KENNY, G. & FISHER, A. 1996. Middle latency auditory evoked potentials during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Anaesthesia*, 51, 107-113.
- DE BEER, N. A., VAN HOOFF, J. C., CLUITMANS, P. J., KORSTEN, H. H. & GROULS, R. J. 1996. Haemodynamic responses to incision and sternotomy in relation to the auditory evoked potential and spontaneous EEG. *Br J Anaesth*, 76, 685-93.
- DETSCH, O. 2001. Intraoperative Wachheit: Monitoring und Vermeidung. *Anästhesiol Intensivmed*, 42, 354.
- DOI, M., GAJRAJ, R., MANTZARIDIS, H. & KENNY, G. 1997a. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *British Journal of Anaesthesia*, 78, 180-184.

- DOI, M., GAJRAJ, R. J., MANTZARIDIS, H. & KENNY, G. N. 1997b. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *British journal of Anaesthesia*, 78, 180-184.
- DOI, M., GAJRAJ, R. J., MANTZARIDIS, H. & KENNY, G. N. 1997c. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth*, 78, 180-4.
- DRESSLER, O., SCHNEIDER, G., STOCKMANN, G. & KOCHS, E. F. 2004. Awareness and the EEG power spectrum: analysis of frequencies. *Br J Anaesth*, 93, 806-9.
- DRUMMOND, J., BRANN, C., PERKINS, D. & WOLFE, D. 1991. A comparison of median frequency, spectral edge frequency, a frequency band power ratio, total power, and dominance shift in the determination of depth of anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 35, 693-699.
- DU PREL, J., HOMMEL, G., RÖHRIG, B. & BLETTNER, M. 2010. Konfidenzintervall oder p-Wert?—Teil 4 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, 65, 680.
- DUDZIAK, R. & BEHNE, M. 1998. Aufnahme und Verteilung von Sevofluran. *Der Anaesthesist*, 47, S1-S6.
- EGAN, T. D., LEMMENS, H. J., FISET, P., HERMANN, D. J., MUIR, K. T., STANSKI, D. R. & SHAFER, S. L. 1993. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*, 79, 881-92.
- EKMAN, A., LINDHOLM, M. L., LENNMARKEN, C. & SANDIN, R. 2004. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 48, 20-26.
- EVANS, J. M. 1987. Pain and awareness during general anaesthesia. *Lancet*, 2, 1033.
- FELL, J., ROSCHKE, J., MANN, K. & SCHAFFNER, C. 1996. Discrimination of sleep stages: a comparison between spectral and nonlinear EEG measures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 98, 401-10.
- FISCH, B. J. & SPEHLMANN, R. 1999. *Fisch and Spehlmann's EEG primer: basic principles of digital and analog EEG*, Elsevier Health Sciences.107-118.
- FOWLER, C. G., BAUCH, C. D. & OLSEN, W. O. 2002. Diagnostic implications of stimulus polarity effects on the auditory brainstem response. *Journal of the American Academy of Audiology*, 13, 72-82.
- FRANKS, N. P. 2006. Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br J Pharmacol*, 147 Suppl 1, S72-81.
- FREYE, E., DEHNEN-SEIPEL, H., LATASCH, L., BEHLER, M. & WILDER-SMITH, O. H. 1999. Slow EEG-power spectra correlate with haemodynamic changes during laryngoscopy and intubation following induction with fentanyl or sufentanyl. *Acta Anaesthesiol Belg*, 50, 71-6.
- GEISLER, C. D., FRISHKOPF, L. S. & ROSENBLITH, W. A. 1958. Extracranial responses to acoustic clicks in man. *Science*, 128, 1210-1.
- GHONEIM, M. M., BLOCK, R. I., HAFFARNAN, M. & MATHEWS, M. J. 2009a. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesthesia & Analgesia*, 108, 527-535.

- GHONEIM, M. M., BLOCK, R. I., HAFFARNAN, M. & MATHEWS, M. J. 2009b. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesth Analg*, 108, 527-35.
- GLASS, P. S., BLOOM, M., KEARSE, L., ROSOW, C., SEBEL, P. & MANBERG, P. 1997. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 86, 836-847.
- GRASSBERGER, P. & PROCACCIA, I. 1983. Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 9, 189-208.
- HORN, B. 2009. *Quantifizierung der Narkosetiefe: EEG und akustisch evozierte Potentiale*.
- HORN, B., PILGE, S., KOCHS, E. F., STOCKMANN, G., HOCK, A. & SCHNEIDER, G. 2009. A combination of electroencephalogram and auditory evoked potentials separates different levels of anesthesia in volunteers. *Anesth Analg*, 108, 1512-21.
- ISELIN-CHAVES, I. A., FLAISHON, R., SEBEL, P. S., HOWELL, S., GAN, T. J., SIGL, J., GINSBERG, B. & GLASS, P. S. 1998. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index. *Anesthesia & Analgesia*, 87, 949-955.
- JOHN, E. R. & PRICHEP, L. S. 2005. The anesthetic cascade: a theory of how anesthesia suppresses consciousness. *Anesthesiology*, 102, 447-471.
- JORDAN, D., SCHNEIDER, G., HOCK, A., HENSEL, T., STOCKMANN, G. & KOCHS, E. F. 2006. EEG parameters and their combination as indicators of depth of anaesthesia. *Biomed Tech (Berl)*, 51, 89-94.
- JORDAN, D., STOCKMANN, G., KOCHS, E. F., PILGE, S. & SCHNEIDER, G. 2008. Electroencephalographic order pattern analysis for the separation of consciousness and unconsciousness: an analysis of approximate entropy, permutation entropy, recurrence rate, and phase coupling of order recurrence plots. *Anesthesiology*, 109, 1014-22.
- JORDAN, D., STOCKMANN, 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*, 107, 397-405.
- KAPILA, A., GLASS, P. S., JACOBS, J. R., MUIR, K. T., HERMANN, D. J., SHIRAIISHI, M., HOWELL, S. & SMITH, R. L. 1995. Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology*, 83, 968-75.
- KATOH, T., SUZUKI, A. & IKEDA, K. 1998. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology*, 88, 642-50.
- KEARSE JR, L. A., ROSOW, C., ZASLAVSKY, A., CONNORS, P., DERSHWITZ, M. & DENMAN, W. 1998. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology*, 88, 25-34.
- KOCHS, E., BISCHOFF, P., PICHLMEIER, U. & SCHULTE AM ESCH, J. 1994. Surgical stimulation induces changes in brain electrical activity during isoflurane/nitrous oxide anesthesia. A topographic electroencephalographic analysis. *Anesthesiology*, 80, 1026-34.
- KOCHS, E., STOCKMANN, G., THORNTON, C., NAHM, W. & KALKMAN, C. J. 2001. Wavelet analysis of middle latency auditory evoked responses: calculation of an index for detection of awareness during propofol administration. *Anesthesiology*, 95, 1141-50.
- KRETZ, F.-J. & TEUFEL, F. 2006. *Anästhesie und intensivmedizin*, Springer.122-134.

- KREUER, S. 2006. 18 Hämodynamische Effekte. *Überwachung der Narkosetiefe: Grundlagen und klinische Praxis*, 214.
- KREUZER, M., KOCHS, E. F., SCHNEIDER, G. & JORDAN, D. 2014. Non-stationarity of EEG during wakefulness and anaesthesia: advantages of EEG permutation entropy monitoring. *J Clin Monit Comput*.
- KUGLER, J. 1981. Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis. *Stuttgart, Thieme*, 3. Auflage, 35-61.
- KUREHARA, K., HORIUCH, T., TAKAHASHI, M., KITAGUCHI, K. & FURUYA, H. 2001. [A case of awareness during propofol anesthesia using bispectral index as an indicator of hypnotic effect]. *Masui. The Japanese journal of anesthesiology*, 50, 886-889.
- LAI, Y.-C., OSORIO, I., HARRISON, M. A. F. & FREI, M. G. 2002. Correlation-dimension and autocorrelation fluctuations in epileptic seizure dynamics. *Physical review-series e*, 65, 031921-031921.
- LARSEN, R. 2006. *Anästhesie*, Elsevier, Urban und Fischer.61.
- LEMPEL, A. & ZIV, J. 1976. On the complexity of finite sequences. *Information Theory, IEEE Transactions on*, 22, 75-81.
- LEVINSON, B. W. 1965. States of awareness during general anaesthesia. Preliminary communication. *Br J Anaesth*, 37, 544-6.
- LI, D., LI, X., LIANG, Z., VOSS, L. J. & SLEIGH, J. W. 2010. Multiscale permutation entropy analysis of EEG recordings during sevoflurane anesthesia. *Journal of neural engineering*, 7, 046010.
- LI, X., CUI, S. & VOSS, L. J. 2008. Using permutation entropy to measure the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology*, 109, 448-456.
- LIMA, J. P., ALVARENGA KDE, F., FOELKEL, T. P., MONTEIRO, C. Z. & AGOSTINHO, R. S. 2008. Polarity stimulation effects on brainstem auditory evoked potentials. *Braz J Otorhinolaryngol*, 74, 725-30.
- LIU, J., SINGH, H. & WHITE, P. F. 1996. Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam - induced sedation. *Anesthesiology*, 84, 64-69.
- LIU, J., SINGH, H. & WHITE, P. F. 1997. Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesthesia & Analgesia*, 84, 185-189.
- LIU, W., THORP, T., GRAHAM, S. & AITKENHEAD, A. 1991. Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia*, 46, 435-437.
- LÜLLMANN, H., HEIN, L. & MOHR, K. 2006. *Pharmakologie und toxikologie*, Georg Thieme Verlag.
- MADSEN, M. V., STAEHR-RYE, A. K., GATKE, M. R. & CLAUDIUS, C. 2015. Neuromuscular blockade for optimising surgical conditions during abdominal and gynaecological surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*, 59, 1-16.
- MANDEL, J. E., TANNER, J. W., LICHTENSTEIN, G. R., METZ, D. C., KATZKA, D. A., GINSBERG, G. G. & KOCHMAN, M. L. 2008. A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Patient-Controlled Sedation with Propofol/Remifentanyl Versus Midazolam/Fentanyl for Colonoscopy. *Anesthesia & Analgesia*, 106, 434-439.
- MAURER, K., SCHÄFER, E. & LEITNER, H. 1980. The effect of varying stimulus polarity (rarefaction vs. condensation) on early auditory evoked potentials (EAEPs). *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 50, 332-334.
- MENCKE, T., ECHTERNACH, M., KLEINSCHMIDT, S., LUX, P., BARTH, V., PLINKERT, P. K. & FUCHS-BUDER, T. 2003. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 98, 1049-1056.
- MORUZZI, G. & MAGOUN, H. W. 1949. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1, 455-473.

- MYCHASKIW, G., 2ND, HOROWITZ, M., SACHDEV, V. & HEATH, B. J. 2001. Explicit intraoperative recall at a Bispectral Index of 47. *Anesth Analg*, 92, 808-9.
- MYLES, P., LESLIE, K., MCNEIL, J., FORBES, A., CHAN, M. & GROUP, B.-A. T. 2004. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *The lancet*, 363, 1757-1763.
- NISHIKAWA, K., JENKINS, A., PARASKEVAKIS, I. & HARRISON, N. L. 2002. Volatile anesthetic actions on the GABAA receptors: contrasting effects of alpha 1(S270) and beta 2(N265) point mutations. *Neuropharmacology*, 42, 337-45.
- NUWER, M. R., COMI, G., EMERSON, R., FUGLSANG-FREDERIKSEN, A., GUÉRIT, J.-M., HINRICHS, H., IKEDA, A., JOSE C LUCCAS, F. & RAPPELSBURGER, P. 1998. IFCN standards for digital recording of clinical EEG. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 106, 259-261.
- O'BEIRNE, G. A. & PATUZZI, R. B. 1999. Basic properties of the sound-evoked post-auricular muscle response (PAMR). *Hearing Research*, 138, 115-132.
- OLOFSEN, E., SLEIGH, J. W. & DAHAN, A. 2008. Permutation entropy of the electroencephalogram: a measure of anaesthetic drug effect. *British journal of anaesthesia*, 101, 810-821.
- ORLANDO, M. & FOLSOM, R. 1983. The effects of reversing the polarity of frequency-limited single-cycle stimuli on the Brainstem Auditory Evoked Potentials in Pediatrics—Normal 205 stimulation on the latencies of auditory evoked potentials from cochlea and brain stem. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 55, 710-723.
- OTTO, K. A. 2008. EEG power spectrum analysis for monitoring depth of anaesthesia during experimental surgery. *Lab Anim*, 42, 45-61.
- OTTO, K. A., CEBOTARI, S., HOFFLER, H. K. & TUDORACHE, I. 2012. Electroencephalographic Narcotrend index, spectral edge frequency and median power frequency as guide to anaesthetic depth for cardiac surgery in laboratory sheep. *Vet J*, 191, 354-9.
- PATUZZI, R. B. & O'BEIRNE, G. A. 1999a. A correlation method for detecting the sound-evoked post-auricular muscle response (PAMR). *Hearing research*, 138, 147-162.
- PATUZZI, R. B. & O'BEIRNE, G. A. 1999b. Effects of eye rotation on the sound-evoked post-auricular muscle response (PAMR). *Hearing research*, 138, 133-146.
- PICTON, T. W. & HILLYARD, S. A. 1974. Human auditory evoked potentials. II. Effects of attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 36, 191-9.
- PICTON, T. W., HILLYARD, S. A., KRAUSZ, H. I. & GALAMBOS, R. 1974. Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 36, 179-90.
- PILGE, S. & SCHNEIDER, G. 2013a. [Awareness - clinical relevance]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 48, 48-55; quiz 56.
- PILGE, S. & SCHNEIDER, G. 2013b. Awareness-Klinische Relevanz. *AINS-Anästhesiologie· Intensivmedizin· Notfallmedizin· Schmerztherapie*, 48, 48-56.
- PINCUS, S. M. 1991. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88, 2297-2301.
- PINCUS, S. M., GLADSTONE, I. M. & EHRENKRANZ, R. A. 1991. A regularity statistic for medical data analysis. *Journal of clinical monitoring*, 7, 335-345.
- POLLARD, R. J., COYLE, J. P., GILBERT, R. L. & BECK, J. E. 2007. Intraoperative awareness in a regional medical system: a review of 3 years' data. *Anesthesiology*, 106, 269-274.
- POSCH, M. J. & BAARS, J. H. 2013. Awareness–Stellenwert des Neuromonitorings von Analgesie und Hypnose. *AINS-Anästhesiologie· Intensivmedizin· Notfallmedizin· Schmerztherapie*, 48, 40-46.

- PREL, J.-B. D., HOMMEL, G., R'HRIG, B. & BLETTNER, M. 2009. Konfidenzintervall oder p-Wert? Teil 4 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsches Arzteblatt International*, 106, 335-9.
- PRICE, C. 2001. BIS monitoring to prevent awareness during general anesthesia. *Anesthesiology*, 94, 520-2.
- PRINCE, D. A. & SHANZER, S. 1966. Effects of anesthetics upon the EEG response to reticular stimulation. Patterns of slow synchrony. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 21, 578-588.
- RAMPIL, I. J. 1998. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*, 89, 980-1002.
- RASCHKE, F. 2015. Arten von Arousal. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*, 19, 6-11.
- ROPCKE, H., REHBERG, B., KOENEN-BERGMANN, M., BOUILLON, T., BRUHN, J. & HOEFT, A. 2001. Surgical stimulation shifts EEG concentration-response relationship of desflurane. *Anesthesiology*, 94, 390-9; discussion 5A.
- SALT, A. & THORNTON, A. 1984. The effects of stimulus rise-time and polarity on the auditory brainstem responses. *Scandinavian audiology*, 13, 119-127.
- SANDIN, R. H., ENLUND, G., SAMUELSSON, P. & LENNMARKEN, C. 2000. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *The Lancet*, 355, 707-711.
- SANNA, E., MASCIA, M. P., KLEIN, R. L., WHITING, P. J., BIGGIO, G. & HARRIS, R. A. 1995. Actions of the general anesthetic propofol on recombinant human GABAA receptors: influence of receptor subunits. *J Pharmacol Exp Ther*, 274, 353-60.
- SCHAER, H. 1986. Disoprivan zur Einleitung und Unterhaltung von Kurzsnarkosen. *Der Anaesthetist*, 35, 531-534.
- SCHMIDT, P. D. D. G. N., MÜLLER, J. & BISCHOFF, P. 2008. Messung der narkosetiefe. *Der Anaesthetist*, 57, 9-36.
- SCHNEIDER, G., HOLLWECK, R., NINGLER, M., STOCKMANN, G. & KOCHS, E. F. 2005. Detection of consciousness by electroencephalogram and auditory evoked potentials. *Anesthesiology*, 103, 934-43.
- SCHNEIDER, G., NAHM, W., KOCHS, E., BISCHOFF, P., KALKMAN, C., KUPPE, H. & THORNTON, C. 2003. Quality of perioperative AEP—variability of expert ratings. *British journal of anaesthesia*, 91, 905-908.
- SCHWARTZ, D. M., MORRIS, M. D., SPYDELL, J. D., TEN BRINK, C., GRIM, M. A. & SCHWARTZ, J. A. 1990. Influence of click polarity on the brain-stem auditory evoked response (BAER) revisited. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 77, 445-457.
- SCHWENDER, D., CONZEN, P., KLASING, S., FINSTERER, U., POPPEL, E. & PETER, K. 1995. The effects of anesthesia with increasing end-expiratory concentrations of sevoflurane on midlatency auditory evoked potentials. *Anesthesia & Analgesia*, 81, 817-822.
- SCHWENDER, D., DAUNDERER, M., KLASING, S., FINSTERER, U. & PETER, K. 1998a. Power spectral analysis of the electroencephalogram during increasing end-expiratory concentrations of isoflurane, desflurane and sevoflurane. *Anaesthesia*, 53, 335-42.
- SCHWENDER, D., DAUNDERER, M., KLASING, S., FINSTERER, U. & PETER, K. 1998b. Power spectral analysis of the electroencephalogram during increasing end - expiratory concentrations of isoflurane, desflurane and sevoflurane. *Anaesthesia*, 53, 335-342.
- SCHWENDER, D., DAUNDERER, M., KUNZE-KRONAWITTER, H., KLASING, S., POPPEL, E. & PETER, K. 1997. Awareness during general anaesthesia--incidence, clinical relevance and monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, 111, 313-4.

Literaturverzeichnis

- SCHWENDER, D., DAUNDERER, M., MULZER, S., KLASING, S., FINSTERER, U. & PETER, K. 1996a. Spectral edge frequency of the electroencephalogram to monitor "depth" of anaesthesia with isoflurane or propofol. *British journal of anaesthesia*, 77, 179-184.
- SCHWENDER, D., HAESSLER, R., KLASING, S., MADLER, C., POPPEL, E. & PETER, K. 1994a. Mid-latency auditory evoked potentials and circulatory response to loud sounds. *Br J Anaesth*, 72, 307-14.
- SCHWENDER, D., KAISER, A., KLASING, S., PETER, K. & POPPEL, E. 1994b. Midlatency auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*, 80, 493-501.
- SCHWENDER, D., KLASING, S., CONZEN, P., FINSTERER, U., PÖPPEL, E. & PETER, K. 1996b. Midlatency auditory evoked potentials during anaesthesia with increasing endexpiratory concentrations of desflurane. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 40, 171-176.
- SCHWENDER, D., KLASING, S., FABER-ZULLIG, E., POPPEL, E. & PETER, K. 1991. [Conscious and unconscious acoustic perception during general anesthesia]. *Anaesthesist*, 40, 583-93.
- SCHWENDER, D., KUNZE-KRONAWITTER, H., DIETRICH, P., KLASING, S., FORST, H. & MADLER, C. 1998c. Conscious awareness during general anaesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions. *British journal of anaesthesia*, 80, 133-139.
- SCHWILDEN, H. 2006a. Concepts of EEG processing: from power spectrum to bispectrum, fractals, entropies and all that. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 20, 31-48.
- SCHWILDEN, H. 2006b. Concepts of EEG processing: from power spectrum to bispectrum, fractals, entropies and all that. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 20, 31-48.
- SCHWILDEN, H., KOCHS, E., DAUNDERER, M., JELEAZCOV, C., SCHELLER, B., SCHNEIDER, G., SCHUTTLER, J., SCHWENDER, D., STOCKMANN, G. & POPPEL, E. 2005. Concurrent recording of AEP, SSEP and EEG parameters during anaesthesia: a factor analysis. *Br J Anaesth*, 95, 197-206.
- SCHWILDEN, H. & STOECKEL, H. 1980. [Investigations on several EEG-parameters as indicators of the state of anaesthesia the median-a quantitative measure of the depth of anaesthesia (author's transl)]. *Anesthesie, Intensivtherapie, Notfallmedizin*, 15, 279-286.
- SCHWILDEN, H. & STOECKEL, H. 1993. Closed-loop feedback controlled administration of alfentanil during alfentanil-nitrous oxide anaesthesia. *Br J Anaesth*, 70, 389-93.
- SEBEL, P. S., BOWDLE, T. A., GHONEIM, M. M., RAMPIL, I. J., PADILLA, R. E., GAN, T. J. & DOMINO, K. B. 2004. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesthesia & Analgesia*, 99, 833-839.
- SPAHN, D. R., GILLIARD, N. & GARDAZ, J. P. 2001. Messung der Anästhesietiefe: Traum oder Notwendigkeit? *Der Anaesthesist*, 50, 229-230.
- STANSKI, D. R., VUYK J, AUSSEM M, AERTS R, KRAMER C, SPIERDIJK 1987. Can the EEG be used to monitor anaesthetic depth for alfentanil with N₂O. *Anesthesiology*, 67.
- STRUYS, M., VERSICHELEN, L., MORTIER, E., RYCKAERT, D., DE MEY, J. C., DE DEYNE, C. & ROLLY, G. 1998. Comparison of spontaneous frontal EMG, EEG power spectrum and bispectral index to monitor propofol drug effect and emergence. *Acta Anaesthesiol Scand*, 42, 628-36.
- THAKOR, N. V. & TONG, S. 2004. Advances in quantitative electroencephalogram analysis methods. *Annu Rev Biomed Eng*, 6, 453-95.

- THORNTON, C. & SHARPE, R. 1998. Evoked responses in anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 81, 771-781.
- TONNER, P. H. & BEIN, B. 2006. Classic electroencephalographic parameters: median frequency, spectral edge frequency etc. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 20, 147-159.
- TOOLEY, M., STAPLETON, C., GREENSLADE, G. & PRYS - ROBERTS, C. 2004a. Mid - latency auditory evoked response during propofol and alfentanil anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 92, 25-32.
- TOOLEY, M. A., STAPLETON, C. L., GREENSLADE, G. L. & PRYS-ROBERTS, C. 2004b. Mid-latency auditory evoked response during propofol and alfentanil anaesthesia. *Br J Anaesth*, 92, 25-32.
- VAKKURI, A., YLI-HANKALA, A., SANDIN, R., MUSTOLA, S., HØYMORK, S., NYBLOM, S., TALJA, P., SAMPSON, T., VAN GILS, M. & VIERTIÖ-OJA, H. 2005. Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol-nitrous oxide-alfentanil anesthesia. *Anesthesiology*, 103, 274-279.
- VIERTIÖ - OJA, H., MAJA, V., SÄRKELÄ, M., TALJA, P., TENKANEN, N., TOLVANEN - LAAKSO, H., PALOHEIMO, M., VAKKURI, A., YLI - HANKALA, A. & MERILÄINEN, P. 2004. Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex - Ohmeda S/5™ Entropy Module. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 48, 154-161.
- WIDMAN, G., SCHREIBER, T., REHBERG, B., HOEFT, A. & ELGER, C. E. 2000. Quantification of depth of anesthesia by nonlinear time series analysis of brain electrical activity. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*, 62, 4898-903.
- WILHELM, W. 2006a. EEG-Veränderungen bei Allgemeinanästhesie. *Bruhn, J.(Hrsg.)*, 48-52.
- WILHELM, W. 2006b. *Überwachung der Narkosetiefe: Grundlagen und klinische Praxis*, Deutscher Ärzte-Verlag.
- YOSHIE, N. & OKUDAIRA, T. 1969. Myogenic evoked potential responses to clicks in man. *Acta Otolaryngol Suppl*, 252, 89-103.
- ZHANG, X.-S., ROY, R. J., SCHWENDER, D. & DAUNDERER, M. 2001a. Discrimination of anesthetic states using mid-latency auditory evoked potential and artificial neural networks. *Annals of biomedical engineering*, 29, 446-453.
- ZHANG, X. S. & ROY, R. J. 2001. Derived fuzzy knowledge model for estimating the depth of anesthesia. *IEEE Trans Biomed Eng*, 48, 312-23.
- ZHANG, X. S., ROY, R. J. & JENSEN, E. W. 2001b. EEG complexity as a measure of depth of anesthesia for patients. *IEEE Trans Biomed Eng*, 48, 1424-33.

9. Anhang

Tabelle 15: Übersicht über die durchgeführten operativen Eingriffe

Eingriff :	Zentrum 1	Zentrum 2	Zentrum 3	Σ
Abszessdrainage	0	0	1	1
ACG-Resektion	0	1	0	1
Anus-Präter-Rückverlagerung	1	0	0	1
Arthroskopie, Knie	0	2	0	2
Arthroskopie, Schulter	0	4	0	4
Brustverkleinerung	0	1	0	1
Cholezystektomie	0	1	2	3
Cholezystektomie laparoskopisch	5	1	5	11
Crossover Bypass, Iliaco-femoral	0	0	0	0
Fundoplicatio, laparoskopisch	1	0	0	1
Hemicolektomie, laparoskopisch	1	0	0	1
Herniotomie	0	3	0	3
Lymphknoten-Teilresektion	0	0	1	1
Materialentfernung	0	2	3	5
Melanomresektion	0	0	1	1
Osteosynthese	0	2	3	5
Probeexcision, Oberschenkel	0	0	1	1
Rehiatographie	1	0	0	1
Reosteosynthese	0	1	1	2
Sigmaresektion	1	0	0	1
Sigmaresektion, laparoskopisch	1	0	0	1
Thyreoidektomie	0	1	0	1
TNF-Perfusion	1	0	0	1
Totalendoprothese, Hüfte	0	0	1	1
Totalendoprothese, Schulter	0	1	0	1
Umstellungsosteotomie, Hüfte	0	0	1	1
Umstellungsosteotomie, Zehe	0	1	0	1
Venenstripping	1	0	0	1
Weichteil-Debridment	0	1	0	1

Tabelle 16: EEG-Parameter gesamt

Response	Nr
1DerivAbsMaxAmp_A1.parameter.txt	1
1DerivAverageAbsMean_A1.parameter.txt	2
1DerivCrestFactor_A1.parameter.txt	3
1DerivFormFactor_A1.parameter.txt	4
1DerivStdDev_A1.parameter.txt	5
2DerivAbsMaxAmp_A1.parameter.txt	6
2DerivAverageAbsMean_A1.parameter.txt	7
2DerivCrestFactor_A1.parameter.txt	8
2DerivFormFactor_A1.parameter.txt	9
2DerivRMS_A1.parameter.txt	10
2DerivStdDev_A1.parameter.txt	11
ApEn0_30_A1.parameter.txt	12
ApEn0_49_A1.parameter.txt	13
ApEn0_90_A1.parameter.txt	14
CrDim8_20_A1.parameter.txt	15
CrestFactor_A1.parameter.txt	16
FirstTimeDerivOrderProxy_A1.parameter.txt	17
FormFactor_A1.parameter.txt	18
Kurtosis_A1.parameter.txt	19
LZc0_49_a_A1.parameter.txt	20
LZc0_90_a_A1.parameter.txt	21
Morphology_A1.parameter.txt	22
NormKurtosis_A1.parameter.txt	23
NormSkewness_A1.parameter.txt	24
P0_127.99.parameter.txt	25
P0_29.99.parameter.txt	26
P0_3.99.parameter.txt	27
P12_19.99.parameter.txt	28
P20_29.99.parameter.txt	29
P30_127.99.parameter.txt	30
P4_7.99.parameter.txt	31
P8_11.99.parameter.txt	32
PeEn0_30_5_200_A1.parameter.txt	33
PeEn0_49_5_200_A1.parameter.txt	34
PeEn0_90_A1.parameter.txt	35
RMS_A1.parameter.txt	36
SEF95_A1.parameter.txt	37
SEn_a_A1.parameter.txt	38
ShannonEntropy_A1.parameter.txt	39
Skalierungskoeffizient11_26_A1.parameter.txt	40
Skalierungskoeffizient11_30_A1.parameter.txt	41
Skewness_A1.parameter.txt	42
SpectralEntropy_A1.parameter.txt	43
WSMF8_200_a_A1.parameter.txt	44
WSMF8_30_a_A1.parameter.txt	45

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: AEP-anatomische Korrelate	4
Abbildung 2: Elektrische und akustische Wellenformen von rarefaction, condensation und alternierend rarefaction und condensation Klicks	7
Abbildung 3: Die vier stabilen Narkosephasen	14
Abbildung 4: Studiendesign	15
Abbildung 5: Narkoseplatz mit anästhesiertem Patienten.....	16
Abbildung 6: Elektrodenpositionen im internationalen 10-20-System	17
Abbildung 7: Vergleich PAR zu ABR.....	42
Abbildung 8: Typischer PAR und normales AEP im Vergleich	43

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten der Probanden	29
Tabelle 2: Vom Klick komplett unbeeinflusste Parameter	30
Tabelle 3: Vom Klick-Stimulus nur geringfügig beeinflusste Parameter (Änderung in einer Phase).....	30
Tabelle 4: Durch den Klick-Stimulus beeinflusste Parameter (Änderung in zwei Narkosephasen).....	31
Tabelle 5: Durch den Klick-Stimulus beeinflusste Parameter (Änderung in drei Narkosephasen).....	32
Tabelle 6: Fallanzahl gesamt.....	32
Tabelle 7: Ausgewertete Fallanzahl.....	33
Tabelle 8: Leistungen der einzelnen Frequenzbänder	34
Tabelle 9: Weighted spectral median frequency	36
Tabelle 10: ApEn, PeEn, LZc, Sen	37
Tabelle 11: PeEn.....	45
Tabelle 12: Entropien	48
Tabelle 13: Übersicht Frequenzbänder	49
Tabelle 14: LZc, ApEn.....	50
Tabelle 15: Übersicht über die durchgeführten operativen Eingriffe	62
Tabelle 16: EEG-Parameter gesamt.....	63

12. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Anna Camilla Alexandrine Paukner
Geburtsdatum	13.08.1987
Staatsangehörigkeit	Deutsch

Ausbildung

Seit 08/2015	angestellte Zahnärztin in der Zahnarztpraxis Oliver Oettrich, München
09/13 – 07/15	Assistenzärztin Praxis Dr. Rüdiger Dinse, München
08/07 – 07/13	Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München Abschluss der Zahnärztlichen Prüfung
09/99 – 07/07	Pestalozzi Gymnasium München Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
09/98 – 07/99	Anton-Bruckner-Gymnasium, Straubing