

Vergleich verschiedener EEG-Parameter: Spektrale Eckfrequenz 95, approximate Entropie und Bispektral-Index

J. Bruhn

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und spezielle Intensivmedizin, Universitätsklinik Bonn
(Direktor: Prof. Dr. A. Hoeff)

Einleitung

Eine automatische Analyse des EEG wird zunehmend zum Monitoring der elektrischen Aktivität des Gehirns in der Anästhesie verwendet mit dem Ziel, einen Parameter zu erhalten, der einen Anhalt für die Narkosetiefe bietet. Die automatische Analyse reduziert das komplexe EEG-Rohsignal auf einen einzelnen EEG-Parameter, durch den der Effekt von Anästhetika auf das EEG quantifiziert werden kann.

Neben der seit annähernd 20 Jahren verwendeten spektralen Eckfrequenz 95 (SEF 95) (1) wurden in den letzten Jahren der Bispektral-Index (2) (Aspect Medical Systems Inc., Natick, MA, USA) und die approximate Entropie (3) (ApEn) als EEG-Parameter vorgestellt und wissenschaftlich evaluiert. Weitere Verfahren wie der Narcotrend (Arbeitsgruppe Informatik / Biometrie der Anästhesie, Medizinische Hochschule Hannover) und der Patient State Analyzer der Firma Physiometrix/Baxter (Physiometrix, Baxter Healthcare Corp., Round Lake, IL, USA) wurden entwickelt und durchlaufen zur Zeit die ersten Phasen der klinischen Studien.

Die SEF95 wird nach Fast-Fourier-Transformation als 95%-Perzentile des Power-Spektrums berechnet, d.h. diejenige Frequenz, unter der 95% der Power liegen. Der Bispektralindex ist ein Multiparameterindex, der neben der Quantifizierung der Phasenkopplung eine relative Beta-Ratio und eine Burst-Suppression-Ratio einschließt (2, 4). Die approximate Entropie quantifiziert die Regelmäßigkeit von Datenreihen, d.h. die Vorhersagbarkeit des nächsten Amplitudenwertes aus der Kenntnis der vorangegangenen Amplitudenwerte (3, 5).

Im allgemeinen verschiebt sich mit zunehmender Anästhetikakonzentration das Powerspektrum und somit die SEF95 in Richtung niedriger Frequenzen; das Ausmaß der Phasenkopplung und die Regelmäßigkeit der Amplitudenzeitreihe nehmen zu.

Das Wach-EEG ist hochfrequent und niedrig-amplitudig. Geringe Konzentrationen von Anästhetika führen zu einer Zunahme der hochfrequenten Anteile (Exzitation). Eine weitere Zunahme der Anästhetikakonzentration führt zu einer Abnahme der hochfrequenten Anteile und einer Zunahme der niedrigfre-

quenten Anteile, somit zu einem zunehmend langwelligeren EEG mit zunehmenden Amplituden. Sehr hohe Anästhetikakonzentrationen führen zu Burst-Suppression-Mustern mit vermehrten isoelektrischen Anteilen (suppression) bis zur kompletten elektrischen Inaktivität, dem Nulllinien-EEG.

Somit lassen sich mit zunehmender Anästhetikakonzentration vier EEG-Phasen unterscheiden:

1. Wach-EEG
2. Exzitationsphase
3. Phase der chirurgischen Narkosetiefe
4. Burst-Suppression-Muster.

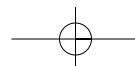
Ein idealer EEG-Parameter sollte einen monophasischen Verlauf, d.h. einen kontinuierlichen Anstieg oder Abfall über alle 4 Phasen aufweisen. Jede dieser Phasen hat ihre eigenen Besonderheiten, denen ein idealer EEG-Parameter gerecht werden muß.

Phase 1: Wach-EEG

Der EEG-Parameter beim wachen Patienten sollte möglichst stabil sein. Das heißt zum einen, daß der Einfluß von Artefakten, z.B. durch Augen-, Lid- und Körperbewegungen des Patienten, die besonders im Wachzustand auftreten, auf den EEG-Parameter so gering wie möglich sein sollte und zum anderen, daß der EEG-Parameterwert im Wachzustand im Vergleich zwischen verschiedenen Patienten so konstant wie möglich sein sollte, denn nur dann läßt sich ein bestimmter absoluter EEG-Parameter-Wert dem Aktivitätszustand "wach" zuordnen und gegenüber einem anderen Aktivitätszustand, z.B. "sediert", abgrenzen.

Verschiedene EEG-Parameter lassen sich in dieser Phase mittels Signal-Rausch-Verhältnissen vergleichen, wobei sich das Rauschen aus den Schwankungen der EEG-Parameter-Werte während des Wach-Zustands und das Signal sich aus dem EEG-Effekt nach Gabe eines Anästhetika-Bolus ergibt.

Dieses wurde für SEF95 und approximate Entropie in folgendem Studiendesign untersucht (6): 16 gesunde Probanden, 25 - 65 Jahre alt, wurden zur Messung des Wach-EEGs aufgefordert, ruhig und mit geschlossenen Augen zu liegen. Die EEG-Registrierung im



Klinische Anästhesie

Wach-Zustand dauerte im Median 18 Minuten. Dann erfolgte die Applikation eines Propofol-Bolus von 2 mg/kg.

Gemessen wurde das Signal(maximaler EEG-Effekt nach Propofol-Bolus)-Rausch(Standardabweichung unter Ruhebedingungen)-Verhältnis unter Einschluß aller Artefakte sowie nach Artefaktausschluß. Beide Signal-Rausch-Verhältnisse waren für die approximate Entropie signifikant besser als für SEF95 (2.48 ± 0.44 [Mittelwert \pm Standardfehler] versus 1.69 ± 0.32 unter Einschluß aller Artefakte, 6.92 ± 1.27 versus 3.17 ± 0.62 nach Artefaktausschluß). Zudem zeigte die approximate Entropie eine wesentlich höhere intra- und interindividuelle Konstanz der Ausgangswerte als die SEF95. Der mittlere Propofoleffekt überstieg bei der approximativen Entropie die Schwankungen zwischen den mittleren individuellen Wach-EEG-Werten um das 5,19fache, bei der SEF95 nur um das 2,22fache.

Abbildung 1 zeigt den Verlauf von approximativer Entropie und SEF95 für den ersten Patienten. Während die approximate Entropie - abgesehen von wenigen artefaktbedingten Ausreißern - sehr stabil ist, schwanken die Werte für die SEF95 unter den gleichen Ruhebedingungen sehr stark.

Da der Bispektralindex bereits geräteintern artefaktbereinigt und mehrere EEG-Epochen für den Bispektral-Index-Wert geräteintern gemittelt werden, konnte der Bispektral-Index leider in dieser Studie nicht mit der SEF95 und der approximativen Entropie verglichen werden.

Phase 2: Exzitationsphase

Während höhere Anästhetikakonzentration eine dosisabhängige Abnahme der hochfrequenten Anteile und eine dosisabhängige Zunahme der niedrigfrequenten Anteile des EEG bewirken, führen geringe Konzentrationen von Anästhetika zu einer vorübergehenden Zunahme der hochfrequenten Anteile. Dieser biphasische Verlauf betrifft insbesondere die SEF95, die bei leichter Narkose (Exzitation) ansteigt und erst später bei tieferer Narkose wieder sinkt. Dadurch treten gleiche SEF95-Werte sowohl beim wachen wie auch beim anästhesierten Patienten auf. Auf die dosisabhängige Abnahme der Regelmäßigkeit der Amplitudenwerte, die durch die approximate Entropie quantifiziert wird, scheint die vorübergehende Zunahme der hochfrequenten Anteile keinen wesentlichen Einfluß zu haben.

Abbildung 2 zeigt die Werte für SEF95 und approximate Entropie bei Propofolinfusion mit langsam steigenden Effektkompartimentkonzentrationen. Während die approximate Entropie kontinuierlich abfällt, zeigt die SEF95 eine initiale Exzitation (= Anstieg) mit erst später erfolgendem Abfall (unpublizierte eigene Daten).

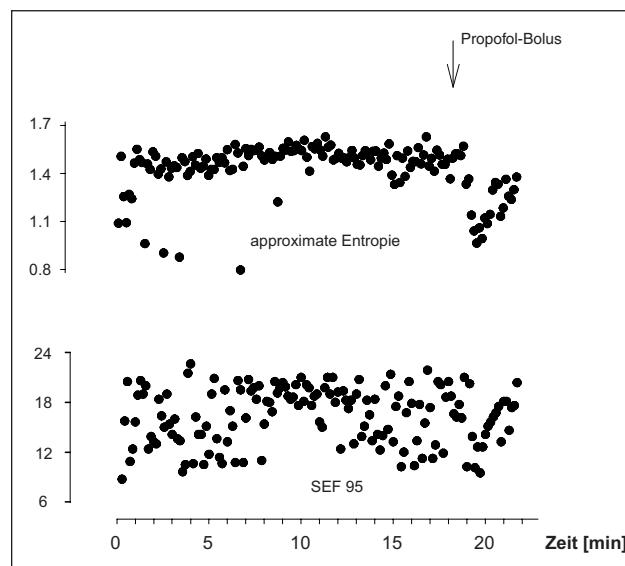


Abbildung 1: Vergleich zwischen Spektraler Eckfrequenz 95 (SEF 95) und approximativer Entropie vor (Ruhebedingung) und nach Propofol-Bolus (ein Patient). Jeder Punkt repräsentiert den EEG-Parameter-Wert einer 8s-Epoche. Die y-Achse wurde normalisiert, so daß die Distanzen zwischen dem medianen Parameter-Wert unter Ruhebedingungen und dem medianen maximalen Effekt nach Propofol für beide EEG-Parameter gleich sind (modifiziert nach (6)).

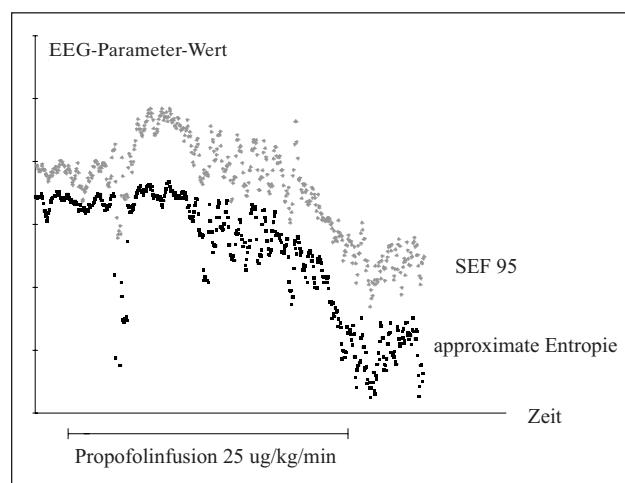
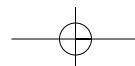


Abbildung 2: Bei niedrig dosierter Propofolinfusion zeigt die Spektrale Eckfrequenz 95 im Gegensatz zur approximativen Entropie einen biphasischen Verlauf mit initialer Exzitation.

Für den Bispektralindex wurde eine "relative Beta-Ratio" als Subparameter implementiert, um diese vorübergehende Zunahme der hochfrequenten Anteile zu detektieren und dennoch einen kontinuierlichen Abfall des Bispektral-Index-Wertes zu gewährleisten.

Im Bereich dieser Phase tritt der Bewußtseinsverlust ein. Somit lassen sich für verschiedene EEG-Para-



Minisymposium: Überwachung der "Narkosetiefe"

meter ihre Sensitivität/Spezifität in bezug auf die Vorhersage Erhalt bzw. Verlust des Bewußtseins vergleichen.

Dieses wurde für SEF95, approximate Entropie und Bispektral-Index in folgendem Studiendesign untersucht (7): 37 Patienten, ASA I - II, 16 - 80 Jahre, wurden mit einer Kombination aus Midazolam, Fentanyl und Propofol eingeleitet. Der Zeitpunkt, zu dem eine 50ml-Spritze, zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten, fallengelassen wurde, wurde als Zeitpunkt des Bewußtseinsverlusts definiert. Die Sensitivität/Spezifität in bezug auf die Vorhersage des Bewußtseinszustands war für die approximate Entropie höher als für die SEF95, jedoch deutlich niedriger als für den Bispektral-Index. Die Aussagekraft dieser Studie wurde allerdings wegen gravierender methodischer Mängel und einem abweichenden Algorithmus für die Berechnung der approximativen Entropie in Frage gestellt (8).

Eine neuere Studie (9), die ebenfalls die Sensitivität/Spezifität in bezug auf die Vorhersage des Bewußtseinszustands untersuchte, fand mit adäquatem Algorithmus für die Berechnung der approximativen Entropie sogar einen im Durchschnitt höheren Wert von 87% für die Sensitivität/Spezifität im Vergleich mit dem Bispektral-Index (82%).

Phase 3: Chirurgische Narkosetiefe

Während sich die o.g. Ergebnisse auf relativ niedrige Anästhetikakonzentrationen beziehen, bei denen der Patient zumeist noch erweckbar ist, sind für eine chirurgische Narkosetiefe höhere Anästhetikakonzentrationen erforderlich. Verschiedene EEG-Parameter lassen sich in dieser Phase insbesondere mittels der Güte ihrer Korrelation mit der Anästhetikakonzentration vergleichen.

Dieses wurde für SEF95, approximate Entropie und Bispektral-Index in folgendem Studiendesign untersucht (3): 12 Patientinnen, 33 bis 65 Jahre alt, die sich elektiven gynäkologischen Laparatomien unterzogen, wurden mit Propofol eingeleitet. Die weitere Narkoseaufrechterhaltung erfolgte ohne Opiat nur mit Desfluran. Zwischen Peritonealeröffnung und Peritonealverschluß, einer Phase, in der der chirurgische Stimulus weitestgehend identisch ist, wurde die Desfluran-Konzentration systematisch zwischen 0,6 und 1,6 MAC variiert (Abb. 3). Mittels simultanen pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Modeling lassen sich aus den endtidalen Desflurankonzentrationen (Abb. 4, links) die Desfluran-Effekt-Kompartiment-Konzentrationen (Abb. 4, rechts) im Gehirn berechnen. Dieses eliminiert die zeitliche Latenz zwischen endtidalen Desflurankonzentrationen und EEG-Effekt. Unter Zugrundelegung eines sigmoidalen $emax$ -Modells lassen sich Desfluran-Effekt-Kompartiment-Konzentrationen mit den EEG-Parameterwerten korrelieren und das Bestimmtheitsmaß R^2 errechnen. Die

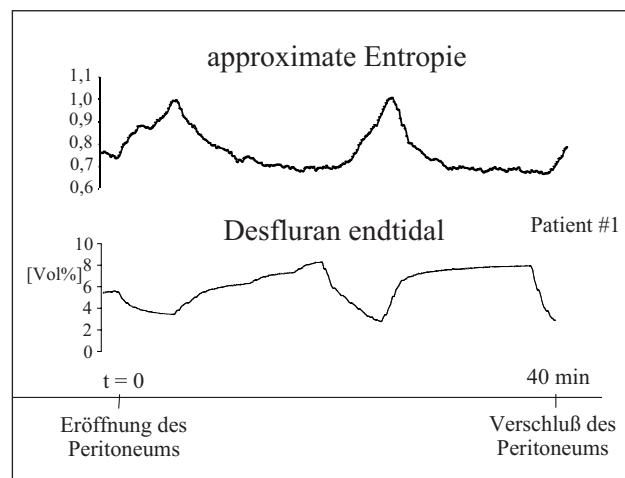


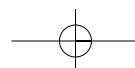
Abbildung 3: Die Veränderungen der endtidalen Desfluran-Konzentrationen gehen mit inversen Veränderungen des Wertes der approximativen Entropie des EEG einher (modifiziert nach (3)).

Korrelationen für SEF95 ($R^2 = 0.85 \pm 0.10$ [Mittelwert \pm Standardabweichung]) und approximate Entropie ($R^2 = 0.85 \pm 0.12$) waren leicht, aber nicht signifikant besser als die für den Bispektral-Index ($R^2 = 0.82 \pm 0.13$).

Dieses exzelle Verhalten der SEF95 während chirurgischer Narkosetiefe in Abwesenheit von Artefakten, Exzitation oder Burst-Suppression-Mustern erklärt trotz der Schwächen in anderen Phasen, warum die SEF 95 vor der Entwicklung von Bispektral-Index und approximativer Entropie der Standard-EEG-Parameter werden konnte.

Phase 4: Burst-Suppression-Muster

Bei noch höherer Anästhetika-Konzentration kommt es zum Auftreten von Burst-Suppression-Mustern, einem Wechsel von Phasen ohne wesentliche elektrische kortikale Aktivität (suppression) und hochfrequenten Bursts. Die Dauer der Phasen ohne wesentliche elektrische kortikale Aktivität (suppression) wird als Burst Suppression Ratio (entspricht dem Zeitanteil der Suppression während einer EEG-Epoche in %) quantifiziert (10). Die Burst Suppression Ratio nimmt dosisabhängig mit zunehmender Anästhetikakonzentration zu. Zwischen den Suppression-Phasen ohne wesentliche elektrische kortikale Aktivität kommt es zu hochfrequenten Bursts. Diese führen zu einem paradoxen Anstieg der frequenzabhängigen EEG-Parameter wie SEF95. Die von der approximativen Entropie quantifizierte Regelmäßigkeit der Amplitudenwerte nimmt bedingt durch die hohe Regelmäßigkeit der isoelektrischen Linie während der Suppression-Phase kontinuierlich weiter zu. Für den Bispektralindex wurde eine "suppression ratio" als Subparameter implementiert, um auch bei Auftreten von Burst-Suppression-Mustern einen weiteren kontinuierlichen Abfall des Bispektral-Index-Wertes zu gewährleisten.



Klinische Anästhesie

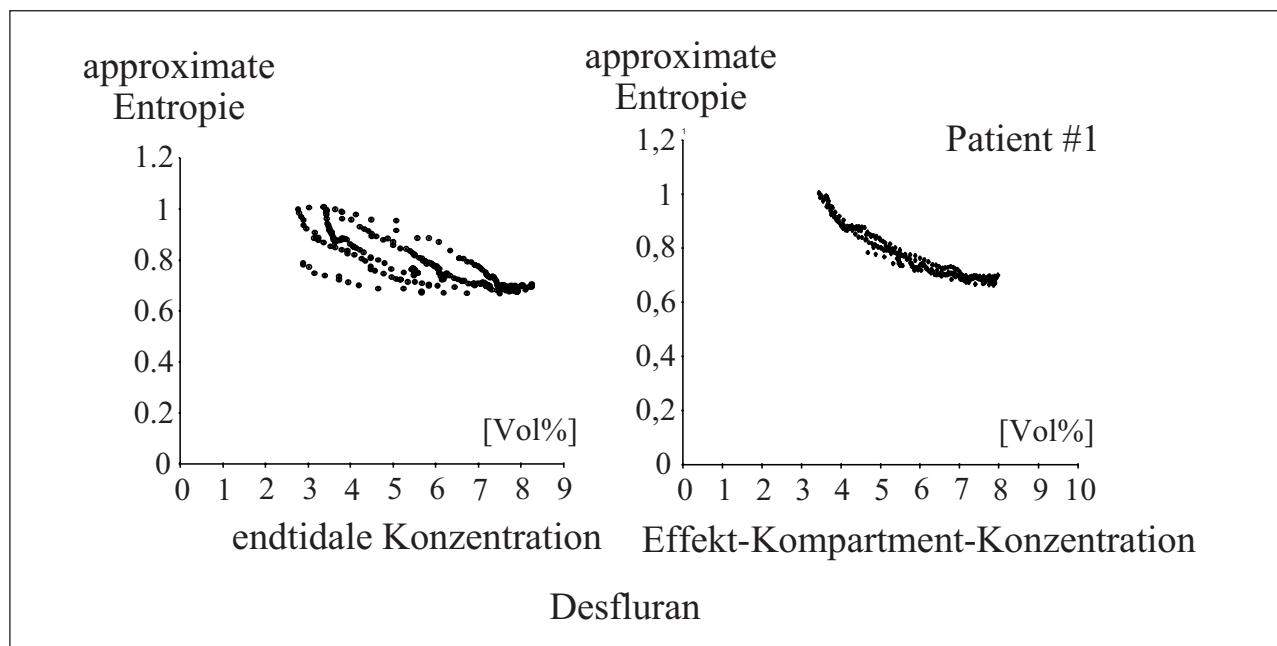


Abbildung 4: Beziehung zwischen approximativer Entropie und endtidaler Desfluran-Konzentration (links) und zwischen approximativer Entropie und Desfluran Effekt-Kompartiment-Konzentration (rechts) für denselben Patienten wie in Abb. 3 (modifiziert nach (3)).

Verschiedene EEG-Parameter lassen sich in dieser Phase mittels Korrelation mit der Burst Suppression-Ratio vergleichen.

Dieses wurde für SEF95, approximate Entropie und Bispektral-Index in folgenden Studiendesigns untersucht (11, 12): 11 Patientinnen, ASA I-II, 23 - 62 Jahre alt, erhielten Isofluran als Monoanästhetikum in ansteigenden Dosierungen bis zum Auftreten von Burst-Suppression-Mustern (11), bzw. 10 Probanden, 20 - 40 Jahre alt, erhielten Propofol als Monoanästhetikum in ansteigenden Dosierungen bis zum Auftreten von Burst-Suppression-Mustern (12). Für jede 8s-EEG-Epoche (11) bzw. 5s-EEG-Epoche (12) wurde

die Burst Suppression-Ratio berechnet und mit dem jeweiligen EEG-Parameter-Wert korreliert.

Für die SEF95 wurde keine einheitliche Beziehung zur Burst-Suppression-Ratio gefunden; es zeigte sich allerdings ein Trend ($r = 0,29$) zu paradox ansteigenden SEF95-Werten bei zunehmender Burst-Suppression-Ratio. Im Gegensatz dazu kam es mit zunehmender Burst-Suppression-Ratio zu einem adäquaten, kontinuierlichen Abfall der approximativen Entropie ($r = -0,94$) (Abb. 5).

Bis zu einer Burst-Suppression-Ratio von 40% fanden sich relativ konstante Bispektral-Index-Werte unab-

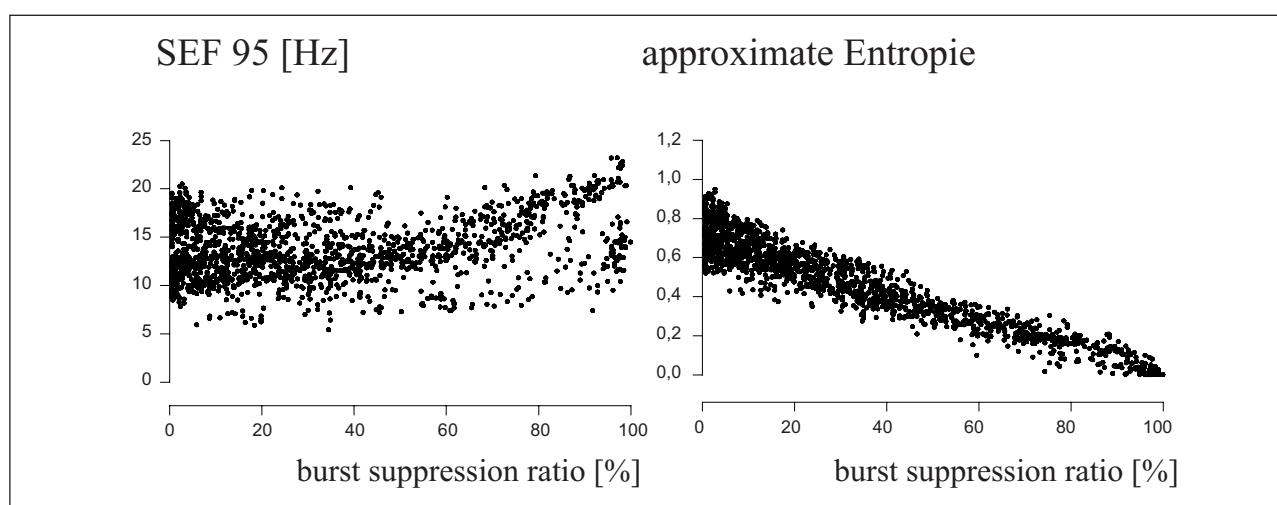
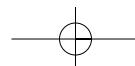


Abbildung 5: Beziehung zwischen Spektraler Eckfrequenz 95 (SEF 95) (links) bzw. approximativer Entropie (rechts) und der Burst-Suppression-Ratio (modifiziert nach (11)).



Minisymposium: Überwachung der "Narkosetiefe"

hängig von der Burst-Suppression-Ratio ($r = 0,13$). Somit wurde ein zunehmender Anästhetikaeffekt auf das EEG mit einer Zunahme der Burst-Suppression-Ratio bis 40% nicht adäquat durch einen Abfall des Bispektral-Index-Wertes wiedergegeben. Oberhalb einer Burst-Suppression-Ratio von 40% war die Burst-Suppression-Ratio ohne jegliche interindividuelle Varianz linear mit dem Bispektral-Index-Wert korreliert ($r = -1$) (Abb. 6).

Fazit

Zusammenfassend erfüllten sowohl der Bispektral-Index als auch die approximate Entropie die gestellten Anforderungen in allen vier Phasen und zeigten insgesamt einen monophasischen Verlauf (durchgezogene Linie in Abbildung 7), während die SEF95 bedingt durch die Exzitation geringer Anästhetikakonzentrationen als auch durch ihren Anstieg bei Auftreten von Burst-Suppression-Mustern einen mehrphasischen Verlauf zeigt (gestrichelte Linie in Abb. 7). Dieses erklärt, warum der Bispektral-Index die SEF95 als EEG- "gold standard" ersetzt hat, und weist daraufhin, daß die approximate Entropie das Potential hat, eine Alternative zum Bispektral-Index zu werden. Neue EEG-Parameter werden ebenfalls ihre Leistungsfähigkeit in allen vier Phasen erweisen müssen, bevor sie zu einer echten Alternative zum Bispektral-Index werden können.

Literatur

1. *Rampil IJ, Holzer JA, Quest DO, Rosenbaum SH, Correll JW*: Prognostic value of computerized EEG analysis during carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 1983; 62:186-92
2. *Sigl JC, Chamoun NG*: An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994; 10:392-404
3. *Bruhn J, Röpcke H, Hoeft A*: Approximate entropy as an EEG measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 92:715-726
4. *Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P*: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86:836-847
5. *Pincus SM, Gladstone IM, Ehrenkranz RA*: A regularity statistic for medical data analysis. *J Clin Monit* 1991; 7:335-345
6. *Bruhn J, Bouillon T, Hoeft A, Shafer SL*: Artifact robustness, inter-/intraindividual baseline stability and rational EEG parameter selection. *Anesthesiology* 2002; 96:54-9
7. *Sleigh JW, Donovan J*: Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82:666-71
8. *Bruhn J*: EEG indices and heart rate variability as measures of depth of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 83:687 (letter)
9. *Viertio-Oja H, Sarkela M, Talja P, Tolvanen-Laakso H, Yli-Hankala A*: Entropy of the EEG signal is a robust index for depth of hypnosis. *Anesthesiology* 2000; 93:A-1369
10. *Rampil IJ, Weiskopf RB, Brown JG, Eger EI II, Johnson BH, Holmes MA, Donegan JH*: Isoflurane and isoflurane produce similar dose-related changes in the electroencephalogram of pigs. *Anesthesiology* 1988; 69:298-302
11. *Bruhn J, Röpcke H, Rehberg B, Bouillon T, Hoeft A*: EEG Approximate Entropy Correctly Classifies the Occurrence of Burst Suppression Pattern as Increasing Anesthetic Drug Effect. *Anesthesiology* 2000; 93: 981-5
12. *Bruhn J, Bouillon T, Shafer SL*: Bispectral index (BIS) and burst suppression: revealing a part of the BIS algorithm. *J Clin Monit* 2001; 16:593-6.

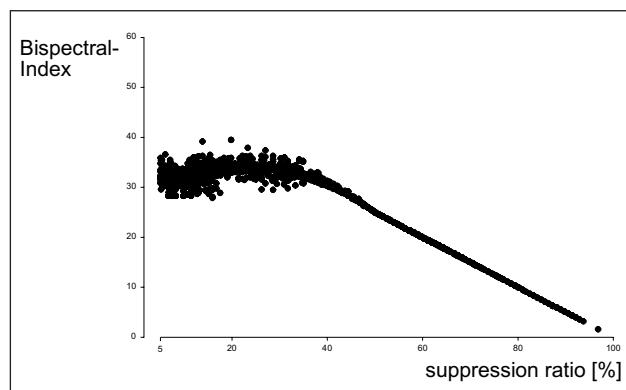


Abbildung 6: Beziehung zwischen Bispektral-Index und Suppression Ratio (modifiziert nach (12)).

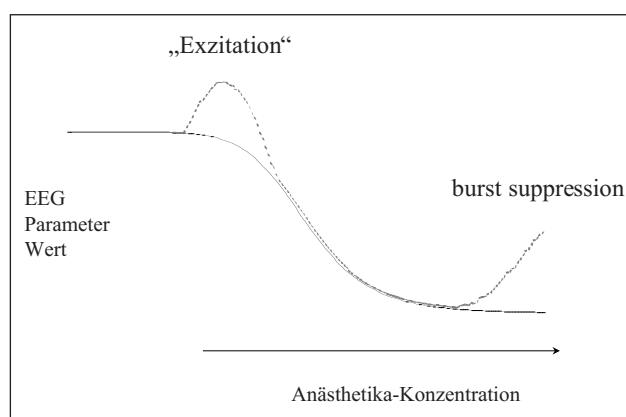


Abbildung 7: Schematisierter monophasischer (durchgezogene Linie) versus mehrphasischer (gestrichelte Linie) Verlauf von EEG-Parametern mit zunehmender Anästhetikakonzentration.

- Korrespondenzadresse:**
Dr. med. Jörgen Bruhn
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
spezielle Intensivmedizin
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn.